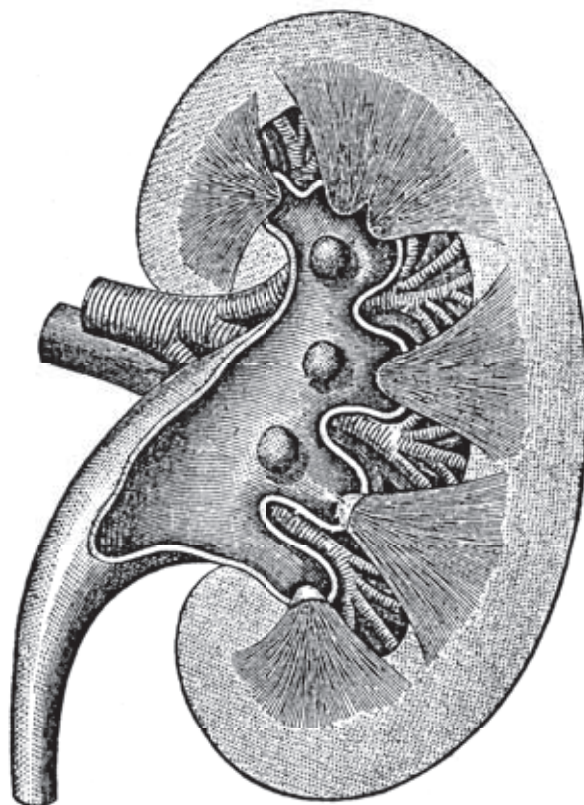
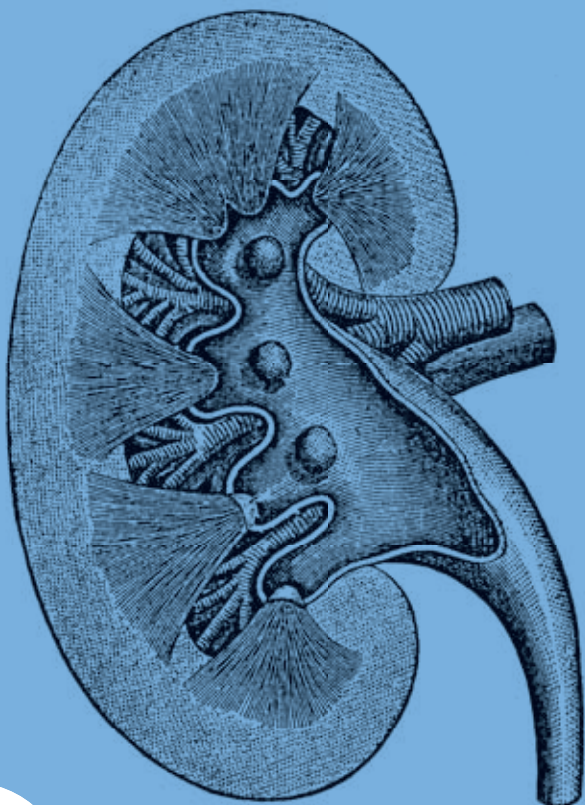


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

урология и нефрология №4, 2016

# ТЕРАПИЯ



№

33

Антибактериальная и фитотерапия при простатите: рекомендации Европейской ассоциации урологов

6

Роль мужского фактора в невынашивании беременности и нарушениях раннего эмбриогенеза

18

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы как системное гормонально-метаболическое заболевание

32



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски и архив журнала



# СЕКРЕТНЫЙ АГЕНТ МУЖСКОГО ЗДОРОВЬЯ

**Цернилтон® и Цернилтон® форте** обладают комплексным механизмом действия и оказывают эффекты:<sup>1</sup>

- Уменьшение воспалительного процесса
- Избирательная блокада  $\alpha 1$ -адренорецепторов
- Ингибирование  $5\alpha$ -редуктазы

**Могут использоваться при назначении стандартных<sup>2</sup> схем лечения острого, хронического простатита и ДГПЖ**

Способствуют уменьшению частоты и степени выраженности рецидивов ХП<sup>3</sup>

Препятствуют прогрессированию и развитию осложнений ДГПЖ<sup>3</sup>



Микробиологически ферментированный экстракт пыльцы разнообразных растений



Наивысшая степень доказательности EAU Guidelines 2015<sup>4</sup>



Производство соответствует международным стандартам качества

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Цернилтон® таблетки. Регистрационное удостоверение П № 014227/01 от 06.06.2008.
2. Использование  $\alpha 1$ -адреноблокаторов, ингибиторов тестостерон-5-альфа редуктазы, противовоспалительных и других лек. препаратов прописанных в стандартах лечения МИН.ЗДРАВ РФ в лечении ХП и ДГПЖ.
3. Журнал «Урология», 2010, №1 «Сравнительное клиническое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом» О.И. Аполихин, Ю.Г. Аляев, А.В. Сивков, А.З. Винаров, В.Н. Ощепков, Н.Г. Кешишев, Д.А. Бедретдинова, Н.Д. Ахведиани.
4. Официальные рекомендации Европейской Ассоциации Урологов.



ООО Группа компаний «Граминэкс – фарма»  
Эксклюзивный представитель Graminex LLC (USA)  
в России и странах СНГ

117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 16, корпус 2, офис 147  
телефон: +7 (499) 124-02-21, факс: +7 (499) 124-11-80  
www.cernilton.ru; e-mail: info@cernilton.ru



**XI Всероссийская  
научно-практическая конференция**

**«Рациональная фармакотерапия  
в УРОЛОГИИ – 2017»**

**9–10 февраля 2017 г.**

**Центральный дом ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д. 16**

**В программе конференции:**

- Обсуждение изменений в Европейском руководстве по урогенитальным инфекциям 2015–2016 гг.
- Обсуждение обновленных Российских национальных рекомендаций «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2016–2017 гг.
- Симпозиум по проблеме «Врожденный иммунный ответ слизистых оболочек и генетическая предрасположенность к мочевой инфекции»
  - ✓ Генетический контроль острого цистита
  - ✓ Супрессия врожденного иммунитета уропатогенной кишечной палочкой
  - ✓ Влияние иммунного препарата Уро-Ваксом на показатели врожденного и адаптивного иммунитета у женщин с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей
- Пленарное заседание по проблеме «Уросепсис»
  - ✓ Новые определения сепсиса, синдрома системной воспалительной реакции в 2016 г.
  - ✓ Новые критерии диагностики уросепсиса
  - ✓ Результаты международного исследования по уросепсису SERPENS-study
- Круглый стол «Биофильм-инфекции – междисциплинарная проблема!»
- Растущая антимикробная резистентность уропатогенов – угроза не только для урологии
- Новые антибактериальные препараты для осложненной инфекции мочевых путей
- Принципы антимикробной политики в стационаре
- Принципы разработки формуляра лекарственных средств для урологических заболеваний
- Концепция выбора антимикробных препаратов в амбулаторной практике, учитывая теорию «коллатерального эффекта»
- Альтернативные методы лечения инфекции мочевых путей
- Принципы антимикробной профилактики урологических вмешательств и операций
- Дозирование антимикробных препаратов в условиях мультирезистентных возбудителей урогенитальной инфекции
- Рецидивирующая инфекция мочевых путей – роль гормонов
- Круглый стол «Инфекции, передаваемые половым путем, – междисциплинарный подход: урологи, дерматовенерологи, гинекологи»
- Симпозиум по проблеме «Интерстициальный цистит и синдром хронической тазовой боли»
- Школа по клинической фармакологии для урологов
- Фитотерапия в урологии
- Метафилактика мочекаменной болезни
- Фармакоэкономика лекарственной терапии урологических заболеваний
- Рациональная фармакотерапия андрологических заболеваний
- Влияние лекарственных препаратов на сперматогенез
- Расстройства мочеиспускания, возможности фармакотерапии
- Андрогендефицитные состояния
- Антисептики, дезинфектанты и внутрибольничная инфекция
- Нежелательные побочные действия лекарственных препаратов
- Оригинальные лекарственные средства и генерики

**В рамках конференции будет проводиться конкурс научных работ молодых ученых (до 35 лет).**

**В работе конференции примут участие**

ведущие российские и зарубежные эксперты, члены Европейского общества инфекций в урологии  
**Florian Wagenlehner** (Германия), **Björn Wullt** (Швеция), **Zafer Tandogdu** (Великобритания).

**Организаторы конференции:**

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
- Российское общество урологов

**Оргкомитет:**

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51  
Тел.: **(499) 164-77-35**

**Размещение тезисов.** Прием тезисов до 9 декабря 2016 г. по адресу: medforum2008@mail.ru.

Информация об условиях публикации тезисов на сайте НИИ урологии [www.uro.ru](http://www.uro.ru)

**Условия участия.** Участие для врачей бесплатное. Регистрация участников конференции на сайте [www.uro.ru](http://www.uro.ru).

Окончание online-регистрации – 6 февраля 2017 г.

По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки обращаться в компанию АМИ «Медфорум».

Тел.: **(495) 234-07-34**, доб. 119, e-mail: [n.titova@medforum-agency.ru](mailto:n.titova@medforum-agency.ru)

**Генеральный информационный спонсор:**



**Информационные спонсоры:**



**Организатор выставочной экспозиции:**





Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации  
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ  
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ

25 ноября 2016, Москва

Научно-практическая конференция

# Лабораторная медицина 2016: будущее и новации

Председатель конференции

М. Г. Вершинина - заведующая лабораторным корпусом ФГБУ "ЦКБП" УДП РФ,  
заведующая курсом клинической лабораторной диагностики кафедры семейной  
медицины ФГБУ ДПО "ЦГМА" УДП РФ.

В программе конференции:

- Новые подходы в лабораторной оценке системных воспалительных реакций
- Современные и инновационные методы лабораторной диагностики нарушения иммунитета
- Современные подходы к организации лабораторной диагностики сепсиса в многопрофильном стационаре
- Выявление основных возбудителей гнойно-септических инфекций и генов
- Инновационный метод персонифицированной диагностики регенераторного потенциала кожи
- Система поддержки принятия решений и лабораторные информационные системы
- Системы автоматизации преаналитического этапа как инструмент снижения лабораторных ошибок

Место проведения:

г. Москва, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ,  
г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.15, проходная №2, главный корпус (№1).

Регистрация и начало работы выставки в 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru),

по эл. почте: [info@eecmedical.ru](mailto:info@eecmedical.ru) или по телефонам:

+7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Эффективная  
фармакотерапия. 33/2016.  
Урология и нефрология. № 4

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**  
член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**  
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**  
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ  
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА  
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ  
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА  
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ  
докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС  
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН  
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН  
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ  
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ  
докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ  
докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН  
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления**  
**«Урология и нефрология»**

О.И. АПОЛИХИН, И.А. АПОЛИХИНА,  
А.З. ВИНАРОВ, С.П. ДАРЕНКОВ,  
Т.И. ДЕРЕВЯНКО, В.М. ЕРМОЛЕНКО,  
С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, А.А. КАМАЛОВ,  
В.А. КОВАЛЕВ, М.И. КОГАН,  
Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ, Б.К. КОМЯКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, О.Б. ЛОРАН,  
А.Г. МАРТОВ, А.М. МИЛЛЕР,  
Н.А. МИХАЙЛОВА, Т.С. ПЕРЕПАНОВА,  
Д.Ю. ПУШКАРЬ, В.В. РАФАЛЬСКИЙ,  
И.В. ЧЕРНЫШЕВ, Е.М. ШИЛОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор  
А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта  
«Урология и нефрология»  
Т. ФАЛЕЕВА (t.faleeva@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА  
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА  
Корректор Е. САМОЙЛОВА  
Дизайнер Н. НИКАШИН  
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 8500 экз.  
Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс  
по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию  
журнала на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов  
Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения  
редакции журнала. Мнение редакции может не  
совпадать с мнением авторов

**Авторы, присылающие статьи для публикации,**  
**должны быть ознакомлены с инструкциями**  
**для авторов и публичным авторским договором.**  
Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен  
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

# Содержание

## Лекции для врачей

К.Л. ЛОКШИН

Актуальные вопросы лечения бактериальных и абактериальных простатитов:  
каковы показания для антибактериальной и фитотерапии?

6

## Клиническая эффективность

О.В. ТЕОДОРОВИЧ, М.Н. ШАТОХИН, Г.Г. БОРИСЕНКО, А.В. КРАСНОВ

Использование различных лекарственных форм препарата Витапрост®  
в эндouroлогии

10

## Обзор

Е.А. ЕФРЕМОВ, Е.В. КАСАТОНОВА, Я.И. МЕЛЬНИК, В.В. СИМАКОВ

К вопросу о мужском вкладе в невынашивание беременности  
и нарушения раннего эмбриогенеза

18

И.А. ТЮЗИКОВ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы  
как системное гормонально-метаболическое заболевание:  
время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии

32

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

O.I. APOLIKHIN, I.A. APOLIKHINA,

I.V. CHERNYSHOV, S.P. DARENKOV,

T.I. DEREVYANKO, S.Yu. KALINCHENKO,

A.A. KAMALOV, M.I. KOGAN,

B.K. KOMYAKOV, V.A. KOVALEV,

N.L. KOZLOVSKAYA, K.L. LOKSHIN,

O.B. LORAN, A.G. MARTOV,

N.A. MIKHAYLOVA, A.M. MILLER,

T.S. PEREPANOVA, D.Yu. PUSHKAR,

V.V. RAFALSKY, Ye.M. SHILOV,

A.Z. VINAROV, V.M. YERMOLENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

T. FALEYEVA

t.faleeva@medforum-agency.ru

# Contents

## Clinical Lectures

K.L. LOKSHIN

Topical Issues in Treatment of Bacterial and Nonbacterial Prostatitis:  
What are Indications for Antibacterial Therapy and Phytotherapy?

6

## Clinical Efficacy

O.V. TEODOROVICH, M.N. SHATOKHIN, G.G. BORISENKO, A.V. KRASNOV

Various Pharmaceutical Forms of Vitaprost® Used in Endourology

10

## Review

Ye.A. YEFREMOV, Ye.V. KASATONOVA, Ya.I. MELNIK, V.V. SIMAKOV

To a Question on Male Contribution to Miscarriage  
and Impaired Early Embryogenesis

18

I.A. TYUZZIKOV, S.Yu. KALINCHENKO

Benign Prostatic Hyperplasia as a Systemic Hormone-Metabolic Disease:  
Time to Change Paradigm of Pathogenesis and Drug Therapy

32



20-22 октября 2016, Уфа



# XVI КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

## ТЕМЫ

- Заболевания почек, мочевого пузыря, простаты и органов мошонки
- Достижения российской урологии
- Профилактика урологических заболеваний
- Современные возможности визуализации в урологии
- Диагностика и лечение мочекаменной болезни и пиелонефрита
- Актуальные проблемы уроонкологии
- Современные тенденции химио- и лучевой терапии в уроонкологии
- Диагностика и лечение заболеваний нижних мочевых путей, простаты и уретры
- Современные возможности лекарственной терапии в урологии

Организаторы



[WWW.CONGRESS-ROU.RU](http://WWW.CONGRESS-ROU.RU)



# Актуальные вопросы лечения бактериальных и абактериальных простатитов: каковы показания для антибактериальной и фитотерапии?

К.Л. Локшин

Адрес для переписки: Константин Леонидович Локшин, k\_lokshin@hotmail.com

*Проведен обзор некоторых положений из клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов, касающихся антибактериальной и фитотерапии при остром и хроническом бактериальном простатите, а также при абактериальном простатите (синдроме хронической тазовой боли).*

**Ключевые слова:** простатит, антибактериальная терапия, фитотерапия, Цернилтон

## Введение

Простатит является одним из наиболее частых урологических заболеваний мужчин репродуктивного возраста. По разным данным, в группе мужчин от 20 до 40 лет частота хронического простатита составляет от 8 до 35%. Установлено также, что у мужчин хронический бактериальный простатит лежит в основе большинства рецидивирующих инфекций мочевых путей. Понятие «простатит» в настоящее время включает бактериальный (острый или хронический) простатит и так называемый абактериальный простатит («синдром хронической тазовой боли»/«синдром простатической боли»), при ко-

тором инфекционный агент современными методами диагностики не выявляется.

Очевидно, что для повседневной клинической практики первостепенное значение имеют диагностические и лечебные методы с доказанно высокими эффективностью и безопасностью. Такого рода подходы к лечению простатитов изложены, в частности, в рекомендациях Европейской ассоциации урологов в разделах «Урологические инфекции» (бактериальные простатиты) и «Хроническая тазовая боль» (абактериальные простатиты) [1, 2].

Антибактериальным препаратам в лечении простатитов отводится ключевая роль. В со-

ответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов, проведение антибиотикотерапии при простатитах показано:

- при остром бактериальном простатите (категория I);
- хроническом бактериальном простатите (категория II);
- воспалительном синдроме хронической тазовой боли (абактериальный простатит, категория IIIa).

Следует, однако, подчеркнуть, что антибактериальные препараты не оказывают прямого действия на такие симптомы воспаления простаты, как боль и расстройство мочеиспускания. В этой связи и при бактериальном, и при абактериальном простатите широко применяются альфа-адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты и фитопрепараты.

Ниже мы рассмотрим ряд положений из клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов, касающихся антибактериальной и фитотерапии при простатитах. В частности, будут приведены данные исследований широко используемых





в клинической практике фитопрепаратов, содержащих экстракт пыльцы различных растений (препараты Цернилтон® и Цернилтон® форте). Механизм действия данных фитопрепаратов обусловлен ингибированием циклооксигеназы и 5-липооксигеназы и реализуется путем угнетения синтеза медиаторов воспаления: простагландинов и лейкотриенов [3], вследствие чего уменьшается степень выраженности воспаления и отека ткани простаты. Использование фитопрепаратов, таким образом, способствует устранению болевого синдрома и уменьшению степени выраженности расстройств мочеиспускания.

### Острый бактериальный простатит

При остром бактериальном простатите (категория I) показана парентеральная эмпирическая антибиотикотерапия в высоких дозировках вплоть до стихания общих проявлений инфекции (в первую очередь исчезновения высокой лихорадки). Препаратами выбора для парентерального введения являются фторхинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин) и цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефтазидим), возможно в сочетании с аминогликозидом (гентамицином), поскольку цефалоспорины и аминогликозиды обладают синергизмом в отношении многих грамотрицательных бактерий. После получения результатов посева и в зависимости от чувствительности микроорганизма антибиотикотерапия может пересматриваться. При выявлении возбудителя, чувствительного к эмпирически назначенному антибиотику, весь курс терапии должен проводиться одним и тем же антибактериальным препаратом. Смена препарата в ходе лечения, вопреки распространенному заблуждению, может послужить причиной роста резистентности микроорганизмов. Пероральная ан-

тибиотикотерапия (обычно высокими дозами фторхинолонов) назначается в продолжение парентерального лечения после стихания общих проявлений обычно на срок до четырех – шести недель от начала лечения. Такая продолжительность курса антибиотикотерапии обусловлена медленным достижением необходимых для эрадикации патогенов концентраций действующего вещества в предстательной железе. Назначение более коротких курсов терапии сопряжено с повышенным риском рецидивирования простатита.

При сопутствующих расстройствах мочеиспускания показаны альфа-1-адреноблокаторы (тераозин, доксазозин, альфузозин, тамсулозин или силодозин).

Препараты Цернилтон® и Цернилтон® форте оказывают противоотечное действие, что предполагает целесообразность их включения в состав комбинированной терапии острого простатита (категория I).

### Хронический бактериальный простатит

При хроническом бактериальном простатите (категория II) показана пероральная антибиотикотерапия высокими дозами. Препаратами выбора являются фторхинолоны: левофлоксацин или ципрофлоксацин. Продолжительность стандартного курса пероральной терапии фторхинолоном составляет четыре и более недель. В случае выявления атипических возбудителей предпочтительно назначение тетрациклинов или макролидов [1]. Необходимо подчеркнуть, что сокращение сроков антибактериальной терапии (менее четырех недель) даже при увеличении используемой дозы препарата приводит к росту числа клинических рецидивов хронического простатита [4].

При выявлении микроорганизма, устойчивого к фторхинолонам, но чувствительного к триметоприму/сульфаметоксазолу,

Эффективность и безопасность препаратов Цернилтон® и Цернилтон® форте были продемонстрированы у больных как с абактериальным, так и с бактериальным простатитом

показана терапия этим препаратом сроком до трех месяцев в дозе 960 мг два раза в сутки [5]. Однако следует учитывать достаточно высокую токсичность препарата, риск развития синдрома Стивенса – Джонсона, нарушений почечной и печеночной функции, которые должны регулярно мониторироваться при длительном применении триметоприма/сульфаметоксазола.

Антибиотики при хроническом простатите категории II также целесообразно комбинировать с альфа-1-адреноблокаторами, уменьшающими степень выраженности расстройств мочеиспускания и способствующими более быстрому улучшению состояния пациентов.

При хроническом бактериальном простатите (категория II) степень выраженности боли и дизурии может быть эффективно снижена с помощью применения экстракта пыльцы различных растений (препараты Цернилтон® и Цернилтон® форте). Это было продемонстрировано в исследовании, проведенном в клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова Ю.Г. Аляевым, А.З. Винаровым, Н.Д. Ахвледиани, Э.Г. Асламазовым в 2007 г. [6]. В данном исследовании сравнивалась эффективность комбинированной терапии (n = 23, антибиотик в течение восьми недель + Цернилтон® по одной таблетке три раза в день в течение 12 недель) и монотерапии (n = 20, антибиотик в течение восьми недель). На фоне комбинированной терапии отмечалась более быстрая по сравнению с монотерапией динамика улучшения показателей боли, дизурии и качества жизни

Урология

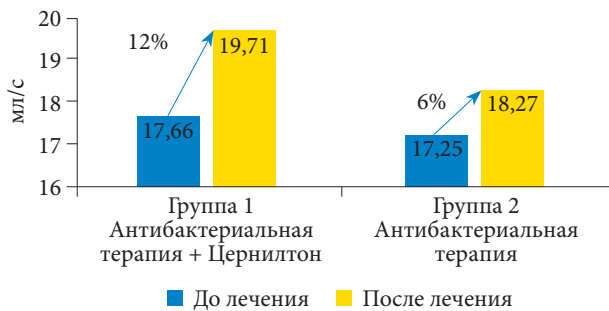


Рис. 1. Динамика изменения максимальной скорости мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) в группах комплексной и монотерапии до лечения и после трех месяцев терапии

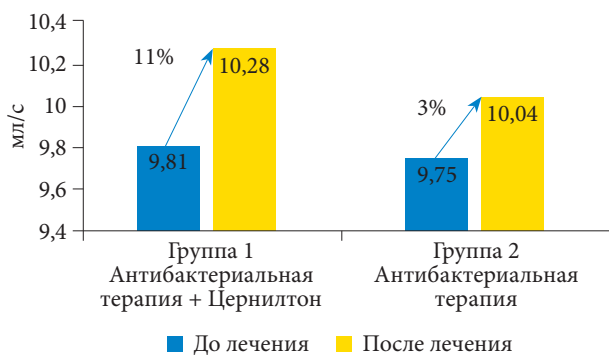


Рис. 2. Динамика изменения средней скорости мочеиспускания ( $Q_{ave}$ ) в группах комплексной и монотерапии до лечения и после трех месяцев терапии

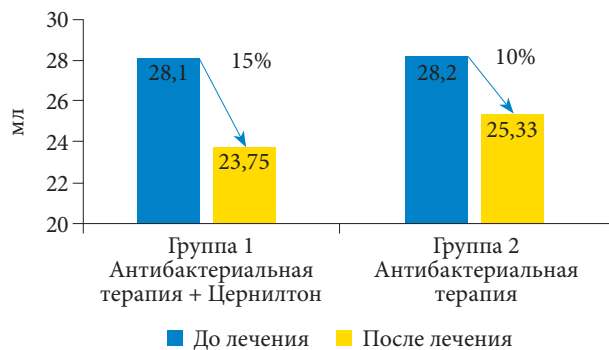


Рис. 3. Динамика изменения объема остаточной мочи ( $V_{res}$ ) в группах комплексной и монотерапии до лечения и после трех месяцев терапии

по шкале оценки симптомов хронического простатита и синдрома тазовых болей у мужчин по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – NIH-CPSI). В группе комбинированной терапии также была продемонстрирована лучшая динамика, чем в группе монотерапии, по таким показателям урофлоуметрии, как

максимальная скорость мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) (рис. 1), средняя скорость мочеиспускания ( $Q_{ave}$ ) (рис. 2) и объем остаточной мочи ( $V_{res}$ ) (рис. 3). Переносимость комбинированной терапии была хорошей и не имела статистически значимых отличий от таковой в группе приема антибиотика.

### Синдром хронической тазовой боли (хронический абактериальный простатит)

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов лечение больных с воспалительным синдромом хронической тазовой боли (абактериальным хроническим простатитом, категория IIIa) так же, как с хроническим бактериальным простатитом, подразумевает проведение антибиотикотерапии пероральными фторхинолонами (левофлоксацином или ципрофлоксацином) в стандартных дозировках. Данная рекомендация основана на допущении, что у ряда больных имеющийся возбудитель не может быть выявлен с помощью бактериологического исследования. Антибиотик назначается на две недели, после чего оценивается состояние больного. Если на фоне антибиотикотерапии имеет место уменьшение степени выраженности симптомов простатита, то прием антибактериального препарата необходимо продолжить до прохождения полного четырех-шестинедельного курса. Помимо антибиотикотерапии для уменьшения дизурических явлений назначаются альфа-1-адреноблокаторы.

За последние годы также было проведено несколько исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения экстракта пыльцы разнообразных растений (препараты Цернилтон® и Цернилтон® форте) у больных абактериальным простатитом категории III. Так, F.M. Wagenlehner и соавт. (2009) выполнили рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследо-

вание с участием 139 пациентов с воспалительным синдромом хронической тазовой боли (категория IIIa) [7]. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая принимала препарат Цернилтон®, вторая получала плацебо. Длительность лечения составила 12 недель. Снижение общего балла NIH-CPSI более чем на 25% было отмечено у 70,6% пациентов, принимавших Цернилтон®, и у 50% больных в группе плацебо, различия статистически значимы ( $p = 0,0141$ ). В первую очередь отличия между группами были выявлены по домену боли и качества жизни. Исследователи также отметили хорошую переносимость экстракта пыльцы при приеме в течение 12 недель. Следует подчеркнуть два момента. Во-первых, данное исследование было плацебоконтролируемым, то есть обладающим одним из самых высоких уровней доказательности результатов. Во-вторых, высокая эффективность лечения экстрактом пыльцы разнообразных растений была продемонстрирована в режиме монотерапии, без сопутствующего приема антибактериальных препаратов. Это особенно ценно с учетом современной стратегии, которая направлена на минимизацию применения антибиотиков, особенно в ситуации, когда возбудитель не выявлен, что имеет место у больных с простатитом категории III.

В рандомизированном исследовании T. Cai и соавт. (2014) 87 пациентов с простатитом категории III (25 больных простатитом IIIa и 62 больных простатитом IIIb) были распределены в группы лечения «экстракт пыльцы + витамины» ( $n = 41$ ) и «ибупрофен» ( $n = 46$ ) [8]. После одного месяца лечения значительное улучшение качества жизни (снижение суммарного балла NIH-CPSI более чем на 25%) отмечалось в 75,6% случаев в группе приема экстракта пыльцы и 41,3% случаев в груп-



пе ибупрофена ( $p = 0,002$ ). Небольшие отличия между группами отмечены в домене боли. Нежелательные явления регистрировались реже в группе приема экстракта пыльцы с витаминами. Таким образом, была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность терапии экстрактом пыльцы разнообразных растений с витаминами у больных простатитом категории IIIa и IIIb.

### Заключение

Лечение больных как с бактериальным, так и с абактериальным простатитом остается проблемой, которая требует комплексного решения. В эпоху роста антибиотикорезистентности уропатогенов большое значение имеет не только рациональное использование имеющихся в арсенале антибиотиков, но и применение небактериальных

средств с доказанной эффективностью и безопасностью. Среди антибактериальных средств основной группой препаратов для лечения больных простатитом остаются фторхинолоны, в частности левофлоксацин и цiproфлоксацин, при выявлении атипичных возбудителей (хламидий, патогенных уреоплазм или микоплазм) – тетрациклины или макролиды. В дополнение к антимикробной терапии при бактериальном простатите для уменьшения степени выраженности дизурических явлений целесообразно применение альфа-1-адреноблокаторов.

В соответствии с результатами проведенных за последние несколько лет клинических исследований более быстрого уменьшения степени выраженности болевых ощущений и воспалительного процесса, а также улучшения качества жизни пациентов

Механизм действия препаратов Цернилтон® и Цернилтон® форте обусловлен ингибированием циклооксигеназы и 5-липооксигеназы и реализуется путем угнетения синтеза медиаторов воспаления: простагландинов и лейкотриенов. Вследствие этого уменьшается степень выраженности воспаления и отека ткани простаты

можно достичь при использовании экстракта пыльцы разнообразных растений – препаратов Цернилтон® и Цернилтон® форте. Эффективность и безопасность этих препаратов были продемонстрированы у больных как с абактериальным, так и с бактериальным простатитом. 🌞

### Литература

- Engeler D., Messelink E.J., Baranowski A.P. et al. Chronic Pelvic Pain / European Association of Urology, 2016 // [www.uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain](http://www.uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain).
- Pickard R., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Urological Infections / European Association of Urology, 2016 // [www.uroweb.org/guideline/urological-infections](http://www.uroweb.org/guideline/urological-infections).
- Loschen G., Ebeling L. Inhibition of arachidonic acid cascade by extract of rye pollen // *Arzneimittelforschung*. 1991. Vol. 41. № 2. P. 162–167.
- Paglia M., Peterson J., Fisher A.C. et al. Safety and efficacy of levofloxacin 750 mg for 2 weeks or 3 weeks compared with levofloxacin 500 mg for 4 weeks in treating chronic bacterial prostatitis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. Vol. 26. № 6. P. 1433–1441.
- Urogenital infections / ed. by K.G. Naber, A.J. Schaeffer, C.F. Heyns et al. European Association of Urology – International Consultations on Urological Diseases, 2010.
- Асламазов Э.Г., Ахведиани Н.Д., Винаров А.З., Аляев Ю.Г. Цернилтон в лечении аденомы простаты и хронического простатита // *Урология*. 2007. № 1. С. 52–56.
- Wagenlehner F.M., Schneider H., Ludwig M. et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 56. № 3. P. 544–551.
- Cai T., Wagenlehner F.M., Luciani L.G. et al. Pollen extract in association with vitamins provides early pain relief in patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // *Exp. Ther. Med.* 2014. Vol. 8. № 4. P. 1032–1038.

### Topical Issues in Treatment of Bacterial and Nonbacterial Prostatitis: What are Indications for Antibacterial Therapy and Phytotherapy?

K.L. Lokshin

*Clinical hospital 'Lapino', Moscow Region*

Contact person: Konstantin Leonidovich Lokshin, [k\\_lokshin@hotmail.com](mailto:k_lokshin@hotmail.com)

*Some provisions stated in clinical recommendations of the European Urology Association related to antibacterial therapy and phytotherapy during acute and chronic bacterial prostatitis as well as nonbacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome) were reviewed in the paper.*

**Key words:** prostatitis, antibacterial therapy, phytotherapy, Cernilton





# Использование различных лекарственных форм препарата Витапрост® в эндоурологии

О.В. Теодорович, М.Н. Шатохин, Г.Г. Борисенко, А.В. Краснов

Адрес для переписки: Олег Валентинович Теодорович, teoclinic1@gmail.com

*Проведен обзор исследований, посвященных применению различных лекарственных форм препарата Витапрост® в лечении хронического простатита, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений после трансуретральной резекции предстательной железы и инвазивных диагностических вмешательств.*

**Ключевые слова:** пептидные биорегуляторы, экстракт простаты, хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, трансуретральная резекция

Вот уже четверть века прошло с тех пор, как появились первые работы по изучению эффективности пептидных биорегуляторов в урологии. В те годы началось активное исследование отечественного препарата, содержащего экстракт простаты, эффективности его применения при заболеваниях предстательной железы [1–3]. Положительное влияние экстракта простаты, содержащего пептидные биорегуляторы, на предстательную железу было подтверждено как в эксперименте, так и в клинике [4]. Было показано, что пептидные биорегуляторы, обладающие антиагрегантными и антикоагулянтными свойствами, способные усиливать синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител, улучшают микроциркуляцию в пораженном органе. На этом основана способность экстрактов простаты уменьшать отек

и активность воспалительных процессов при заболеваниях предстательной железы [5, 6].

Широкое распространение для лечения заболеваний предстательной железы в клинической практике получила линейка пептидных биорегуляторов Витапрост® – Витапрост® (ректальные суппозитории и таблетки), Витапрост® Форте, Витапрост® Плюс. Активным веществом препаратов Витапрост® является эндогенная субстанция Сампрост – комплекс водорастворимых биологически активных пептидов, выделенных из предстательной железы крупного рогатого скота.

Один суппозиторий Витапрост® содержит 50 мг экстракта простаты (в пересчете на водорастворимые пептиды 10 мг), одна таблетка Витапрост® – 100 мг (в пересчете на водорастворимые пептиды 20 мг), один суппозиторий Витапрост®

Форте – 100 мг (в пересчете на водорастворимые пептиды 20 мг).

Витапрост® обладает органотропным свойством в отношении предстательной железы. Уменьшает степень отека, лейкоцитарной инфильтрации предстательной железы, нормализует секреторную функцию эпителиальных клеток, увеличивает число лецитиновых зерен в секрете ацинусов. Стимулирует мышечный тонус мочевого пузыря. Путем расширения неповрежденных сосудов (эффект вазодилатации) улучшает микроциркуляцию крови в стенке мочевого пузыря. Улучшает микроциркуляцию в предстательной железе за счет уменьшения тромбообразования, антиагрегантной активности. Препятствует развитию тромбоза венул в предстательной железе. Нормализует параметры предстательной железы и эякулята. Уменьшает боль и дискомфорт, устраняет дизурические явления, улучшает копулятивную функцию. Витапрост® и Витапрост® Форте умеренно уменьшают объем предстательной железы. Снижают выраженность обструктивной и ирритативной симптоматики при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), что выражается в увеличении максимальной и средней объемной скорости потока мочи и уменьшении объема остаточной мочи. Линейка Витапрост® показана при хроническом простатите, состо-



яниях до и после оперативных вмешательств на предстательной железе. Витапрост® таблетки и Витапрост® Форте показаны при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Кроме того, Витапрост® в таблетках применяется с целью профилактики обострений хронического абактериального простатита, а Витапрост® Форте – в лечении ургентного (императивного) недержания мочи.

Один суппозиторий Витапрост® Плюс помимо 100 мг экстракта простаты (в пересчете на водорастворимые пептиды 20 мг) содержит 400 мг ломефлоксацина гидрохлорида. Ломефлоксацин – бактерицидное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Воздействует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию, образует комплекс с ее тетрамером и нарушает транскрипцию и репликацию ДНК, приводит к гибели микробной клетки. Средство высокоактивно в отношении многих грамотрицательных аэробных микроорганизмов. На большинство микроорганизмов действует в низких концентрациях (концентрация, необходимая для подавления роста 90% штаммов, обычно не более 1 мкг/мл). Случаи резистентности редки. Комбинированный препарат Витапрост® Плюс, обладающий антимикробными и противовоспалительными свойствами, показан при остром и хроническом бактериальном простатите, вызванном чувствительными микроорганизмами, в том числе сопровождающимся воспалительными заболеваниями мочевого тракта. В клинической практике накоплен большой опыт применения препаратов линейки Витапрост®. Далее представим результаты исследований, посвященных использованию препаратов Витапрост® в лечении хронического простатита, ДГПЖ, в профилактике осложнений после трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы и инвазивных диагностических вмешательств.

### **Витапрост® в лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы**

Крупное исследование было проведено на базе Нижегородской государственной медицинской академии под руководством В.Н. Крупина (2000). Под наблюдением с 1994 по 1999 г. находился 381 пациент, направленный в клинику урологии по поводу хронического простатита. Пациенты были разделены на две основные группы. Первую группу составили пациенты, у которых были выявлены те или иные причины органического (и/или функционального) характера, поддерживающие воспаление в простате. Во вторую группу вошли пациенты, у которых не было обнаружено органических причин для возникновения воспаления в предстательной железе. Пациентам первой группы назначалась традиционная терапия, в том числе антибактериальные препараты. Второй группе больных проводили лечение, направленное только на восстановление функциональных возможностей простаты без назначения антибактериальных препаратов, но с включением медикаментозного препарата Витапрост®. Длительность лечения составила три-четыре недели. После курса лечения исчезновение или значительное уменьшение симптомов хронического простатита наблюдалось в 78,3% случаев в группе пациентов, принимавших Витапрост®, и в 69,2% случаев в группе пациентов, получавших традиционную терапию. Контрольное обследование после курса лечения показало, что в группе пациентов, получавших антибактериальную терапию, рост микрофлоры в секрете предстательной железы отмечался в 17,6% случаев, у пациентов, получавших Витапрост®, в 54,8% случаев. Повышенное содержание лейкоцитов в секрете простаты – в 48,1% (69,3% до лечения) и 38,8% случаев (71,3% до лечения) соответственно. При обследовании через шесть месяцев жалобы, характерные для хронического простатита, предъявляли 48,3% пациентов, находившихся на традиционной терапии, и только 12,9% больных, принимав-

ших Витапрост®. При посеве секрета простаты у пациентов, получавших Витапрост®, рост микрофлоры отмечен в 28,6% случаев, на фоне традиционной терапии – в 16,8% случаев, повышенное содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы – в 8,7 и 52,1% случаев соответственно. При повторном курсе терапии препаратом Витапрост® эффективность лечения со сроком наблюдения до трех с половиной лет составила 82,7% [7].

В 2001 г. в Научно-исследовательском институте урологии было проведено открытое исследование по изучению эффективности и безопасности Витапрост® в форме ректальных суппозитория у больных хроническим простатитом. Исследование продемонстрировало хорошую эффективность препарата при многочисленных нежелательных явлениях. На основании полученных данных было сделано заключение, что Витапрост® может применяться как при хроническом простатите, так и при хроническом простатите в сочетании с ДГПЖ [8]. В исследованиях С.Х. Аль-Шукри и соавт. (2003, 2004) также была продемонстрирована высокая эффективность препарата Витапрост® в комплексной терапии заболеваний простаты [9, 10].

В 2006 г. в Научно-исследовательском институте урологии проведено клиническое исследование новой формы Витапрост® – Витапрост® Форте в виде ректальных суппозитория (доза по экстракту простаты – 100 мг), которое показало эффективность данной формы в консервативной терапии ДГПЖ [11].

В.Н. Ткачук и И.Н. Ткачук (2008) также изучали эффективность и безопасность препарата Витапрост® Форте у 30 пациентов с ДГПЖ. Длительность лечения составила не 30, как в предыдущих исследованиях, а 60 дней. Витапрост® Форте назначался при следующих показателях клинического течения заболевания:

- сумма баллов по Международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (International Prostate Symptom Score – IPSS) в среднем  $13,9 \pm 2,1$ ;

Урология



- индекс оценки качества жизни (Quality of Life – QoL) в среднем  $3,8 \pm 0,4$  балла;
- максимальная скорость потока мочи, по данным урофлоуметрии, в среднем  $9,3 \pm 0,9$  мл/с;
- количество остаточной мочи в мочевом пузыре в среднем  $65,5 \pm 12,9$  мл;
- объем предстательной железы в среднем  $48,5 \pm 5,5$  см<sup>3</sup>;
- уровень простатического специфического антигена в среднем  $3,1 \pm 0,2$  нг/мл.

Все 30 пациентов с ДГПЖ, получавших Витапрост® Форте в течение 60 дней, к моменту завершения терапии отметили положительный эффект. При этом восемь (26,7%) больных расценили эффект как выраженный положительный, 12 (40%) – как хороший, а десять (33,3%) – как удовлетворительный. К моменту окончания приема препарата все показатели клинического течения заболевания улучшились [12].

Другие исследования последних лет также подтвердили высокую клиническую эффективность препарата Витапрост® Форте при ДГПЖ [13, 14].

### **Витапрост® в профилактике осложнений после трансуретральной резекции**

Доказанная противовоспалительная эффективность препарата Витапрост® нашла отражение в назначении данного препарата с целью коррекции возникающих послеоперационных изменений в предстательной железе. В работе А.В. Малышева и соавт. (2005) были рассмотрены патологические изменения, возникающие в предстательной железе, русле микроциркуляции малого таза и системе гемостаза после ТУР предстательной железы, а также показана эффективность применения препарата Витапрост® в раннем послеоперационном периоде.

Выполнение ТУР, кроме непосредственно механического удаления тканей, неизбежно сопровождается электрическим коагуляционным повреждением подлежащих структур на глубину до 1 мм,

что обуславливает усиление альтернативного воспаления. Авторы наблюдали выраженные воспалительные изменения в зоне операции, гиперкоагуляционные сдвиги, связанные с высвобождением больших количеств тканевого тромбопластина, и частое присоединение инфекции, развитию которой способствовало наличие девитализированных тканей в ложе удаленной предстательной железы. Через сутки после операции выявлялись серьезные сдвиги в показателях коагулограммы, характеризующиеся усилением агрегации тромбоцитов, повышением активности коагуляционного звена гемостаза и депрессией противосвертывающей и фибринолитической систем. К третьим суткам эти изменения становились наиболее выраженными. По времени это совпадало с максимальной выраженностью воспалительного процесса, критериями оценки которого были количество лейкоцитов и бактерий в моче, уровень лейкоцитов крови и температура тела. Перечисленные показатели несколько нормализовались в течение ближайших суток, однако и на седьмой день после операции многие из них оставались в пределах, далеких от нормы. При трансректальном ультразвуковом сканировании у пациентов после ТУР в раннем послеоперационном периоде были обнаружены снижение интенсивности эхосигнала предстательной железы, неоднородность ее структуры. Эти изменения подтверждали отечность и инфильтрацию ткани простаты, что свидетельствовало о наличии в ней воспалительного процесса. Десяти больным в раннем послеоперационном периоде после ТУР назначался препарат Витапрост® начиная с первых суток послеоперационного периода по одному суппозиторию один раз в сутки в течение десяти дней. Группу клинического сравнения составили восемь больных, которые не получали Витапрост®, а остальные компоненты комплексного лечения были идентичны тем, которые применялись в основной группе: коррекция водно-электролитных нарушений, реологическая и антибактериальная терапия.

Проведение клинического и лабораторного мониторинга после ТУР простаты позволило установить, что у больных, принимавших Витапрост®, быстрее нормализовались показатели, характеризующие интенсивность воспалительного процесса в ложе предстательной железы. У этих пациентов также были менее выражены отечность и неоднородность простаты, по результатам ультразвукового сканирования, в сравнении с больными контрольной группы.

Обсуждая полученные данные, авторы предположили, что вызываемое препаратом Витапрост® снижение адгезии и агрегации тромбоцитов и соответственно явлений микротромбоза благоприятно влияло на процесс заживления путем улучшения трофики травмированной железы. Процесс репарации проходил быстрее и без дополнительного избыточного формирования рубцовых изменений. Таким образом, применение препарата Витапрост® в комплексном лечении больных после ТУР позволило корректировать локальные патологические послеоперационные изменения и способствовало более благоприятному течению послеоперационного периода, снижению выраженности воспалительного процесса в зоне операции и, вероятно, обуславливало меньшую частоту поздних рубцовых стриктур шейки мочевого пузыря [15].

В другом исследовании Витапрост® применяли для предупреждения ирритативных расстройств мочеиспускания после ТУР у больных ДГПЖ (С.Х. Аль-Шукри и соавт., 2008). Известно, что ирритативные расстройства мочеиспускания сохраняются у 10–15% пациентов с ДГПЖ после выполнения ТУР. Патогенез этих расстройств различен, но одной из частых причин является обострение воспалительного процесса в простате в послеоперационном периоде, особенно при сочетании ДГПЖ и хронического простатита в латентной фазе воспаления. Для профилактики ирритативных расстройств мочеиспускания после ТУР 78 пациентов с ДГПЖ в основной группе в тече-





ние двух месяцев перед оперативным вмешательством одновременно с антибактериальной терапией принимали препарат Витапрост® Форте. В группу сравнения вошли 626 больных, страдающих ДГПЖ и получавших перед ТУР только стандартную антибактериальную и противовоспалительную терапию. Оказалось, что ирритативная симптоматика в сроки от трех месяцев и более после ТУР сохранилась только у двух (3,6%) из 56 больных основной группы, а выраженная дизурия в эти же сроки наблюдалась у 63 (10,1%) из 626 пациентов группы сравнения ( $p < 0,01$ ). При этом у больных группы сравнения ирритативная симптоматика была более выраженной, чем у пациентов основной группы. Полученные данные позволили рекомендовать Витапрост® Форте к применению в предоперационном периоде у больных, страдающих ДГПЖ в сочетании с хроническим простатитом, для предупреждения ирритативных расстройств мочеиспускания после ТУР предстательной железы [16, 17].

В исследовании, проведенном кафедрой урологии и нефрологии Алтайского государственного медицинского университета (Барнаул), представлены результаты изучения эффективности и безопасности препарата Витапрост® Плюс для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений при проведении ТУР по поводу ДГПЖ. В исследование были включены 55 мужчин с ДГПЖ, которым была выполнена ТУР. Методом типологического отбора пациенты были рандомизированы на две группы, сопоставимые по возрасту, клиническим проявлениям и лабораторно-инструментальным показателям. Первая группа ( $n = 20$ ) – контрольная. Больные второй группы ( $n = 35$ ) получали Витапрост® Плюс по одному суппозиторию на ночь за два дня до операции и в течение восьми дней с момента операции (курс лечения десять дней). В послеоперационном периоде инфекционно-воспалительные осложнения в первой группе встречались в семи (35%) случаях: острый пиелонефрит,

цистит и орхоэпидидимит – по два случая, у одного больного был диагностирован острый уретрит. Во второй группе пациентов после курса суппозитория Витапрост® Плюс инфекционно-воспалительные осложнения развились в трех (8,6%) случаях, причем длительность послеоперационного периода была сокращена с 11 до 7,5 суток (прежде всего за счет уменьшения продолжительности послеоперационной гипертермии). У одного пациента из группы больных, получавших Витапрост® Плюс, была отмечена диарея, которая самостоятельно разрешилась на вторые сутки [18].

Еще одно исследование, посвященное исследованию применения препарата Витапрост® Плюс в послеоперационном периоде, было проведено Д.В. Ергаковым и А.Г. Мартовым (2013). Из 373 пациентов с ДГПЖ после хирургического вмешательства (монополярная ТУР) были отобраны 73 пациента с ДГПЖ без наличия цистостомических дренажей, камней мочевого пузыря, признаков инфекции мочевых путей (отрицательные результаты микробиологического исследования мочи). Больные основной группы до и после операции получали в качестве профилактики ректальные суппозитории Витапрост® Плюс. В контрольной группе проводилась антибактериальная терапия – пefлоксацин 400 мг два раза в день. Прием препаратов в обеих группах начинался вечером перед операцией в качестве компонента предоперационной подготовки. Продолжительность терапии составила десять дней, по ее окончании пациенты обеих групп принимали стандартные уроантисептические препараты в течение месяца. Через месяц после операции всем пациентам проводилось контрольное обследование в амбулаторных условиях. Оценивались субъективные (IPSS, QoL) и объективные (объем простаты ( $V_{pr}$ ), объем остаточной мочи ( $V_{res}$ ), максимальная объемная скорость мочеиспускания ( $Q_{max}$ )) результаты оперативного лечения пациентов, регистрировались возможные нежелательные явления,

связанные с приемом препарата. Из-за неявки на контрольное обследование из окончательного анализа было исключено 13 пациентов. Для окончательного анализа в исследование были включены 30 пациентов в основной группе и 30 в контрольной.

Клинические параметры (симптоматика заболевания, данные уродинамических, ультразвуковых и лабораторных исследований), а также результаты оперативного лечения (объем удаленной ткани, время операции, сроки удаления уретрального катетера, длительность макрогематурии, продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре) были сходными в обеих группах исследования.

Частота развития осложнений в обеих сравниваемых группах была одинаково невысока. В основной группе гипертермия выше  $37,5^\circ\text{C}$  в первые-вторые сутки после операции наблюдалась у 13 (43%) пациентов, в контрольной группе – у 16 (53%) пациентов. Четыре (13%) пациента в основной группе и 11 (37%) в контрольной группе прекратили лечение ( $p < 0,05$ ). У всех пациентов отмена лечения не была вызвана развитием нежелательных явлений, а была связана с развитием фебрильной гипертермии при наличии клинической необходимости в оставлении уретрального катетера, что потребовало смены антибактериальной терапии.

Через месяц после операции статистически достоверные различия в объективных результатах контрольных обследований обеих групп отсутствовали. Отмечалось статистически значимое снижение субъективных показателей (IPSS, QoL) в основной группе. При этом в основной группе наблюдалось преимущественное снижение ирритативной симптоматики (ответы на вопросы 2, 4, 7), тогда как результаты ответов на вопросы 1, 3, 5, 6 (обструктивная симптоматика) в обеих группах не претерпели существенных изменений [19].

Таким образом, проведенные исследования позволили рекомендовать суппозитории ректальные Витапрост® Плюс в качестве препа-

Урология



рата выбора для профилактики осложнений у больных ДППЖ перед планируемым оперативным лечением, а также в послеоперационном периоде для быстрой ликвидации ирритативных расстройств после ТУР простаты [18, 19].

На базе урологического отделения Севастопольской городской больницы № 1 им. Н.И. Пирогова было проведено исследование, в котором изучалось влияние препаратов Витапрост® и Витапрост® Форте на течение послеоперационного периода у 93 пациентов с ДППЖ после ТУР. Возраст пациентов колебался от 56 до 79 лет (в среднем  $64,8 \pm 2,4$  года).

В ходе исследования пациенты были разделены на три группы: группу сравнения и две клинические группы. Первую группу (сравнения) составили 30 пациентов, которым проводилась стандартная терапия (антибиотики, альфа-адреноблокаторы, противовоспалительная, инфузионная, метаболическая терапия). Во второй группе (n=31) пациенты в дополнение к стандартной терапии получали препарат Витапрост® по одному суппозиторию на ночь в течение десяти дней до операции и 20 дней после операции, с пятого дня послеоперационного периода. В третьей группе (n=32) пациентам в дополнение к стандартной терапии был назначен Витапрост® Форте по одному суппозиторию на ночь в течение десяти дней до операции и десяти дней после операции с пятого дня послеоперационного периода.

В клинических группах были выделены подгруппы в зависимости от объема предстательной железы до операции (по результатам ультразвукового исследования): подгруппа А с объемом предстательной железы до  $60 \text{ см}^3$  (14 и 15 пациентов во второй и третьей группах соответственно), подгруппа В с объемом предстательной железы более  $60 \text{ см}^3$  (по 17 пациентов).

Уменьшение выраженности инфравезикальной обструкции отмечалось во всех группах, однако снижение индекса IPSS было более выражено у пациентов, получавших Витапрост® и Витапрост® Форте.

Так, число пациентов со снижением индекса IPSS на 3 и более баллов во второй и третьей группах было достоверно больше, чем в первой группе, и достигло 100%.

Исходные показатели урофлоуметрии до лечения были сравнимы в трех группах, однако начали различаться уже с седьмого дня послеоперационного периода с более выраженной разницей ко второй – четвертой неделе. Так, во второй и третьей группах урофлоуметрический индекс нормализовался намного быстрее.

Во второй и третьей группах срок исчезновения дизурических расстройств и улучшения лабораторных показателей был достоверно меньше: нормализация показателей мочи достигнута у всех пациентов к 30-му дню послеоперационного периода, в то время как в первой группе – только у половины больных. Поллакиурию отмечали все пациенты на седьмые сутки послеоперационного периода. У пациентов, получавших Витапрост® Форте, в подгруппах В сроки купирования поллакиурии были заметно меньше. В подгруппах А достоверной разницы в сроках купирования поллакиурии не наблюдалось.

Бактериурией считалось наличие  $10^5$  КОЕ и более в 1 мл. Во всех группах до операции отмечалась сходная картина при бактериологическом исследовании мочи. На 30-е сутки послеоперационного периода частота бактериурии в первой группе значительно превышала данный показатель во второй и третьей группах, при этом лучше результаты были у пациентов, принимавших Витапрост® Форте. Так, через месяц после операции *Escherichia coli* во второй группе была обнаружена у одного (7,1%) пациента подгруппы А и у двух (11,7%) пациентов подгруппы В, в то время как в третьей группе – в 0 и 5,8% случаев соответственно.

Таким образом, можно констатировать достаточно высокую эффективность препаратов Витапрост® и Витапрост® Форте в комбинированной терапии после ТУР предстательной железы. Применение препаратов способствовало быстрому

купированию боли и дискомфорта при мочеиспускании, поллакиурии, нормализации лабораторных показателей. Полученные результаты позволили рекомендовать препараты Витапрост® и Витапрост® Форте для использования в послеоперационном периоде у больных после ТУР ДППЖ с целью восстановления секреторной и трофической функций предстательной железы и снижения риска развития инфекционно-воспалительных осложнений [20].

### **Витапрост® после инвазивных диагностических вмешательств**

Трансректальная биопсия простаты и уретроцистоскопия являются распространенными урологическими процедурами в стационаре и амбулаторном звене, что связано с актуальностью ранней диагностики наиболее распространенных онкоурологических заболеваний у мужчин – рака предстательной железы и мочевого пузыря. Обе методики – инвазивные вмешательства, которые могут сопровождаться инфекционно-воспалительными осложнениями, дизурией, болью в малом тазу и мошонке, гематурией, гемоспермией, различными нарушениями половой функции. Безусловно, возникновение подобных ситуаций вызывает дополнительные сомнения, страхи и боязнь у пациентов, которым предстоит выполнение данных манипуляций. После выполнения биопсии и уретроцистоскопии в стандартных случаях назначаются кратковременная антибактериальная терапия и противовоспалительное лечение. Однако нередко пациенты после проведения подобных диагностических вмешательств имеют неудовлетворительное качество жизни, что чаще всего связано с их неадекватной реабилитацией.

С января по июль 2015 г. в городской клинической больнице № 57 г. Москвы 90 мужчинам в возрасте от 50 до 70 лет были проведены инвазивные урологические диагностические вмешательства: биопсия простаты (n=63), уретроцистоскопия с биопсией мочевого пузыря (n=27). Пациенты были рандомизированы на контрольную (35 пациентов



после биопсии простаты и 15 после цистоскопии с биопсией мочевого пузыря) и основную (28 и 12 пациентов соответственно) группы.

Всем пациентам в течение первых пяти дней после процедуры проводилась стандартная антибактериальная (ципрофлоксацин 250 мг два раза в сутки перорально), противовоспалительная (индометацин 50 мг по одному суппозиторию два раза в сутки) и гемостатическая терапия. В основной группе дополнительно назначали ректальные суппозитории Витапрост® Форте в течение десяти дней с переходом на прием таблеток Витапрост® также в течение десяти дней. Препарат Витапрост® положительно зарекомендовал себя в профилактике и лечении хронического простатита [1–9], а также терапии расстройств мочеиспускания после перенесенной ТУР простаты [15, 16, 18–20]. Было решено использовать сочетание форм (суппозитории ректальные + таблетки) для улучшения реабилитации пациентов, достижения максимального терапевтического эффекта и комплаентности после выполненных данных диагностических урологических процедур.

Исходные клинические параметры (симптомы, данные уродинамических, ультразвуковых и лабораторных исследований) были сходными в обеих группах исследования. Выбранная группа пациентов представляла собой однородную группу пациентов с сохранной половой функцией. В группе пациентов, которым проводилась биопсия простаты, симптоматика нижних мочевых путей была легкой или средней степени. Показатели визуальной аналоговой шкалы общего самочувствия в обеих группах свидетельствовали об исходном хорошем самочувствии пациентов. Объем простаты в обеих группах практически не отличался, показатели максимальной объемной скорости были выше 13 мл/с. Уровень простатического специфического антигена в обеих группах варьировал от 4 до 5,2 нг/мл.

Биопсия простаты и биопсия мочевого пузыря оказывают негативное влияние на субъективные и объ-

ективные показатели. На пятые сутки после проведения биопсии увеличилась сумма баллов по IPSS, что было более выражено в контрольной группе. Такая же тенденция наблюдалась в отношении баллов по оценке качества жизни и данных визуальной аналоговой шкалы. При оценке межгрупповых различий была получена статистически достоверная разница между релевантными показателями обеих групп. На пятые сутки после биопсии в обеих группах было отмечено снижение максимальной объемной скорости мочеиспускания и увеличение объема простаты за счет отека железы. В основной группе объем простаты увеличился на 14,5 против 47% в контрольной группе.

Изменения в общем анализе мочи отражали наличие воспаления, характерного для пациентов, перенесших инвазивное вмешательство на нижних мочевых путях. В контрольной группе средний уровень лейкоцитов и эритроцитов в моче был в два раза выше по сравнению с аналогичными показателями основной группы.

Общая частота осложнений оказалась невысока и не превысила 10% в обеих группах. Необходимо обратить внимание на меньшую (57 против 86%) частоту гемоспермии и острой задержки мочеиспускания (7,5 против 12%) в основной группе по сравнению с контрольной.

При контрольном исследовании через месяц имело место статистически значимое снижение субъективных показателей (IPSS, QoL) в основной группе по сравнению с контрольной. У пациентов, принимавших Витапрост®, также отмечены статистически достоверно лучшие показатели по Международному индексу эректильной функции и общего самочувствия по визуальной аналоговой шкале. Степень лейкоцитурии и эритроцитурии была ниже в основной группе. Объем простаты был также меньше в основной группе спустя месяц после проведения биопсии. Значения максимальной объемной скорости в основной группе были лучше исходных по-

казателей (различия статистически незначимы) [21].

### Заключение

Подводя итоги, хочется отметить, что Витапрост® прошел путь от препарата консервативного лечения воспалительных заболеваний простаты до средства профилактики осложнений после различных эндouroлогических вмешательств.

Несмотря на кажущуюся малую травматичность, выполнение эндоскопических вмешательств на предстательной железе может приводить к развитию различных осложнений: геморрагических, инфекционно-воспалительных (острого простатита, орхоэпидидимита и даже септического шока). Кроме того, оперативное вмешательство зачастую усугубляет хронический воспалительный процесс в предстательной железе. В первые сутки после операции предстательная железа увеличивается в размерах из-за воспалительного отека и участков геморрагии. Впоследствии в данных зонах формируется рубцовая ткань, что в свою очередь приводит к еще большему нарушению функции простаты.

Целый ряд работ показал эффективность различных форм препарата Витапрост® не только в амбулаторной практике, но и в оперативной урологии после эндоскопических операций на предстательной железе, а также после ряда диагностических процедур (биопсии простаты, уретроцистоскопии).

Важным преимуществом препарата Витапрост® является благоприятный профиль безопасности: в большом количестве проведенных исследований не было отмечено случаев нежелательных явлений, связанных с применением препарата.

Накопленный на данный момент клинический опыт позволяет рекомендовать суппозитории ректальные Витапрост®, Витапрост® Форте, Витапрост® Плюс и таблетки Витапрост® для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений и скорейшей реабилитации пациентов при выполнении различных диагностических и лечебных эндouroлогических вмешательств. ☺

Удобно





## Литература

1. Горячев И.А., Кушниренко Н.П., Мичурин В.И. и др. Результаты лечения больных хроническим простатитом препаратом простатилен // Материалы 4-го Всесоюзного съезда урологов. М., 1990. С. 472–473.
2. Возианов А.Ф., Горпинченко И.И., Бойко Г.Н. Применение простатилена при лечении больных с заболеваниями предстательной железы // Урология и нефрология. 1991. № 6. С. 43–46.
3. Борисенко К.К., Хишинский М.М., Малышев А.М. и др. Опыт применения простатилена в терапии хронического простатита // Вестник дерматологии и венерологии. 1991. № 8. С. 47–50.
4. Горбачев А.Г., Буракова М.А., Аль-Шукри С.Х. Простатилен: опыт и перспективы клинического применения. СПб.: Наука, 1995.
5. Горпинченко И.И., Яковлев Г.М., Бойко Н.И. и др. Лечение полипептидным препаратом простатилен больных простатитом, осложненным расстройством половых функций // Врачебное дело. 1991. № 2. С. 48–51.
6. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Хавинсон В.Х. Применение простатилена при лечении больных с хроническим простатитом // Урология и нефрология. 1991. № 6. С. 40–43.
7. Крупин В.Н. К вопросу о терапии больных хроническим простатитом // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 8. № 3. С. 146–148.
8. Дорофеев С.Д., Камалов А.А. Современные взгляды на проблему хронического простатита // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 7. С. 492–495.
9. Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А., Горбачев А.Г. и др. Наш опыт применения простатилена в урологии // Урология. 2003. № 6. С. 32–36.
10. Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А. Простатилен в комплексном лечении больных абактериальным хроническим простатитом // Материалы Пленума правления Российского общества урологов. Саратов, 2004. С. 233.
11. Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д. и др. Витапрост форте в лечении больных с аденомой предстательной железы // Урология. 2007. № 3. С. 39–47.
12. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н. Эффективность препарата витапрост форте у больных аденомой предстательной железы // Урология. 2008. № 4. С. 34–37.
13. Бойко А.И., Гурженко А.Ю., Соснин Н.Д. и др. Опыт применения комбинации препаратов Витапрост® и Витапрост® Форте в лечении больных с хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Здоровье мужчины. 2012. № 2. С. 73–77.
14. Теодорович О.В., Абдуллаев М.И., Шатохин М.Н., Борисенко Г.Г. Витапрост Форте в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 35. Урология и нефрология. № 4. С. 14–16.
15. Малышев А.В., Сысин С.А., Рожанский П.В. и др. Патологические изменения в предстательной железе после трансуретральной резекции и пути их коррекции // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2005. № 3. С. 316–317.
16. Аль-Шукри С.Х., Ткачук И.Н. Профилактика ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Нефрология. 2008. Т. 12. № 4. С. 67–71.
17. Ткачук В.Н. Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. М.: МДВ, 2009.
18. Ноздрачев Н.А., Неймарк А.И., Неймарк Б.А. Применение препарата Витапрост плюс в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений трансуретральной резекции простаты у больных аденомой предстательной железы // Урология. 2011. № 4. С. 55–60.
19. Ергаков Д.В., Мартов А.Г. Применение ректальных суппозиторий витапрост плюс до и после трансуретральной резекции предстательной железы // Урология. 2013. № 2. С. 83–87.
20. Кузнецов В.В., Мирзоян Л.Г. Опыт применения свечей Витапрост и Витапрост форте в послеоперационный период у больных после трансуретральной резекции аденомы предстательной железы // Здоровье мужчины. 2011. № 4. С. 66–69.
21. Ергаков Д.В., Мартов А.Г. Применение препарата Витапрост (таблетки и суппозитории) для реабилитации пациентов после проведения инвазивных диагностических урологических вмешательств // Урология. 2015. № 6. С. 20–25.

## Various Pharmaceutical Forms of Vitaprost® Used in Endourology

O.V. Teodorovich, M.N. Shatokhin, G.G. Borisenko, A.V. Krasnov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Contact person: Oleg Valentinovich Teodorovich, teoclinic1@gmail.com

Studies aimed at using various pharmaceutical forms of Vitaprost® in treatment of chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, prevention of infectious and inflammatory complications after transurethral resection of the prostate and invasive surgical interventions were reviewed in the paper.

**Key words:** peptide bioregulators, prostate extract, chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, transurethral resection

**ВОЗВРАЩЕНИЕ  
ЛЕГЕНДЫ**  
В АПТЕКАХ  
С МАРТА 2016 ГОДА



Успешная  
комбинация!\*

# Витапрост® Плюс

Лечение  
бактериального  
простатита



Регистрационный номер ЛРС-002821/07

Один суппозиторий содержит простаты экстракт 100 мг  
(в пересчете на водорастворимые пептиды – 20 мг),  
ломефлоксацина гидрохлорид – 400мг

- Два проверенных компонента
- Гарантированный результат\*\*

\*AA (American Airlines) — самая сильная стартовая комбинация при игре в покер

\*\*По данным открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования, применение препарата Витапрост® Плюс приводит к эрадикации 95—100% микроорганизмов, имеющих установленное значение в этиологии хронического бактериального простатита

Реклама



# К вопросу о мужском вкладе в невынашивание беременности и нарушения раннего эмбриогенеза

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник, В.В. Симаков

Адрес для переписки: Елена Владимировна Касатонова, kasatonova@yandex.ru

*Вопрос о роли мужского фактора в невынашивании беременности и нарушениях раннего эмбриогенеза изучался на протяжении многих лет. Если негативное влияние окружающей среды, нездоровый образ жизни отца как факторы невынашивания беременности и ухудшения здоровья потомства были рассмотрены уже давно, то понимание молекулярных механизмов невынашивания беременности произошло в течение последних пяти – семи лет. Все больше исследований на животных моделях демонстрируют, что пищевые паттерны, неблагоприятные факторы окружающей среды, генотоксины воздействуют не только на целостность ДНК, но и на все компоненты хроматина, изменяя экспрессию определенных генов без изменения их последовательности или числа копий. Поскольку эти эпигенетические модификации могут быть переданы потомству, они, очевидно, могут повлиять на гаметогенез и развитие эмбриона, а следовательно, послужить потенциальной причиной бесплодия в паре, привычного невынашивания и врожденных пороков развития плода. С этой точки зрения эпигенетические исследования представляют собой прорыв в области репродукции человека.*

**Ключевые слова:** невынашивание, эмбриогенез, сперматогенез, окислительный стресс, антиоксиданты

**Н**евынашивание является самым частым осложнением беременности на ранних сроках. Если эпизодические выкидыши в основном представляют собой потерю беременности вследствие нежизнеспособности эмбриона с аномальным кариотипом, то повторные и последовательные выкидыши имеют сложную этиологию [1]. Привычным невынашиванием принято считать наличие в анамнезе у женщины трех и более последовательных самопроизвольных прерываний беременности на сроках до 22 недель [2].

Исторически сложилось, что в первую очередь был изучен женский вклад в эту патологию течения беременности. Среди наиболее распространенных причин назывались аномалии кариотипа плода, а также женский генетический, анатомический, эндокринный, иммунный факторы и тромбофилия. По данным проспективных когортных исследований с использованием высоко-



чувствительных тестов на уровень хорионического гонадотропина человека у женщин, пытающихся забеременеть, только около одной трети запланированных беременностей заканчиваются живорождением [3–5]. По приблизительным оценкам, потеря эмбрионов до имплантации составляет 30% и еще 30% после имплантации, но до задержки менструации, то есть на третьей или четвертой неделе беременности [6]. Таким образом, проблема невынашивания затрагивает 1–3% всех женщин и примерно в 50% случаев причина не может быть идентифицирована [7–9]. В этой связи стало появляться все больше сообщений о роли мужского фактора в привычном невынашивании беременности [1, 2, 10, 11]. Согласно последним данным, эпигенетической статус сперматозоида и нарушенная генетическая информация, транспортируемая в ооцит, могут играть определенную роль в самопроизвольном прерывании беременности [12].

В исследовании 2016 г. G.M. Vareh и соавт. оценили уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у 26 мужчин с нормозооспермией, чьи партнерши имели диагноз привычного невынашивания без установленной причины. В этой группе мужчин средний уровень фрагментации ДНК был значительно выше ( $36,8 \pm 5$ ) по сравнению с группой контроля ( $9,4 \pm 2,7$ ) [13]. Следовательно, рутинное исследование эякулята, которое традиционно используется в качестве первого шага для оценки мужского фактора бесплодия, недостаточно для определения потенциала фертильности *in vitro* и *in vivo* [14, 15]. В некоторых исследованиях не была установлена взаимосвязь качества спермы (подвижность, концентрация, морфология) и привычного невынашивания. Эти данные косвенно обосновывают связь нарушений целостности хроматина и ДНК сперматозоида и вклада мужского фактора в перинатальные потери, а также подтверждают необходимость антиоксидантной и других видов

терапии даже при нормоспермии, согласно последним рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [14–17].

Другие исследователи сообщают о корреляции между подвижностью и морфологией сперматозоидов и привычным невынашиванием [18–20]. Согласно данным D.T. Carell и соавт., частота фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин в парах с привычным невынашиванием составила 38% по сравнению с 11,9% у фертильных мужчин [21]. В работе M.B. Shamsi и соавт. наблюдался более чем 24%-ный уровень фрагментации сперматозоидов в парах с идиопатическим привычным невынашиванием [22]. Аналогичные результаты получили M.R. Virro и соавт. и K. Gopalkrishnan и соавт., которые оценивали качество спермы с использованием ядер сперматозоида и конденсации хроматина [23, 24].

Высокий уровень фрагментации ДНК также ассоциируется с повышенным риском ранней потери беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ) [25]. В метаанализе A. Zini и соавт. вошли 11 исследований, всего 1549 циклов (808 ЭКО и 741 ИКСИ), отношение шансов для потери беременности при высоком уровне фрагментации составило 2,48 (95%-ный доверительный интервал 1,52–4,04). Следовательно, высокий индекс фрагментации ДНК ассоциировался с высоким риском потери беременности после программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), вне зависимости от выбранного метода (ЭКО или ИКСИ) [26].

В другом исследовании (16 статей, 2969 супружеских пар) риск раннего прерывания беременности увеличивался в 2,16 раза при использовании в ЭКО- или ИКСИ-циклах сперматозоидов с высоким индексом фрагментации ДНК (95%-ный доверительный интервал 1,54–3,03) [10]. Схожие данные были получены при метаана-

лизе 14 исследований (2756 пар в ЭКО- и ИКСИ-циклах) [27]. Целостность мужской ДНК имеет важное значение для взаимодействия «сперматозоид – яйцеклетка», оплодотворения и раннего эмбрионального развития [28, 29]. Оплодотворение ооцитов сперматозоидами с поврежденной ДНК потенциально может привести к дефектам развития эмбриона, неудачной имплантации или раннему прерыванию беременности [30, 31]. Кроме того, возрастает вероятность врожденных пороков развития [32–34].

### Молекулярные механизмы

Для того чтобы объяснить связь между повреждениями ДНК и невынашиванием беременности с нарушением раннего эмбриогенеза или врожденными дефектами плода, следует учитывать, что любые, даже незначительные, нарушения в уникальной организации хроматина сперматозоида могут повлиять на экспрессию и регуляцию генов отца на ранней стадии эмбриогенеза [35]. Считается, что экспрессия генов отца начинается на стадии от четырех до восьми клеток, таким образом, геном отца играет важнейшую роль в развитии эмбриона еще до стадии blastocysts и имплантации [14, 36]. Несмотря на то что цитоплазма яйцеклетки обладает способностью восстанавливать поврежденную ДНК, это свойство может сильно варьировать в зависимости от качества яйцеклетки в цикле и возраста женщины [37]. Механизмы репарации ооцитов также могут быть подавлены в случае накопления окисленных оснований генома сперматозоида. Накопление таких аддуктов ДНК является мутагенным и может увеличить общую мутагенную нагрузку в раннем эмбриогенезе [38]. До недавнего времени ученые полагали, что сперматозоид выполняет единственную функцию – доставляет генетическую информацию в яйцеклетку, а цитоплазма ооцита содержит все факторы, которые необходимы для создания нативной ДНК и об-

разования ядра *de novo*. В этой модели реорганизация отцовского хроматина после оплодотворения была абсолютной. Считалось, что никакие аспекты упаковки ДНК сперматозоида во время сперматогенеза не влияют на зиготу и потомство наследует от отца только последовательность ДНК. Более поздние данные, однако, позволяют предположить, что эта модель была неполной и зигота также наследует некоторые элементы из хроматина сперматозоида, которые содержат необходимые сигналы для правильного развития эмбриона (эпигеном, эпигенетические сигналы) [39]. Выделено, по крайней мере, три гена отца *H19-IGF2*, *RASGRF* и *DLK1-GTL2*, которые считаются одними из наиболее актуальных и изученных в отношении их участия в эмбриональном развитии и даже плацентации [40, 41]. Во время оплодотворения сперматозоид передает в ооцит не только ядерную ДНК, но и фактор активации, centrosомы и множественные матричные РНК и микроРНК. Этот комплекс дополняют некодирующие микроРНК и другие некодирующие РНК, которые могут играть важную роль после оплодотворения, оказывая впоследствии негативное влияние на эмбриогенез [42]. Даже при отсутствии морфологических аномалий зиготы не исключено дальнейшее неблагоприятное развитие эмбриона, возникновение дефектов развития и прерывания беременности [28, 43]. Таким образом, целостность генома и эпигенома сперматозоида имеет решающее значение для возможности зачатия и рождения здорового потомства [42]. В экспериментальной модели на мышах А. Ahmadi и соавт. продемонстрировали, что сперматозоиды с поврежденной ДНК могут оплодотворить яйцеклетку с получением эмбрионов высокого качества на ранней стадии развития, но затем по мере увеличения степени повреждения ДНК выражено уменьшается вероятность успешных исходов беременности [44]. По данным А.Н. Fatehi и со-

авт., частота оплодотворений не зависит от повреждения ДНК сперматозоида, и в среднем наблюдается завершение первых двух-трех делений, но в дальнейшем происходит блокирование развития эмбриона на стадии бластоцисты путем индукции апоптоза [45]. Высокий процент сперматозоидов с фрагментированной ДНК сопровождается нормальным оплодотворением без каких-либо видимых нарушений морфологии эмбриона, но может приводить к повторным неудачам при ВРТ [28]. Сперматозоид с поврежденной ДНК может завершить начальный процесс оплодотворения, однако онтогенетически необходимые гены поврежденной ДНК могут препятствовать эмбриональному развитию при активации эмбрионального генома [46]. В исследовании Т. Shimura фрагментация ДНК сперматозоида коррелировала с хромосомной нестабильностью и задержкой развития на стадии бластоцисты и аномалиями развития после имплантации [47]. В настоящее время мало известно о природе герминогенных повреждений ДНК и степени, в которой зародышевые клетки способны устранять поврежденную ДНК и завершать процесс репарации ДНК [48]. Любые сдвиги в эпигенетической модификации или в механизмах, защищающих ДНК от фрагментации, ведут к высокому уровню повреждения ДНК или структуры хроматина, блокируя целенаправленную активацию гена в формирующемся эмбрионе. Результатом любого такого нарушения становится линия сперматозоидов со сниженной способностью к оплодотворению и/или сниженной общей жизнеспособностью. Целостность генома и эпигенома сперматозоида имеет решающее значение для нормального эмбрионального развития. Появление вспомогательных репродуктивных технологий способствовало более глубокому пониманию роли сперматозоидов в оплодотворении и эмбриогенезе [42].

К хорошо известным и изученным причинам повреждения ДНК относится окислительный стресс, который нарушает целостность мембраны, в результате чего увеличивается клеточная проницаемость, происходит инактивация ферментов, возникают структурные повреждения ДНК [49]. Окислительная агрессия влияет на структуру хроматина и эпигенетическое регулирование половых клеток по меньшей мере в двух направлениях: изменяя пропорции протаминов в сперматозоиде и затрагивая паттерны ДНК метилирования [50, 51]. Окисление оснований ДНК приводит к образованию различных типов аддуктов ДНК. Эти аддукты ДНК изменяют функцию генома сперматозоида, в конечном счете влияя на зачатие в естественных условиях или *in vitro* и последующее раннее развитие эмбриона [49, 52]. Взаимосвязь между активными формами кислорода и эпигенетическими изменениями заключается в гиперметилировании ДНК [53]. Получены данные, согласно которым уровень метилирования гистонов ассоциировался с фрагментацией ДНК сперматозоида [54]. D. Montjean и соавт. обнаружили значительную положительную корреляцию между уровнем глобального метилирования ДНК сперматозоидов и параметрами эякулята (концентрацией и подвижностью), а также выявили значительные обратные связи между глобальным метилированием ДНК, индексом фрагментации ДНК и индексом денатурации сперматозоида [48]. Р.К. Mishra и соавт. продемонстрировали непосредственную роль митохондриального окислительного стресса, вызванного aberrантной регуляцией хроматина как основополагающего механизма, нарушающего геномную целостность в тестикулярной среде [55]. Ненормальная рекомбинация, дефекты упаковки хроматина, незавершенный апоптоз и окислительный стресс могут стать причиной повреждения ДНК в зародышевой линии [56].

## Факторы среды и образа жизни

Факторы образа жизни (стресс, физическая активность, социальные привычки), как известно, влияют на мужскую и женскую фертильность, а во многих случаях способствуют возникновению эпигенетических модификаций с соответствующими последствиями для потомства. По данным ряда исследований, диета или физическая активность могут способствовать модификации гистонов и экспрессии микроРНК [57, 58]. L. Ноу и соавт. также предположили, что окисление и воспалительные реакции играют решающую роль в изменениях микроРНК [59]. Мужская половая система особенно уязвима перед воздействием токсических веществ (фталатов, фунгицидов, пестицидов, поливинилхлорида) и физических агентов (высоких температур, электромагнитных волн). Процессы окислительного повреждения сопровождаются эпигенетической генотоксичностью. Исследования на животных убедительно свидетельствуют о том, что индукция повреждений ДНК в мужской герминогенной линии может стать причиной выкидыша в текущей беременности и повысить заболеваемость у потомства [60].

### Возраст отца

Диплоидный геном человека – непостоянная величина, он непрерывно изменяется, что приводит в среднем к 70 *de novo* мутациям на одно поколение, в основном отцовским по происхождению. Мутаций гена отца, в отличие от мутаций гена матери, транспортируются общим детям. После полового созревания сперматогенные клетки делятся каждые 16 дней (23 раза в год). Если средний возраст мужского полового созревания составляет 15 лет, то эякулят 70-летнего мужчины производится после 1300 митотических делений. В результате неисправленных ошибок при репликации ДНК, которая предшествует каждому делению клеток, часто возникают мутации. Можно предположить, что с возрастом из-за большого

числа клеточных делений во время сперматогенеза увеличивается число *de novo* мутаций [61–63].

A. Kong и соавт. определили, что наследуемость мутаций в потомстве связана с возрастом отца и прирастает двумя парами оснований в год (4%), удвоение частоты мутаций по отцовской линии происходит каждые 16,5 лет. Следовательно, частота мутаций должна рассматриваться не как постоянный фактор, а как переменная, которая зависит от времени [63].

Пожилый возраст мужчины на момент зачатия может стать причиной формирования у ребенка врожденных дефектов, обусловленных одиночными генными мутациями и хромосомными аномалиями [64]. Позднее отцовство также связывают с более высокой частотой заболеваемости эпилепсией, шизофренией, аутизмом и биполярными расстройствами у потомства [65, 67], повышенным риском развития рака и врожденных аномалий [68–71].

В ряде крупных исследований было обнаружено, что возраст мужчины связан с повышенным риском потери плода после достижения естественной беременности [11, 72–74]. Так, исследование «случай – контроль» с участием 13 865 женщин показало, что возраст отца 40 лет и старше на момент зачатия в значительной степени связан с невынашиванием беременности, независимо от возраста матери и некоторых других факторов [72]. R. Slama и соавт. сообщили, что у партнерш мужчин старше 45 лет риск самопроизвольного аборта был почти в два раза выше, чем у женщин, забеременевших от мужчин моложе 25 лет. Возраст мужчины > 40 лет был признан негативным фактором в отношении невынашивания при условии, что женщина старше 30 лет [71, 74].

### Генотоксины

Вредное воздействие генотоксинов окружающей среды может ускорить развитие новых отцовских мутаций, экспрессию паттернов регуляторных малых некодирую-

щих РНК (sncRNAs) и эпигенетических модификаций [75]. Химические токсины (тяжелые металлы, загрязнение воздуха, сигаретный дым, такие соединения, как бисфенол А, диоксин и др.) могут повлиять на функцию микроРНК, выступать в качестве негативных регуляторов посттранскрипционных сайленсеров, подавляя их экспрессию гена-мишени [59, 76].

В нескольких исследованиях была показана выраженная связь между воздействием химических веществ на отца и последствиями для здоровья потомства. M. Feuchting и соавт. продемонстрировали повышенный риск развития системных опухолей нервной системы у детей отцов, профессионально контактирующих с пестицидами, а также лейкемии у детей, чьи отцы работали в деревообрабатывающей промышленности [77]. A. Reid и соавт. установили связь между воздействием негативного фактора (выхлопные газы) на родителей и острым лимфобластным лейкозом у их детей [78]. Механизм наследования при этом включает как генетический, так и эпигенетический компонент, поскольку токсические вещества крайне агрессивны ко всем составляющим хроматина сперматозоида [38].

Высокий риск заболеваемости и развития раковых заболеваний наблюдается у потомства отцов-курильщиков в связи с вызываемым табакокурением повреждением хроматина и ДНК сперматозоида. Установлено, что курение снижает качество спермы, ведет к уменьшению количества сперматозоидов с нормальной морфологией и более низкому уровню тестостерона. Никотин и смолы, существенно повышая окислительное повреждение ДНК, угнетают систему антиоксидантной защиты [79–81].

J. Laubenthal и соавт. продемонстрировали яркий пример передачи детям повреждений хроматина от отцов-курильщиков. Экспозиция токсичных веществ до и во время зачатия влияла на геномную стабильность потомства. Воздействие



сигаретного дыма приводило к индукции мутаций герминогенных клеток. Частота мутаций *СЕР1* значительно возростала у детей, отцы которых курили дольше шести месяцев до зачатия [82]. Таким образом, наследуемые мутации повторяющихся последовательностей ДНК могут быть следствием вредных привычек отца [83]. Одним из основных компонентов сигаретного дыма являются полициклические ароматические углеводороды. Было обнаружено значительное увеличение их аддуктов в эякуляте курильщиков. В условиях окислительного стресса экспрессия антиоксидантных ферментов была недостаточной, чтобы защитить от повреждения ДНК в зрелых сперматозоидах [84, 85]. Несмотря на то что сперматозоиды в значительной степени транскрипционно неактивны из-за структуры хроматина, в профилях матричной РНК сперматозоидов у табакокурильщиков увеличена экспрессия гена, специфичного для протамин 2. Возникший дисбаланс соотношения протаминов может привести к бесплодию и увеличению повреждений ДНК. Следовательно, сперматозоид, который потенциально может оплодотворить яйцеклетку, также может нести поврежденную ДНК и измененные профили матричной РНК [86].

#### Ионизирующее излучение

Ионизирующее излучение является фактором риска изменения метилирования ДНК. D. Kumar и соавт. изучили, как постоянное радиационное воздействие влияет на сперматогенез у медицинских работников. Были обнаружены такие выраженные изменения, как изменение подвижности, увеличение морфологических аномалий, фрагментация ДНК и глобальное гиперметилирование. Несмотря на то что уровень фрагментации ДНК сперматозоидов был значительно выше в опытной группе ( $p < 0,05-0,0001$ ), частота анеуплоидий в опытной и контрольной группах статистически не различалась [87]. Тем не менее

увеличение морфологических аномалий и фрагментации ДНК в сперматозоидах экспонированных мужчин может быть связано с эпигенетическими изменениями из-за дестабилизации нуклеосом до конверсии гистон-протамин и повышенного уровня метилирования ДНК. Индуцированное ионизирующим излучением эпигенетические изменения могут возникать в клетке, не возбуждая хромосомной нестабильности. В опытной группе наблюдалось усиление глобального гиперметилирования, поэтому можно предположить дефектную конденсацию хроматина и, как следствие, увеличение морфологически аномальных сперматозоидов. Вполне возможно, что изменение в метилировании передается последующим поколениям, обеспечивая постоянный эпигенетический сигнал [87–89]. Так, Y.E. Dubrova и соавт. в экспериментальной животной модели наблюдали сохранение нестабильности в зародышевой линии уже не экспонированного радиацией потомства облученных мышей. Авторы предположили, что эта нестабильность может быть причиной мозаицизма, отвечающего за механизмы генетических нарушений у человека [90]. Таким образом, облучение может оказывать выраженное влияние на фертильность, репродуктивные исходы и здоровье потомства. Облученные сперматозоиды несут существенный риск в отношении трансгенерационной нестабильности генома [87–90].

#### Диетические паттерны

Лишение пищи самцов крыс привело к уменьшению среднего уровня глюкозы в сыворотке крови потомства и изменению уровней кортикостерона и инсулиноподобного фактора роста 1. Так был продемонстрирован трансгенерационный опосредованный эффект в отношении параметров метаболизма и роста в следующем поколении [91].

По данным В.R. Carone и соавт., у потомства самцов-мышей, которых кормили пищей с низким

содержанием белка, была повышена экспрессия генов, участвующих в синтезе липидов и холестерина, по сравнению с потомством контрольных самцов мышей на сбалансированной диете. Основываясь на этих результатах, авторы предположили, что уровень холестерина и липидов у потомства может зависеть от отцовской диеты [92]. Недавние исследования на мышах показывают, что ожирение по отцовской линии снижает темпы развития бластоцисты и успешные исходы беременностей [93–95]. В одном исследовании снижение темпов эмбрионального развития было также связано со снижением массы плода, плацентарного веса и задержкой развития конечностей [94, 95]. Жиросодержащая диета отца приводила к неверному программированию функции В-клеток у потомства женского пола. Панкреатические изменения начинались с нарушения секреции инсулина и ухудшающейся толерантности к глюкозе с течением времени [96]. Было высказано предположение, что индекс массы тела отца коррелирует с ростом плода, окружностью живота и циркулирующими концентрациями кортизола в мужском, но не женском потомстве [96]. Получено подтверждение того, что параметры метаболизма отца связаны со здоровьем потомства [97].

#### Коррекция негативных факторов

Существует целый ряд потенциально эффективных мер, позволяющих уменьшить фрагментацию ДНК и предупредить поврежденные хроматина. Так, по результатам исследования D.J. Greening, ежедневная эякуляция позволила снизить частоту повреждения ДНК [98]. Здоровый образ жизни, отказ от курения, включение в рацион фруктов и овощей улучшали качество эякулята путем уменьшения активных форм кислорода [99]. У бесплодных мужчин с варикоцеле уровень фрагментации ДНК сперматозоидов значительно снижался после варикоцелэктомии [100]. Еще одна рекомендация – использовать в программах

ВРТ тестикулярные сперматозоиды, поскольку фрагментация ДНК в них до пяти раз ниже, чем в эпидидимальных [101].

Применение пероральных антиоксидантов выражено снижает индекс фрагментации ДНК, в частности в условиях окислительного стресса. Поскольку сперматозоид теряет большинство цитозольных антиоксидантов во время сперматогенеза, клетки сперматозоида очень уязвимы для индуцированных активными формами кислорода повреждений ДНК [38]. Если окислительный стресс участвует в этиологии повреждений ДНК, то антиоксидантная терапия должна быть частью лечения [102].

S.E. Lewis и соавт. указывают, что активные формы кислорода ответственны за развитие мужского бесплодия в 40–88% случаев [103]. P. Gharagozloo и соавт. обобщили 20 клинических исследований за последнее десятилетие с известными исходами ВРТ с использованием антиоксидантов в паре. Во всех исследованиях наблюдали снижение уровня окислительного стресса, а в некоторых также было сообщено об улучшении клинических исходов (повысилась частота наступления беременности) [104].

В Кокрановский обзор от 2014 г. были включены 48 исследований с участием 4179 субфертильных мужчин. Сравнивалась эффективность монокомпонентных, комбинированных антиоксидантов с плацебо, отсутствием лечения или другим антиоксидантом. Ожидаемая частота наступления клинической беременности партнерш для субфертильных мужчин, которые не принимали какие-либо антиоксиданты, составила 6 случаев из 100 по сравнению с 11–28 случаями из 100 мужчин, принимавших антиоксиданты. Ожидаемый уровень живорождений для субфертильных мужчин в группе плацебо или без терапии составил 5 из 100 по сравнению с мужчинами, принимавшими антиоксиданты – от 10 до 31 из 100 [105].

E. Kessoroulou и соавт. и K. Tremellen и соавт. обнаружили достоверную

связь приема антиоксидантов с частотой живорождений в парах, проходящих программы ЭКО/ИКСИ [106, 107]. Клиницисты рекомендуют использовать антиоксиданты при планировании беременности вне зависимости от выбранного метода ее достижения [108–110].

Несмотря на все преимущества антиоксидантной терапии, назначать препараты этой группы следует с осторожностью, можно легко нарушить тонкий баланс антиоксидантной системы организма. При переизбытке антиоксидантов деконденсация ядерного хроматина сперматозоидов увеличивается более чем на 20%. Это, по мнению F. Absalan и соавт., может стать причиной привычного невынашивания беременности [111, 112]. Изменение структуры хроматина может вызвать изменения в экспрессии генов и повлиять на процесс имплантации в результате асинхронной конденсации хромосом, а также наличия цитоплазматических фрагментов в эмбрионе. Несбалансированные антиоксидантные комплексы могут привести к чрезмерной элиминации свободных радикалов кислорода, необходимых для регуляции нескольких функций сперматозоида. Это может негативно сказаться на капацитации и акросомной реакции и индуцировать восстановительный стресс в качестве ребаунд-эффекта [104, 113]. Так, длительный прием витамина С или высокие его дозировки весьма неоднозначно влияют на стимуляцию сперматогенеза. Витамин С способен открыть все дисульфидные связи белков, способствуя их денатурации, что приводит к окислению мембран в фазе I и III сперматогенеза и неправильной упаковке ДНК [114]. Следует избегать добавок с железом и медью, если не установлен выраженный дефицит этих элементов, поскольку они играют важную роль в увеличении количества свободных радикалов (реакции Габера – Вейса и Фентона) [115].

**Селен (Se).** В настоящее время практически все антиоксидантные

комплексы для повышения мужской фертильности содержат селен, что оправдано клиническими исследованиями. Селен важен для метаболизма тестостерона и входит в состав митохондриальной капсулы сперматозоида. Применение селена субфертильными пациентами статистически значимо повышало подвижность сперматозоидов [116].

Селен также препятствует окислительному повреждению ДНК сперматозоидов. В экспериментальной модели на животных частота ЭКО была на 67% ниже при использовании спермы мышей с алиментарным дефицитом селена. Авторами сделан вывод о том, что дефицит этого микроэлемента связан с индуцированием окислительного стресса и дальнейшей конденсацией хроматина [117].

Получены экспериментальные данные о том, что дефицит селена по отцовской линии во время зачатия может быть связан с пролиферацией клеток и повышенным риском рака молочной железы у женского потомства [118].

Однако в высоких концентрациях селен может вытеснить цинк и повлиять на процессы метилирования ДНК и, таким образом, нарушить генетическую стабильность. Согласно G. Bleau и соавт., концентрация селена в семенной плазме должна быть в строгом диапазоне от 50 до 70 нг/мл. Переизбыток элемента приведет к уменьшению подвижности и более высокой частоте возникновения астенозооспермии с последующим повышением частоты выкидышей [115, 119].

Выбор препаратов селена из всего многообразия, представленного на фармакологическом рынке, видится непростой задачей для практикующего врача. Следует отметить комплекс Андродоз, который содержит селен в органической форме («Витасил-Se (селен)-С»), что обеспечивает постепенное всасывание его в кишечнике без резких подъемов концентрации в крови и риска передозировки [120].

**Цинк (Zn).** Элемент, незаменимый для совершенного сперма-

тогенеза. Специфическая миссия сперматозоида – доставка гаплоидного генома неповрежденным в ооцит. Высокоспециализированная структура вещества хромосом (хроматина) сперматозоида человека обеспечивает двойную функцию: первая – защита ДНК от повреждений при хранении и транспортировке в ооцит, вторая – быстрая и полная распаковка неповрежденного отцовского генома в оплазму.

Цинк встраивается в хроматин сперматозоида во время сперматогенеза на начальной стадии компактизации ядра. Одно из первых проявлений дефицита цинка – блокирование созревания сперматозоидов, еще до стадии элонгированных сперматид [122]. С помощью метода определения субклеточных уровней атомных элементов и рентгеновского микроанализа было обнаружено, что головка сперматозоида содержит до одного атома цинка на каждые пять атомов серы. Поскольку каждая молекула протамина человека (белки первого и второго типа, участвующие в организации хроматина в ядрах, представляющие собой третью цепочку вокруг двух нитей ДНК) содержит примерно пять атомов серы, то на каждую молекулу протамина приходится один ион цинка. Молекула протамин приходится на каждые десять пар оснований (один виток ДНК). Соответственно одна молекула цинка приходится на один виток ДНК и вносит свой существенный вклад в образование структуры протамин-ДНК [122, 123].

Хроматин свежееякулированных сперматозоидов стабилизируется при помощи солевых мостиков, в которых цинк связывает тиольные группы протаминов и гистидин, предотвращая их окисление. Этот тип солевого мостика противодействует деконденсации хроматина под воздействием среды в пробирке. Частичный дефицит или преждевременный вывод цинка из эякулята одновременно с частичной деконденсацией хроматина «оголяет» ДНК перед повреждающими факторами.

Так, в эксперименте потеря цинка приводила к окислению тиолов в дисульфидных мостиках (суперстабилизации), что могло отсрочить доставку ДНК в ооцит и, таким образом, вызвать дефект развития зиготы [123]. Очевидно, что цинк играет ключевую роль в поддержании структурной стабильности и обеспечении быстрой деконденсации в надлежащее время. Для структуры хроматина сперматозоида крайне важно присутствие в эякуляте богатого цинком секрета простаты.

Дефицит цинка обусловлен, с одной стороны, недостаточным потреблением биодоступного цинка с пищей, с другой – чрезмерной потерей эндогенно секретуемого цинка в толстом кишечнике и нарушением функции всасывания в тонком кишечнике вследствие заболеваний гастроинтестинального тракта и других систем, а также неправильного образа жизни [124]. Пьюрамекс (Puramex) ZN (лактат цинка), содержащийся в добавке Андродоз, – молочнокислая форма цинка, наиболее легко усваиваемая в пищеварительном тракте.

*Коэнзим Q<sub>10</sub> (убихинон).* Важнейший элемент синтеза биохимических носителей энергии. Присутствует в семенной плазме, выполняя важные метаболическую и антиоксидантную функции. Показана прямая корреляция концентрации коэнзима Q<sub>10</sub> и параметров эякулята. Концентрация коэнзима Q<sub>10</sub> снижена при азооспермии и варикоцеле [125]. Основная часть убихинона сосредоточена в митохондриях в средней части сперматозоида. Q<sub>10</sub> влияет на экспрессию генов, участвующих в передаче сигналов клеток человека, процессах метаболизма и внутриклеточного транспорта. Убихинон ингибирует перекисное окисление липидов клеточных мембран, обеспечивая сохранность ДНК [126, 127].

В настоящее время встречаются препараты, содержащие две формы: убихинон (Q<sub>10</sub>) и его восстановленную форму убихинол. Убихинон и убихинол являются

окислительно-восстановительной парой и могут быстро преобразовываться друг в друга. Имеется не подтвержденное клиническими исследованиями сообщение об отрицательном влиянии излишне высоких (нефизиологических) концентраций убихинола на качество ДНК с одновременным увеличением деконденсации и выраженным снижением сперматогенеза у некоторых пациентов [115].

*Витамин E (токоферол).* Предотвращает повреждение клеточных стенок, нейтрализуя пероксид водорода и другие активные формы кислорода. Необходим для роста новых клеток, нормального функционирования иммунной системы. Доказано, что прием витамина E снижает коэффициент окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку [128]. Витамин E проявляет синергизм с ретинолом и селеном [129, 130].

*Витамин A (ретинол).* Важное звено антиоксидантной системы, защищает клеточные мембраны от окисления, влияет на синтез белков и поддерживает репродуктивную функцию, участвует в дифференцировке половых клеток. Витамин A в семенной жидкости необходим для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов. Кроме того, витамин A улучшает усвоение цинка и усиливает его антиоксидантное действие [131].

*L-карнитин.* Антиоксидант, который влияет на подвижность сперматозоидов [132]. Повышает клеточную энергию в митохондриях, защищает мембраны сперматозоидов и ДНК от индуцированного активными формами кислорода апоптоза [133]. L-карнитин естественным образом присутствует в придатке яичка и семенной плазме, стимулирует созревание сперматозоидов, способствует уменьшению количества их атипичных (патологических) форм [134].

*L-аргинин.* Биологически активный изомер условно незаменимой



аминокислоты аргинина. Белки семенной жидкости почти на 80% состоят из L-аргинина, и его дефицит может приводить к нарушению сперматогенеза и бесплодию. L-аргинин благотворно влияет на здоровье предстательной железы, усиливает сперматогенез, участвует в упаковке ДНК сперматозоидов [135, 136]. Кроме того, L-аргинин активно участвует в регуляции эректильной функции. Будучи предшественником оксида азота, поддерживает хороший ток крови в мужских половых органах, способствует нормализации эрекции [137].

*L-карнозин.* Природный компонент тканей человека, мощный водорастворимый антиоксидант, который при этом усиливает эффект жирорастворимых антиоксидантов, например альфа-токоферола [138]. В эксперименте нейтрализует тяжелые металлы, предотвращает отравление организма различными токсинами [139]. Защищает репродуктивную систему от вредных воздействий, стимулирует сперматогенез и улучшает подвижность сперматозоидов. Предотвращает дисфункцию яичек, вызванную гамма-облучением, посредством антиапоптозного эффекта, что приводит к восстановлению сперматогенеза [140].

*Солодка голая (Glycyrrhiza glabra).* Считается одним из старейших, наиболее широко изученных и используемых препаратов растительного происхождения во всем мире. Из всех возможных соединений солодки голой только глицирризиновая кислота выделяется с минимальным количеством примесей, безопасна в используемой концентрации [141]. Глицирризиновая кислота и флавоноиды, содержащиеся в корнях и корневищах солодки, в совокупности оказывают антигенотоксичное, антиоксидантное, противовирусное, противогрибковое, противовоспалительное, противоаллергическое, иммуномодулирующее, тонизирующее действие [142]. Глицирризиновая кислота подавляет активность

компонента свертывающей системы – тромбина, в том числе присутствующего в сперме и участвующего в процессе естественного сгущения, обладает муколитическим действием, увеличивая объем эякулята [143]. Благодаря мощному антиоксидантному эффекту способствует снижению фрагментации ДНК клеток [144]. Эффективна при повреждениях ДНК, вызванных окислительными мутациями – перекисью водорода ( $H_2O_2$ ) и 4-нитрохинолина 1-оксидом (4NQO) [145].

Перспективным в отношении предотвращения окислительного стресса и снижения его негативного влияния на сперматогенез является одновременное применение жирорастворимых антиоксидантов, однако при использовании обычных технологий это трудно выполнимо. Представленная на российском рынке биологически активная добавка Андродоза благодаря технологии микрокапсулирования Acti-Release совмещает жирорастворимые антиоксидантные компоненты. В сочетании с особой полисахаридной матрицей эта нанотехнология обеспечивает водорастворимость и стабильность, оптимальную концентрацию компонентов состава, а также равномерное замедленное высвобождение активных веществ в организме. При приеме комплекса достигается восстановление концентрации требуемых для сперматогенеза метаболических кофакторов, аминокислот, витаминов, микронутриентов: L-аргинина, L-карнитина, L-карнозина, коэнзима  $Q_{10}$ , глицирризиновой кислоты, цинка, витамина Е, витамина А, селена. Некоторые компоненты Андродоза проявляют синергизм, то есть при использовании в комбинации действуют намного сильнее и обуславливают выраженный эффект в гораздо более низких дозах, чем при применении по отдельности. Основные компоненты (субстанции) для Андродоза производятся швейцарской компанией DSM Nutritional Products и отвечают самым высоким стандартам качества.

В российском многоцентровом открытом исследовании через три месяца от начала приема Андродоза было отмечено статистически значимое повышение общего количества активно подвижных сперматозоидов (А + В). По окончании терапии количество патологических форм сперматозоидов снизилось на 26,32% ( $p = 0,0001$ ), при этом данный показатель нормализовался у 100% пациентов с исходным критическим увеличением (>96% патологических форм). Кроме того, на фоне приема Андродоза достоверно повысился уровень ингибина В. По завершении курса 87,6% пациентов расценили эффект от проведенной терапии как хороший и выраженный [146].

По данным другого российского открытого сравнительного исследования с участием пациентов с идиопатической патоспермией, прием Андродоза в течение трех месяцев приводил к увеличению объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов – на 18,5%, общей их подвижности – на 33,7%, активной подвижности – на 38,4% и количества морфологически нормальных форм – на 50% [147].

Таким образом, комплекс Андродоз способствует улучшению подвижности сперматозоидов и количества жизнеспособных форм, снижению вязкости эякулята, повышает уровень тестостерона. В исследованиях было продемонстрировано снижение выраженности окислительного стресса и индекса фрагментации ДНК на фоне приема компонентов препарата.

Поскольку терапия антиоксидантами относительно безопасна, эффективна и легкодоступна, можно рекомендовать эмпирический прием антиоксидантов каждой паре в прегравидарный период. Для подавляющего большинства пар этого, вероятно, будет достаточно [148]. Однако следует обратить внимание на безопасность назначаемого средства. Многие думают, что растительные экстракты «естественные» безопасны, но это не всегда так.

Урoлогия

венны» и поэтому безопасны для человеческого организма. Между тем известна токсичность многих веществ растительного происхождения. Растительные средства, помимо основного рекламируемого вещества, часто содержат смесь ингредиентов в неизвестных концентрациях. Во многих случаях не только не известны нормальные концентрации в организме и суточная потребность компонентов растительных пре-

паратов, но и не выделено и не изучено действующее вещество [149]. В этой связи предпочтение следует отдавать растительным комплексам от крупных фармацевтических компаний, обладающих надлежащими техническими мощностями и дорожащих своей репутацией. Несмотря на перспективность антиоксидантной терапии, остается открытым вопрос выбора препарата и доверия к нему. Питатель-

ные вещества, такие как аминокислоты и витамины, не только служат в качестве строительных блоков для роста, но и опосредуют множество физиологических функций, в том числе предоставляют субстраты для синтеза ДНК. Эти нутриенты могут быть полезны для борьбы с агрессивными факторами среды при гаметогенезе, способствуя нормальному развитию эмбриона и успешному исходу беременности. ☺

### Литература

- Larsen E.C., Christiansen O.B., Kolte A.M., Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage // *BMC Med.* 2013. Vol. 11. ID 154.
- Stirrat G.M. Recurrent miscarriage // *Lancet.* 1990. Vol. 336. № 8716. P. 673–675.
- Zinaman M.J., Clegg E.D., Brown C.C. et al. Estimates of human fertility and pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 1996. Vol. 65. № 3. P. 503–509.
- Wilcox A.J., Weinberg C.R., O'Connor J.F. et al. Incidence of early loss of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 319. № 4. P. 189–194.
- Wang X., Chen C., Wang L. et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. № 3. P. 577–584.
- Macklon N.S., Geraedts J.P., Fauser B.C. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss // *Hum. Reprod. Update.* 2002. Vol. 8. № 4. P. 333–343.
- Venkatesh S., Thilagavathi J., Kumar K. et al. Cytogenetic, Y chromosome microdeletion, sperm chromatin and oxidative stress analysis in male partners of couples experiencing recurrent spontaneous abortions // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011. Vol. 284. № 6. P. 1577–1584.
- Bellver J., Meseguer M., Muriel L. et al. Y chromosome microdeletions, sperm DNA fragmentation and sperm oxidative stress as causes of recurrent spontaneous abortion of unknown etiology // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 7. P. 1713–1721.
- Puscheck E.E., Jeyendran R. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 19. № 3. P. 222–228.
- Jenkins T.G., Carrell D.T. The sperm epigenome and potential implications for the developing embryo // *Reproduction.* 2012. Vol. 143. № 6. P. 727–734.
- Robinson L., Gallos I.D., Conner S.J. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. № 10. P. 2908–2917.
- De la Rochebrochard E., Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. № 6. P. 1649–1656.
- Bareh G.M., Jacoby E., Binkley P. et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation assessment in normozoospermic male partners of couples with unexplained recurrent pregnancy loss: a prospective study // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 105. № 2. P. 329–336.
- Zidi-Jrah I., Hajlaoui A., Mougou-Zerelli S. et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 105. № 1. P. 58–64.
- Collodel G., Giannerini V., Pascarelli A.N. et al. TEM and FISH studies in sperm from men of couples with recurrent pregnancy loss // *Andrologia.* 2009. Vol. 41. № 6. P. 352–360.
- Hill J.A., Abbott A.F., Politch J.A. Sperm morphology and recurrent abortion // *Fertil. Steril.* 1994. Vol. 61. № 4. P. 776–778.
- Homonnai Z.T., Paz G.F., Weiss J.N., David M.P. Relation between semen quality and fate of pregnancy: retrospective study on 534 pregnancies // *Intern. J. Androl.* 1980. Vol. 3. № 5. P. 574–584.
- Talebi A.R., Vahidi S., Aflatoonian A. et al. Cytochemical evaluation of sperm chromatin and DNA integrity in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions // *Andrologia.* 2012. Vol. 44. Suppl. 1. P. 462–470.
- Brahem S., Mehdi M., Landolsi H. et al. Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss // *Urology.* 2011. Vol. 78. № 4. P. 792–796.
- Zhang L., Wang L., Zhang X. et al. Sperm chromatin integrity may predict future fertility for unexplained recurrent spontaneous abortion patients // *Intern. J. Androl.* 2012. Vol. 35. № 5. P. 752–757.
- Carrell D.T., Liu L., Peterson C.M. et al. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss // *Arch. Androl.* 2003. Vol. 49. № 1. P. 49–55.
- Shamsi M.B., Venkatesh S., Pathak D. et al. Sperm DNA damage & oxidative stress in recurrent spontaneous abortion (RSA) // *Indian J. Med. Res.* 2011. Vol. 133. P. 550–551.
- Virro M.R., Larson-Cook K.L., Evenson D.P. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. № 5. P. 1289–1295.
- Gopalkrishnan K., Padwal V., Meherji P.K. et al. Poor quality of sperm as it affects repeated early pregnancy loss // *Arch. Androl.* 2000. Vol. 45. № 2. P. 111–117.
- Agarwal A., Cho C.L., Esteves S.C. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 28. № 3. P. 164–171.

Чтобы посадить дерево  
и вырастить сына,  
необходимо



# ЗДОРОВОЕ СЕМЬЯ



## Сбалансированный комплекс для улучшения мужской фертильности

Позволяет нормализовать  
параметры спермограммы <sup>1,2</sup>

Рекомендован для подготовки  
к процедурам ВРТ (ЭКО, ИКСИ) <sup>2</sup>

Доказанная эффективность в рамках  
многоцентрового исследования <sup>1</sup>



1 - Многоцентровое открытое исследование эффективности и безопасности многокомпонентного комплекса «АндроДоз», капсулы, у пациентов с патоспермией, 2013 г

2 - «Применение препарата АндроДоз у мужчин с нарушением фертильности», д.м.н., проф. Неймарк А.И. / Андрология и генитальная хирургия – 2013 - №4 – С. 49-52

Производитель –  
ООО «Витамер»,  
маркетинг и дистрибуция –  
ООО «ШТАДА Маркетинг»

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



26. Zini A., Boman J.M., Belzile E., Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. № 12. P. 2663–2668.
27. Zhao J., Zhang Q., Wang Y., Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102. № 4. P. 998–1005.
28. Tesarik J., Greco E., Mendoza C. Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. № 3. P. 611–615.
29. Agarwal A., Zini A., Sigman M. Is sperm DNA integrity assessment useful? // *J. Urol.* 2013. Vol. 190. № 5. P. 1645–1647.
30. Twigg J.P., Irvine D.S., Aitken R.J. Oxidative damage to DNA in human spermatozoa does not preclude pronucleus formation at intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. № 7. P. 1864–1871.
31. Genesca A., Caballin M.R., Miro R. et al. Repair of human sperm chromosome aberrations in the hamster egg // *Hum. Genet.* 1992. Vol. 89. № 2. P. 181–186.
32. Aitken R.J., De Iulius G.N., McLachlan R.I. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line // *Int. J. Androl.* 2009. Vol. 32. № 1. P. 46–56.
33. Aitken R.J., Koopman P., Lewis S.E. Seeds of concern // *Nature.* 2004. Vol. 432. № 7013. P. 48–52.
34. Zini A., Meriano J., Kader K. et al. Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. № 12. P. 3476–3480.
35. Hofmann N., Hilscher B. Use of aniline blue to assess chromatin condensation in morphologically normal spermatozoa in normal and infertile men // *Hum. Reprod.* 1991. Vol. 6. № 7. P. 979–982.
36. Borini A., Tarozzi N., Bizzaro D. et al. Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. № 11. P. 2876–2881.
37. Aitken R.J., Bronson R., Smith T.B., De Iulius G.N. The source and significance of DNA damage in human spermatozoa: a commentary on diagnostic strategies and straw men fallacies // *Mol. Hum. Reprod.* 2013. Vol. 19. № 8. P. 475–485.
38. Kumar M., Kumar K., Jain S. et al. Novel insights into the genetic and epigenetic paternal contribution to the human embryo // *Clinics.* 2013. Vol. 68. Suppl. 1. P. 5–14.
39. Yamauchi Y., Shaman J.A., Ward W.S. Non-genetic contributions of the sperm nucleus to embryonic development // *Asian J. Androl.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 31–35.
40. Davis T.L., Yang G.J., McCarrey J.R., Bartolomei M.S. The H19 methylation imprint is erased and re-established differentially on the parental alleles during male germ cell development // *Hum. Mol. Genet.* 2000. Vol. 9. № 19. P. 2885–2894.
41. Li J.Y., Lees-Murdock D.J., Xu G.L., Walsh C.P. Timing of establishment of paternal methylation imprints in the mouse // *Genomics.* 2004. Vol. 84. № 6. P. 952–960.
42. Jenkins T.G., Carrell D.T. The paternal epigenome and embryogenesis: poisoning mechanisms for development // *Asian J. Androl.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 76–80.
43. Menezo Y., Dale B., Cohen M. DNA damage and repair in human oocytes and embryos: a review // *Zygote.* 2010. Vol. 18. № 4. P. 357–365.
44. Ahmadi A., Ng S.C. Fertilizing ability of DNA-damaged spermatozoa // *J. Exp. Zool.* 1999. Vol. 284. № 6. P. 696–704.
45. Fatehi A.N., Bevers M.M., Schoevers E. et al. DNA damage in bovine sperm does not block fertilization and early embryonic development but induces apoptosis after the first cleavages // *J. Androl.* 2006. Vol. 27. № 2. P. 176–188.
46. Adiga S.K., Toyoshima M., Shimura T. et al. Delayed and stage specific phosphorylation of H2AX during preimplantation development of gamma-irradiated mouse embryos // *Reproduction.* 2007. Vol. 133. № 2. P. 415–422.
47. Shimura T., Toyoshima M., Taga M. et al. The novel surveillance mechanism of the Trp53-dependent s-phase checkpoint ensures chromosome damage repair and preimplantation-stage development of mouse embryos fertilized with x-irradiated sperm // *Radiat. Res.* 2002. Vol. 158. № 6. P. 735–742.
48. Montjean D., Zini A., Ravel C. et al. Sperm global DNA methylation level: association with semen parameters and genome integrity // *Andrology.* 2015. Vol. 3. № 2. P. 235–240.
49. Garrido N., Meseguer M., Simon C. et al. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility // *Asian J. Androl.* 2004. Vol. 6. № 1. P. 59–65.
50. Hammadeh M.E., Hamad M.F., Montenarh M., Fischer-Hammadeh C. Protamine contents and P1/P2 ratio in human spermatozoa from smokers and non-smokers // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 11. P. 2708–2720.
51. Li E., Zhang Y. DNA methylation in mammals // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. Vol. 6. № 5. ID a019133.
52. Simon L., Brunborg G., Stevenson M. et al. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 7. P. 1594–1608.
53. Lim S.O., Gu J.M., Kim M.S. et al. Epigenetic changes induced by reactive oxygen species in hepatocellular carcinoma: methylation of the E-cadherin promoter // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 135. № 6. P. 2128–2140.
54. Kim S.K., Jee B.C., Kim S.H. Histone methylation and acetylation in ejaculated human sperm: effects of swim-up and smoking // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 103. № 6. P. 1425–1431.
55. Mishra P.K., Bunkar N., Raghuram G.V. et al. Epigenetic dimension of oxygen radical injury in spermatogonial epithelial cells // *Reprod. Toxicol.* 2015. Vol. 52. P. 40–56.
56. Aitken R.J., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome // *Reproduction.* 2001. Vol. 122. № 4. P. 497–506.
57. Alegria-Torres J.A., Baccarelli A., Bollati V. Epigenetics and lifestyle // *Epigenomics.* 2011. Vol. 3. № 3. P. 267–277.
58. Dashwood R.H., Ho E. Dietary histone deacetylase inhibitors: from cells to mice to man // *Semin. Cancer Biol.* 2007. Vol. 17. № 5. P. 363–369.
59. Hou L., Wang D., Baccarelli A. Environmental chemicals and microRNAs // *Mutat. Res.* 2011. Vol. 714. № 1–2. P. 105–112.
60. Fernández-Gonzalez R., Moreira P.N., Pérez-Crespo M. et al. Long-term effects of mouse intracytoplasmic sperm injection with DNA-fragmented sperm on health and behavior of adult offspring // *Biol. Reprod.* 2008. Vol. 78. № 4. P. 761–772.
61. Ramasamy R., Chiba K., Butler P., Lamb D.J. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 103. № 6. P. 1402–1406.

62. Wiener-Megnazi Z., Auslender R., Dirnfeld M. Advanced paternal age and reproductive outcome // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 69–76.
63. Kong A., Frigge M.L., Masson G. et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk // *Nature.* 2012. Vol. 488. № 7412. P. 471–475.
64. Sharma R., Agarwal A., Rohra V.K. et al. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015. Vol. 13. ID 35.
65. Buizer-Voskamp J.E., Laan W., Staal W.G. et al. Paternal age and psychiatric disorders: findings from a Dutch population registry // *Schizophr. Res.* 2011. Vol. 129. № 2–3. P. 128–132.
66. Miller B., Messias E., Miettinen J. et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring // *Schizophr. Bull.* 2010. Vol. 37. № 5. P. 1039–1047.
67. Frans E.M., Sandin S., Reichenberg A. et al. Advancing paternal age and bipolar disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008. Vol. 65. № 9. P. 1034–1040.
68. Hemminki K., Kyyrönen P., Vaitinen P. Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring // *Epidemiology.* 1999. Vol. 10. № 3. P. 271–275.
69. Lu Y., Ma H., Sullivan-Halley J. et al. Parents' ages at birth and risk of adult-onset hematologic malignancies among female teachers in California // *Am. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 171. № 12. P. 1262–1269.
70. Yip B.H., Pawitan Y., Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden // *Int. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 35. № 6. P. 1495–1503.
71. Yang Q., Wen S.W., Leader A. et al. Paternal age and birth defects: how strong is the association // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 3. P. 696–701.
72. Kleinhaus K., Perrin M., Friedlander Y. et al. Paternal age and spontaneous abortion // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 108. № 2. P. 369–377.
73. Selvin S., Garfinkel J. Paternal age, maternal age and birth order and the risk of a fetal loss // *Hum. Biol.* 1976. Vol. 48. № 1. P. 223–230.
74. Slama R., Bouyer J., Windham G. et al. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion // *Am. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 161. № 9. P. 816–823.
75. Anderson D., Schmid T.E., Baumgartner A. Male-mediated developmental toxicity // *Asian J. Androl.* 2014. Vol. 16. № 1. P. 81–88.
76. Sonkoly E., Pivarcsi A. MicroRNAs in inflammation and response to injuries induced by environmental pollution // *Mutat. Res.* 2011. Vol. 717. № 1–2. P. 46–53.
77. Feychting M., Plato N., Nise G., Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer // *Environ Health Perspect.* 2001. Vol. 109. № 9. P. 193–196.
78. Reid A., Glass D.C., Bailey H.D. et al. Parental occupational exposure to exhausts, solvents, glues and paints, and risk of childhood leukemia // *Cancer Causes Control.* 2011. Vol. 22. № 11. P. 1575–1585.
79. Yousefniapasha Y., Jorsaraei G., Gholinezhadchari M. et al. Nitric oxide levels and total antioxidant capacity in the seminal plasma of infertile smoking men // *Cell J.* 2015. Vol. 17. № 1. P. 129–136.
80. Garcia P.C., Piffer R.C., Gerardin D.C. et al. Could zinc prevent reproductive alterations caused by cigarette smoke in male rats? // *Reprod. Fertil. Dev.* 2012. Vol. 24. № 4. P. 559–567.
81. Sofikitis N., Miyagawa I., Dimitriadis D. et al. Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity // *J. Urol.* 1995. Vol. 154. № 3. P. 1030–1034.
82. Laubenthal J., Zlobinskaya O., Poterlowicz K. et al. Cigarette smoke-induced transgenerational alterations in genome stability in cord blood of human F1 offspring // *FASEB J.* 2012. Vol. 26. № 10. P. 3946–3956.
83. Linschooten J.O., Verhofstad N., Gutzkow K. et al. Paternal lifestyle as a potential source of germline mutations transmitted to offspring // *FASEB J.* 2013. Vol. 27. № 7. P. 2873–2879.
84. Sipinen V., Laubenthal J., Baumgartner A. et al. In vitro evaluation of baseline and induced DNA damage in human sperm exposed to benzo[a]pyrene or its metabolite benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide, using the comet assay // *Mutagenesis.* 2010. Vol. 25. № 4. P. 417–425.
85. Linschooten J.O., Laubenthal J., Cemeli E. et al. Incomplete protection of genetic integrity of mature spermatozoa against oxidative stress // *Reprod. Toxicol.* 2011. Vol. 32. № 1. P. 106–111.
86. Oliva R. Protamines and male infertility // *Hum. Reprod. Update.* 2006. Vol. 12. № 4. P. 417–435.
87. Kumar D., Salian S.R., Kalthur G. et al. Semen abnormalities, sperm DNA damage and global hypermethylation in health workers occupationally exposed to ionizing radiation // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 7. ID e69927.
88. Aypar U., Morgan W.F., Baulch J.E. Radiation-induced epigenetic alterations after low and high LET irradiations // *Mutat. Res.* 2011. Vol. 707. № 1–2. P. 24–33.
89. Miller D., Brinkworth M., Iles D. Paternal DNA packaging in spermatozoa: more than the sum of its parts? DNA, histones, protamines and epigenetics // *Reproduction.* 2010. Vol. 139. № 2. P. 287–301.
90. Dubrova Y.E., Plumb M., Gutierrez B. et al. Transgenerational mutation by radiation // *Nature.* 2000. Vol. 405. № 6782. ID 37.
91. Anderson L.M., Riffle L., Wilson R. et al. Preconceptional fasting of fathers alters serum glucose in offspring of mice // *Nutrition.* 2006. Vol. 22. № 3. P. 327–331.
92. Carone B.R., Fauquier L., Habib N. et al. Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals // *Cell.* 2010. Vol. 143. № 7. P. 1084–1096.
93. Mitchell M., Bakos H.W., Lane M. Paternal diet-induced obesity impairs embryo development and implantation in the mouse // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 4. P. 1349–1353.
94. Binder N.K., Hannan N.J., Gardner D.K. Paternal diet-induced obesity retards early mouse embryo development, mitochondrial activity and pregnancy health // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 12. ID e52304.
95. Ng S.F., Lin R.C., Laybutt D.R. et al. Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring // *Nature.* 2010. Vol. 467. № 7318. P. 963–966.
96. Chen Y.P., Xiao X.M., Li J. et al. Paternal body mass index (BMI) is associated with offspring intrauterine growth in a gender dependent manner // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 5. ID e36329.
97. Slyvka Y., Zhang Y., Nowak F.V. Epigenetic effects of paternal diet on offspring: emphasis on obesity // *Endocrine.* 2015. Vol. 48. № 1. P. 36–46.

98. Greening D.J. Frequent ejaculation. A pilot study of changes in sperm DNA damage and semen parameters using daily ejaculation // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 88. Suppl. 1. P. S19–S20.
99. Zampieri N., Zamboni C., Ottolenghi A., Camoglio F.S. The role of lifestyle changing to improve the semen quality in patients with varicocele // *Minerva Urol. Nefrol.* 2008. Vol. 60. № 4. P. 199–204.
100. Smit M., Romijn J.C., Wildhagen M.F. et al. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate // *J. Urol.* 2010. Vol. 183. № 1. P. 270–274.
101. Esteves S.C., Sanchez-Martin F., Sanchez-Martin P. et al. Comparison of reproductive outcome in oligozoospermic men with high sperm DNA fragmentation undergoing intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 104. № 6. P. 1398–1405.
102. Greco E., Iacobelli M., Rienzi L. et al. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment // *J. Androl.* 2005. Vol. 26. № 3. P. 349–353.
103. Lewis S.E., Boyle P.M., McKinney K.A. et al. Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 64. № 4. P. 868–870.
104. Gharagozloo P., Aitken R.J. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy // *Hum. Reprod.* Vol. 26. № 7. P. 1628–1640.
105. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J. et al. Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 12. CD007411.
106. Kessopoulou E., Powers H.J., Sharma K.K. et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 64. № 4. P. 825–831.
107. Tremellen K., Miari G., Froiland D., Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2007. Vol. 47. № 3. P. 216–221.
108. Lanzafame F.M., La Vignera S., Vicari E. et al. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2009. Vol. 19. № 5. P. 638–659.
109. Zini A., San Gabriel M., Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2009. Vol. 26. № 8. P. 427–432.
110. Ross C., Morriss A., Khairy M. et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2010. Vol. 20. № 6. P. 711–723.
111. Ménéz Y.J., Hazout A., Panteix G. et al. Antioxidants to reduce sperm DNA fragmentation: an unexpected adverse effect // *Reprod. Biomed. Online.* 2007. Vol. 14. № 4. P. 418–421.
112. Absalan F., Ghannadi A., Kazerooni M. et al. Value of sperm chromatin dispersion test in couples with unexplained recurrent abortion // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012. Vol. 29. № 1. P. 11–14.
113. Lombardo F., Sansone A., Romanelli F. et al. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview // *Asian J. Androl.* 2011. Vol. 13. № 5. P. 690–697.
114. Giustarini D., Dalle-Donne I., Colombo R. et al. Is ascorbate able to reduce disulfide bridges? A cautionary note // *Nitric Oxide.* 2008. Vol. 19. № 3. P. 252–258.
115. Menezo Y., Evenson D., Cohen M., Dale B. Effect of antioxidants on sperm genetic damage // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. Vol. 791. P. 173–189.
116. MacPhreson A., Scott R., Yates R. The effect of selenium supplementation in subfertile males // *Proceedings of the eighth international symposium on trace elements in man and animals / ed. by M. Anke, D. Meissner, C.F. Mills. Gersdorf: Verlag Media Turistik, 1993. P. 566–569.*
117. Sánchez-Gutiérrez M., García-Montalvo E.A., Izquierdo-Vega J.A., Del Razo L.M. Effect of dietary selenium deficiency on the in vitro fertilizing ability of mice spermatozoa // *Cell. Biol. Toxicol.* 2008. Vol. 24. № 4. P. 321–329.
118. Guido L.N., Fontelles C.C., Rosim M.P. et al. Paternal selenium deficiency but not supplementation during preconception alters mammary gland development and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary carcinogenesis in female rat offspring // *Int. J. Cancer.* 2016. Vol. 139. № 8. P. 1873–1882.
119. Bleau G., Lemarbre J., Faucher G. et al. Semen selenium and human fertility // *Fertil. Steril.* 1984. Vol. 42. № 6. P. 890–894.
120. Klein E.A. Selenium: epidemiology and basic science // *J. Urol.* 2004. Vol. 171. № 2. Pt. 2. P. S50–S53.
121. Barney G.H., Orgebin-Crist M.C., Macapinalac M.P. Genesis of esophageal parakeratosis and histologic changes in the testes of the zinc-deficient rat and their reversal by zinc repletion // *J. Nutr.* 1968. Vol. 95. № 4. P. 526–534.
122. Bench G., Corzett M.H., Kramer C.E. et al. Zinc is sufficiently abundant within mammalian sperm nuclei to bind stoichiometrically with protamine 2 // *Mol. Reprod. Dev.* 2000. Vol. 56. № 4. P. 512–519.
123. Björndahl L., Kvist U. Structure of chromatin in spermatozoa // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. Vol. 791. P. 1–11.
124. Gopalsamy G.L., Alpers D.H., Binder H.J. et al. The relevance of the colon to zinc nutrition // *Nutrients.* 2015. Vol. 7. № 1. P. 572–583.
125. Balercia G., Mancini A., Paggi F. et al. Coenzyme Q10 and male infertility // *J. Endocrinol. Invest.* 2009. Vol. 32. № 7. P. 626–632.
126. Safarinejad M.R., Safarinejad S., Shafiei N., Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study // *J. Urol.* 2012. Vol. 188. № 2. P. 526–531.
127. Abad C., Amengual M.J., Gosálvez J. et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA // *Andrologia.* 2013. Vol. 45. № 3. P. 211–216.
128. Momeni H.R., Eskandari N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats // *Iran. J. Reprod. Med.* 2012. Vol. 10. № 3. P. 249–256.
129. Zu K., Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. № 20. P. 6988–6995.
130. Bieri J.G. Effect of excessive vitamins C and E on vitamin A status // *Am. J. Clin. Nutr.* 1973. Vol. 26. № 4. P. 382–383.
131. Hogarth C.A., Griswold M.D. The key role of vitamin A in spermatogenesis // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120. № 4. P. 956–962.



132. Lenzi A., Lombardo F., Gandini L., Dondero F. Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function // Arch. Ital. Urol. Nefrol. Androl. 1992. Vol. 64. № 2. P. 187–196.
133. Costa M., Canale D., Filicori M. et al. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility // Andrologia. 1994. Vol. 26. № 3. P. 155–159.
134. Abd-Allah A.R., Helal G.K., Al-Yahya A.A. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine // Oxid. Med. Cell. Longev. 2009. Vol. 2. № 2. P. 73–81.
135. DeRouchey J.E., Rau D.C. Role of amino acid insertions on intermolecular forces between arginine peptide condensed DNA helices: implications for protamine-DNA packaging in sperm // J. Biol. Chem. 2011. Vol. 286. № 49. P. 41985–41992.
136. Scibona M., Meschini P., Capparelli S. et al. L-arginine and male infertility // Minerva Urol. Nefrol. 1994. Vol. 46. № 4. P. 251–253.
137. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 7. P. 829–837, 837a–837d.
138. Павлов А.Р., Ревина А.А., Дупин А.М. и др. Взаимодействие карнозина с супероксидными радикалами в водных растворах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1990. Т. 110. № 10. С. 391–393.
139. Hrkiss A.R. Carnosine and its possible roles in nutrition and health // Adv. Food Nutr. Res. 2009. Vol. 57. P. 87–154.
140. Haeri S.A., Rajabi H., Fazelpour S., Hosseinimehr S.J. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice // Andrologia. 2014. Vol. 46. № 9. P. 1041–1046.
141. Final report on the safety assessment of Glycyrhethinic Acid, Potassium Glycyrhethinate, Disodium Succinoyl Glycyrhethinate, Glyceryl Glycyrhethinate, Glycyrhethinyl Stearate, Stearyl Glycyrhethinate, Glycyrhizic Acid, Ammonium Glycyrhizate, Dipotassium Glycyrhizate, Disodium Glycyrhizate, Trisodium Glycyrhizate, Methyl Glycyrhizate, and Potassium Glycyrhizate / Cosmetic Ingredient Review Expert Panel // Int. J. Toxicol. 2007. Vol. 26. Suppl. 2. P. 79–112.
142. Ceremelli C., Portolani M., Cotombari B. et al. Activity of glycyrhizin and its diastereoisomers against two new human herpes virus HHV-6 and HHV-7 // Phyto Res. 1996. Vol. 10. P. 527–528.
143. Shiratori K., Watanabe S., Takeuchi T. Effect of licorice extract (Fm100) on release of secretin and exocrine pancreatic secretion in humans // Pancreas. 1986. Vol. 1. № 6. P. 483–487.
144. Dirican E., Turkez H. In vitro studies on protective effect of Glycyrhiza glabra root extracts against cadmium-induced genetic and oxidative damage in human lymphocytes // Cytotechnology. 2014. Vol. 66. № 1. P. 9–16.
145. Kaur P., Sharma N., Singh B. et al. Modulation of genotoxicity of oxidative mutagens by glycyrhizic acid from Glycyrhiza glabra L. // Pharmacognosy Res. 2012. Vol. 4. № 4. P. 189–195.
146. Камалов А.А., Абоян И.А., Ситдыкова М.Э. и др. Применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором инфертильности. Результаты мультицентрового клинического исследования // Фарматека. 2014. № 4. С. 32–44.
147. Дендеберов Е.С., Виноградов И.В. Опыт применения биокомплекса Андродоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 41. Урология и нефрология. № 4. С. 24–26.
148. Leach M., Aitken R.J., Sacks G. Sperm DNA fragmentation abnormalities in men from couples with a history of recurrent miscarriage // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2015. Vol. 55. № 4. P. 379–383.
149. Leclercq G., de Cremoux P., This P., Jacquot Y. Lack of sufficient information on the specificity and selectivity of commercial phytoestrogens preparations for therapeutic purposes // Maturitas. 2011. Vol. 68. № 1. P. 56–64.

## To a Question on Male Contribution to Miscarriage and Impaired Early Embryogenesis

Ye.A. Yefremov, Ye.V. Kasatonova, Ya.I. Melnik, V.V. Simakov

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Contact person: Yelena Vladimirovna Kasatonova, kasatonova@yandex.ru

*An idea about male factor contributing to miscarriage and impaired early embryogenesis has been studied for many years. Whereas negative impact of environment, unhealthy father's lifestyle were studied as factors contributing to miscarriage and deterioration of offspring health were examined long time ago, understanding of molecular mechanisms underlying miscarriage occurred within the last five-seven years. More studies in animals demonstrate that nutritional patterns, environment, genotoxins affect not only DNA integrity, but also all components of chromatin by changing expression of certain genes without altering their sequence or copy number. Because such epigenetic modifications may be transferred to offspring, they seems to affect gametogenesis as well as embryogenesis, and subsequently, potentially cause infertility, habitual miscarriage and congenital malformations in fetus. From this point of view, epigenetic studies represent a breakthrough in human reproduction*

**Key words:** miscarriage, embryogenesis, spermatogenesis, oxidative stress, antioxidants

Урология

# Доброкачественная гиперплазия предстательной железы как системное гормонально-метаболическое заболевание: время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии

И.А. Тюзиков<sup>1</sup>, С.Ю. Калинин<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, info@proandro.ru

*В обзорной статье представлена авторская концепция многофакторного патогенеза доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) как системного ассоциированного с возрастом гормонально-метаболического заболевания. Концепция основана на принципах возрастной эндокринологии, теории общебиологического старения, современных литературных данных и результатах собственных исследований. Подробно рассмотрены ключевые возрастные гормональные дисбалансы, сопутствующие биологическому старению организма, их влияние на метаболизм предстательной железы и роль в патогенетических механизмах железисто-стромальной простатической гиперплазии и дисфункции рецепторного аппарата нижних мочевых путей, составляющих суть современного патогенеза ДГПЖ. Возрастные изменения в предстательной железе (ДГПЖ) развиваются на фоне системных эндокринных нарушений на разных уровнях нейроэндокринной регуляции организма в целом и такого гормонозависимого органа, как предстательная железа в частности. Авторами предложена новая церебрально-эпифизарно-гипоталамо-гипофизарно-адреналово-гонадная модель регуляции функций и метаболизма предстательной железы, которая объединяет все современные традиционные теории патогенеза ДГПЖ, а потому более полно и всесторонне отражает сущность ее многофакторного патогенеза. Предложенная модель заболевания позволяет рассматривать клеточно-тканевое старение предстательной железы в неразрывной связи со старением всего организма в целом. С этой позиции ДГПЖ следует трактовать как системное гормонально-метаболическое заболевание, фармакотерапия которого должна быть направлена не только на коррекцию детрузорно-простатических нарушений (локальные селективные препараты), но и на своевременное патогенетическое воздействие на все выявленные у пациента системные механизмы старения. Только при таком междисциплинарном и одновременно персонифицированном подходе возможна не просто ликвидация клинических симптомов ДГПЖ, а полное излечение, позволяющее приблизить показатели пациента к таковым у здорового мужчины и существенно улучшить качество жизни.*

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, возрастная эндокринология, гормоны, гормональный дисбаланс, патогенез, фармакотерапия

## **ДГПЖ: современные парадигмы и парадоксы патогенеза и фармакотерапии**

Согласно общеизвестной парадигме патогенеза доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), это заболевание традиционно рассматривается как ассоциированное с возрастом хроническое прогрессирующее доброкачественное заболевание предстательной железы. Оно характеризуется развитием простатической железисто-стромальной гиперплазии и последующих симптомов нижних мочевых путей (СНМП) на фоне возрастного дисбаланса половых гормонов. Ключевыми механизмами патогенеза заболевания считаются повышение активности/гиперэкспрессии ферментов 5-альфа-редуктазы эпителия и ароматазы стромы, а также гиперактивность альфа-адренорецепторов и М-холинорецепторов нижних мочевых путей и предстательной железы, закономерно приводящие к появлению и прогрессированию obstructивных и/или ирритативных СНМП/ДГПЖ [1–3].

К сожалению, такое достаточно узкое патофизиологическое понимание сущности ДГПЖ как локального (органного) патологического процесса до сих пор диктует основные направления фармакотерапии данного заболевания. Как правило, применяются суперселективные препараты с преимущественно симптоматическими локальными эффектами в пузырно-уретрально-простатическом сегменте (чаще всего альфа-1-адреноблокаторы, М-холинолитики, агонисты бета-3-адренорецепторов, фитопрепараты, биорегуляторные пептиды, биологически активные добавки). Сегодня только две группы препаратов для лечения ДГПЖ реально способны оказать патогенетическое влияние на ее клиническое течение и прогрессирование – это ингибиторы 5-альфа-редуктазы (но частота их назначения, к сожалению, в пять раз ниже, чем симптоматических альфа-1-адреноблокаторов) и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 ти-

па. Даже если принять, что ДГПЖ есть локальная патология предстательной железы, то почему для ее лечения широко используются только симптоматические препараты, а не эффективные патогенетические? Это первый парадокс ДГПЖ.

Второй парадокс ДГПЖ. Если весь сценарий ДГПЖ происходит в условиях прогрессирующего дисбаланса половых гормонов, почему ни в одном современном руководстве по ведению пациентов с СНМП/ДГПЖ нет рекомендаций по гормональному скринингу, а препараты тестостерона до сих пор не указаны в качестве эффективных патогенетических средств при СНМП/ДГПЖ у гипогонадных мужчин? Между тем для такого утверждения накоплена внушительная доказательная база, а мужской гипогонадизм в научной литературе рассматривается как один из достоверных предикторов СНМП/ДГПЖ [4–10]. Видимо, до сих пор само слово «тестостерон» приводит в ужас многих урологов и онкологов из-за старого мифа 1941 г. о том, что «тестостерон – пища для голодной опухоли простаты». В XXI в. этот миф развеян и ушел в небытие благодаря революционным работам американского профессора А. Morgentaler и его коллег. Прогрессивные урологи и онкологи сегодня не боятся тестостерона [11–15]. Более того, в настоящее время предлагается принципиально новая парадигма патогенеза ДГПЖ. Задаются вопросы – только ли тестостерон нужен для поддержания оптимального гормонального гомеостаза в предстательной железе и только ли его возрастной дефицит способен приводить к простатической гиперплазии? Может быть, в этом процессе играют роль и другие ассоциированные с возрастом гормональные дисбалансы, поскольку ДГПЖ инициируется, формируется и прогрессирует не в изолированной лабораторной модели предстательной железы, а в организме в целом! Именно по этой причине следует рассматривать патогенез

локальных (органных) изменений, характерных для ДГПЖ, в неразрывной связи с механизмами системного старения организма. И старение всего организма, и локальное старение предстательной железы (чем собственно и является ДГПЖ) представляют собой однонаправленные и прогрессирующие с возрастом процессы общебиологического старения с разницей лишь в уровнях локализации. Старение организма характеризуется системными факторами, а старение предстательной железы – клеточно-тканевыми факторами старения соответственно. Именно поэтому патогенез ДГПЖ должен рассматриваться не изолированно, а в рамках современных теорий биологического старения организма в целом.

## **ДГПЖ с точки зрения современных теорий биологического старения**

В начале 1950-х гг. известный отечественный геронтолог профессор В.М. Дильман выдвинул и обосновал идею о роли нарушений гормонального гомеостаза как одного из пусковых механизмов клеточного и системного старения, которая к 1980-м гг. была постулирована им как элевационная (гормональная) теория старения. Согласно данной теории, старение и ассоциированные с возрастом заболевания следует рассматривать как обусловленный возрастными гормональными дисбалансами побочный продукт реализации генетической программы онтогенеза [16].

Онтогенетическая модель возрастной эндокринологии открыла новые подходы к профилактике преждевременного старения и болезней, связанных с возрастом и являющихся основными причинами смерти человека: болезней сердца, злокачественных новообразований, инсультов, метаболической иммунодепрессии, атеросклероза, сахарного диабета пожилых, ожирения, психической депрессии, аутоиммунных и других заболеваний. Из онтогенетической модели следует, что развитие болезней

Уреология



Таблица. Возрастные изменения секреции ключевых гормонов и их клинические последствия [37]

Гормон	Характер изменений секреции с возрастом	Возможные проявления
Витамин D	В силу географических особенностей подавляющее большинство россиян имеют дефицит витамина D с рождения и в течение всей жизни. С возрастом дефицит витамина D усугубляется у обоих полов	Дефицит половых гормонов, остеопороз, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 1 и 2 типов, депрессии, когнитивные нарушения, эндотелиальная дисфункция, ускорение старения, онкологические заболевания, снижение иммунитета, заболевания предстательной железы (витамин D – природный ингибитор 5-альфа-редуктазы и мощный антибиотик)
Надпочечниковые андрогены: дегидроэпиандростерон, его сульфатная транспортная форма (дегидроэпиандростерон сульфат) и андростендион	Дегидроэпиандростерон – ключевой субстрат для синтеза тестостерона и эстрогенов у обоих полов. Секреция снижается после 30 лет	У обоих полов – снижение стрессоустойчивости, выпадение волос, старение кожи, депрессии, ожирение, когнитивные нарушения, сексуальная дисфункция, хроническое воспаление, дефицит половых гормонов. У мужчин – дополнительно ДГПЖ и рак предстательной железы (дегидроэпиандростерон – природный ингибитор 5-альфа-редуктазы)
Тестостерон	У мужчин уровень тестостерона плавно снижается с разной скоростью начиная с 30 лет	Ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, метаболическая невропатия, депрессии, остеопороз, сексуальные и репродуктивные нарушения, саркопения, nocturia, заболевания предстательной железы (тестостерон – ингибитор 5-альфа-редуктазы и нейропротектор, противостоящий системной и периферической симпатической гиперактивности)
Инсулин	Существенно повышается у большинства людей после 40 лет, особенно при наличии ожирения (феномен инсулинорезистентности – снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и нарушения поступления глюкозы в клетки). После 70 лет может снижаться, что свидетельствует об истощении секреторного резерва поджелудочной железы	Инсулинорезистентность находится в тесной связи с возрастным окислительным стрессом, ожирением, мужским гипогонадизмом и дефицитом витамина D. Приводит к целому спектру метаболических нарушений: системной симпатической гиперактивности, метаболической невропатии, усилению окислительного стресса, большинству онкологических заболеваний (в синергизме с ожирением), саркопении, эндотелиальной дисфункции, ишемии, гипоксии, ускорению старения. Инсулин – мощный митогенный гормон, активатор симпатической гиперактивности и активатор 5-альфа-редуктазы
Прогестерон	Ключевой субстрат для синтеза глюкокортикоидов, минералокортикоидов и дегидроэпиандростерона, который далее конвертируется в тестостерон и эстрогены. Снижается у мужчин после 40–45 лет, у женщин – после 35 лет	Мощный нейропротектор, нейрорепарат, анальгетик, донатор-предшественник миелина нервных окончаний у обоих полов. Обсуждается его роль в патогенезе ДГПЖ и рака простаты, так как прогестерон – природный ингибитор 5-альфа-редуктазы и 5-альфа-дигидротестостерона и модулятор эстрогеновых рецепторов
Мелатонин	Гормон сна. Может снижаться уже после 30 лет, максимум снижения – после 60 лет. Мощный антиоксидант, антипролиферант и репарат	Возрастная инсомния (бессонница), метаболические нарушения, снижение когнитивных функций, обучаемости и памяти, ожирение, саркопения, инсулинорезистентность, остеопороз, снижение иммунитета, сердечно-сосудистые заболевания, бесплодие, онкологические заболевания, включая рак предстательной железы
Серотонин	Разнонаправленные изменения. Дефицит серотонина может развиваться при дефиците в пище его предшественника – триптофана (вегетарианство, дефицит железа, курение, ожирение, сахарный диабет 2 типа)	При дефиците или нарушении мозгового транспорта серотонина наблюдаются импульсивность, тревожность, депрессии, нарушения сна, дефицит половых гормонов, ожирение. У мужчин дефицит серотонина достоверно ассоциируется с более тяжелыми СНМП/ДГПЖ
Вазопрессин (антидиуретический гормон)	Снижается у большинства людей после 50 лет	Ночная или суточная полиурия как компонент nocturia. Нарушения социализации, остеопороз, хроническое воспаление

и естественных старческих изменений можно затормозить, если стабилизировать состояние гормонального гомеостаза на уровне, достигаемом ко времени окончания развития и стабилизации всех функций организма, что, по мнению В.М. Дильмана, происходит у человека в 20–25 лет. Вот почему, согласно его взглядам, «одним из эффективных средств профилактики рака и продления жизни может быть поддержание гормонов в организме человека на уровне 20–25-летнего возраста». Если замедлить скорость старения, можно увеличить видовые пределы продолжительности жизни человека [17].

Сегодня хорошо известно, что старение эндокринной системы – один из важнейших механизмов клеточного и системного старения. Новейшие научные данные не только подтверждают правильность идей В.М. Дильмана, но и обосновывают важную роль возрастных гормональных дисбалансов (прежде всего половых гормонов) в реализации таких доказанных ключевых механизмов биологического старения, как митохондриальная дисфункция и ускоренное старение теломер клеточных хромосом на фоне прогрессирующего с возрастом окислительного стресса. Последний усугубляет все выше описанные патологические процессы, замыкая порочный круг биологического старения. В этой связи своевременная коррекция возрастного андрогенного дефицита – это одна из важнейших и эффективнейших фармакотерапевтических опций антивозрастной терапии у мужчин. Следует отметить, что антивозрастная терапия одновременно демонстрирует высокую безопасность в отношении предстательной железы [18–20].

Роль гормонов в обеспечении клеточного метаболизма и стабильности генетического аппарата клеток подтверждается новыми данными. Так, в митохондриях клеток – главных производителей клеточной энергии и мощнейших внутриклеточных антиоксидан-

тов, противостоящих окислительному стрессу, – выявлена активная экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам, а также к глюкокортикоидам, тиреотропным гормонам, мелатонину, инсулину, витамину D и др. [21–26]. Поэтому гормоны способны оказывать физиологическое влияние на клетки не только посредством геномных механизмов активации тех или иных генов ДНК ядра, активируя внутриклеточный рибосомальный синтез биологических транскрипторов, роль которых в клетках выполняют клеточные факторы роста, но и путем негеномных влияний, прежде всего на ДНК митохондрий и их ферментные системы, участвующие в обеспечении упомянутых ранее ключевых биологических функций митохондрий в клетках [27]. Кроме того, активность ключевого фермента, обеспечивающего генетическую стабильность клетки, – теломеразы также зависит от уровня эндогенных гормонов (прежде всего половых стероидных гормонов). Их нормальный уровень рассматривается как предиктор генетической стабильности клетки и длительности цикла ее жизнедеятельности [28]. Так, в клинико-экспериментальных исследованиях показана способность тестостерона регулировать активность фермента теломеразы во многих клетках организма, включая герминогенный эпителий яичек, а также секреторный эпителий предстательной железы и семенных пузырьков [29–32].

Таким образом, эндокринные факторы являются своеобразными патогенетическими «связующими звеньями», объединяющими другие механизмы старения, постулированные наиболее популярными современными теориями биологического старения (в частности, теломеразной теорией и свободнорадикальной теорией, или теорией окислительного стресса) [33, 34]. В этой связи рассмотрение современного патогенеза и подходов к профилактике и терапии ДГПЖ как классического примера ассоциированного с возрастом

заболевания у мужчин абсолютно невозможно без учета возрастных гормональных дисбалансов, поскольку предстательная железа – самый гормонозависимый орган у мужчин [35, 36]. В таблице представлены важнейшие возрастные гормональные дисбалансы, происходящие по мере биологического старения, и их системные и локальные (применительно к предстательной железе) последствия [37].

### **Роль наиболее значимых возрастных гормональных дисбалансов в патогенезе ДГПЖ**

#### **Дефицит витамина D**

Традиционные представления о витамине D связаны прежде всего с его ключевой ролью в кальциево-фосфорном гомеостазе и влиянием на минеральную плотность костной ткани [38]. Однако он не является витамином в классическом понимании, поскольку биологически неактивен и только за счет двухступенчатого метаболизма в организме превращается в активную гормональную форму [38]. Витамин D обладает многообразными биологическими эффектами благодаря взаимодействию со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов (головного мозга, предстательной железы, молочной железы, кишечника, иммунокомпетентных клетках). Это также кардинально отличает его от традиционных витаминов и позволяет классифицировать витамин D как гормон D, способный генерировать и модулировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции генов (медленный геномный механизм) и быстрых негеномных молекулярно-клеточных реакций. В настоящее время принято говорить о классических и неклассических физиологических эффектах витамина (гормона) D (рис. 1) [39]. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой частоте нераспознанного дефицита/недостаточности витамина (гормона) D у больных уро-

урология

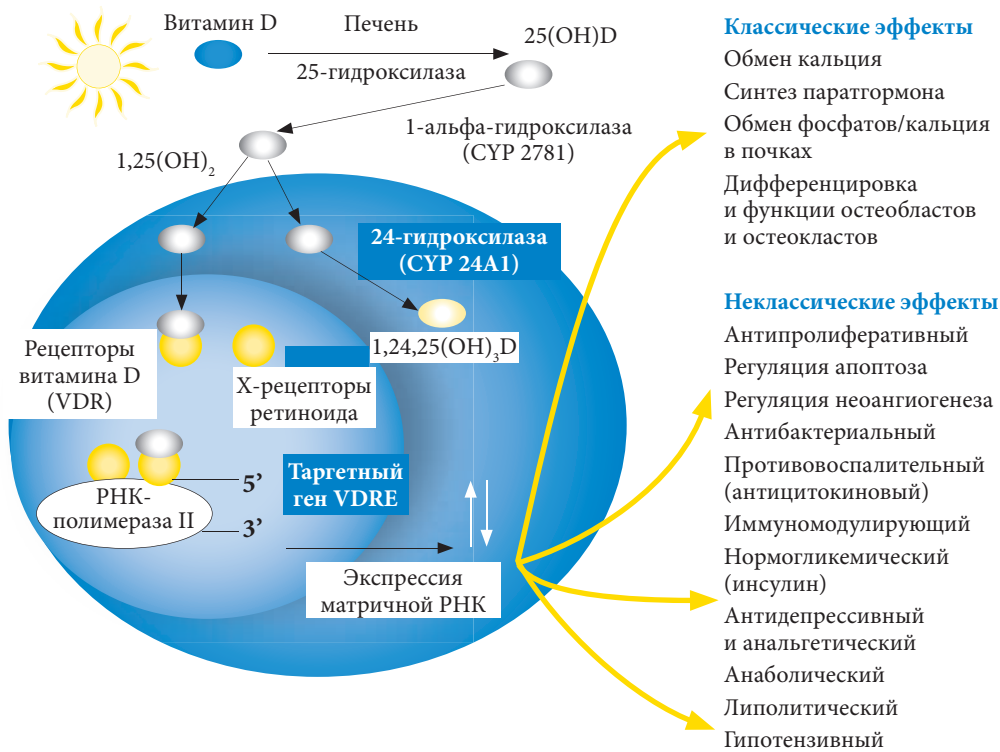


Рис. 1. Физиологические эффекты витамина (гормона) D [38, 39]

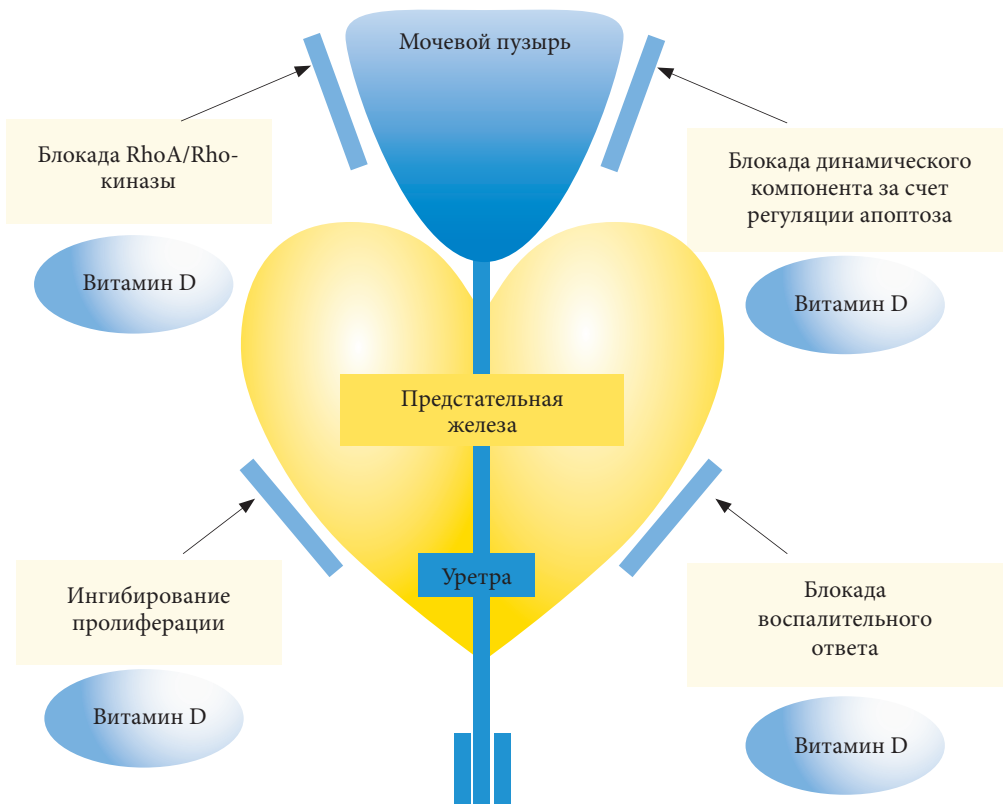


Рис. 2. Возможные механизмы влияния витамина D на анато-функциональное состояние пузырно-уретро-простатического комплекса [47, 48]

андрологического профиля. Так, M.S. Pitman и соавт. (2011), проанализировав результаты обследования 3763 мужчин из урологических баз данных, пришли к выводу, что 68% имели неадекватный уровень витамина D, а 52% из них – нераспознанные недостаточность или дефицит витамина D [40]. Чаще всего D-дефицит обнаруживается у людей моложе 50 лет (44,5%), лиц негроидной расы (53,2%) и испанцев (41,6%) ( $p < 0,001$ ). В мультивариационном анализе раса, возраст, время года или диагноз рака были независимыми предикторами статуса по витамину D [40]. По данным И.А. Тюзикова (2014), более 50% российских мужчин имеют недиагностированную недостаточность витамина (гормона) D, а у каждого третьего мужчины наблюдается тяжелый дефицит витамина (гормона) D. При этом наиболее часто дефицит витамина (гормона) D у мужчин выявляется при ожирении, андрогенном дефиците, бесплодии и заболеваниях предстательной железы [41]. В последние годы установлена достоверная связь между уровнем витамина D в крови и частотой заболеваний предстательной железы у мужчин. Так, блокада простатических рецепторов к витамину (гормону) D в эксперименте приводила к развитию аутоиммунного хронического простатита. Это связано со способностью естественных метаболитов витамина (гормона) D оказывать выраженные антибактериальные и противовоспалительные свойства путем активации тканевого синтеза природного антибиотика – белка кателицидина [42–45]. Плазменный уровень 25(OH)-витамина D находится в достоверной обратной связи с объемом предстательной железы [46]. Витамин (гормон) D ингибирует ROK-киназу, циклооксигеназу 2 и простагландин  $E_2$  в стромальных клетках простаты, что объясняет локальные антипролиферативные эффекты витамина D в отношении ДГПЖ (рис. 2) [47, 48].



Предварительное определение уровня витамина (гормона) D в крови перед пункционной биопсией предстательной железы может иметь важное значение с точки зрения прогнозирования положительных или отрицательных результатов биопсии [49]. Данные систематического обзора 2014 г. свидетельствуют, что дефицит витамина (гормона) D может выступать в качестве достоверного предиктора и фактора риска рака предстательной железы [50].

**Дефицит дегидроэпиандростерона**  
С момента открытия в 1930-х гг. и вплоть до недавнего времени дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его транспортная сульфатная форма ДГЭА-С рассматривались у мужчин как слабые надпочечниковые андрогены, вклад которых в общий мужской андрогенный фон считался клинически незначимым. Однако эту точку зрения сегодня следует признать ошибочной. ДГЭА и ДГЭА-С – это не только прогормоны (субстрат для дальнейшего синтеза тестостерона и эстрогенов в гонадах), но и мощные гормоны с самостоятельными физиологическими эффектами (рис. 3) [51].

Прежде всего ДГЭА-С – это ключевой буферный гормон стрессоустойчивости, так как представляет собой естественный антиглюкокортикостероид, противостоящий кортизолу – ключевому гормону стресса. Уровень кортизола резко повышается при любом стрессе, приводя к блокаде синтеза ДГЭА-С и половых стероидов. Вот почему соотношение «ДГЭА/кортизол» – ключевой маркер устойчивости к стрессу. Для адекватной защиты от стресса должен преобладать ДГЭА-С, обладающий протективным эффектом в отношении центральной нервной системы, а не кортизол, который оказывает деструктивное влияние на гиппокамп [52]. Секретция ДГЭА и ДГЭА-С в надпочечниках начинает снижаться уже после 30 лет, что ассоциируется с возрастным снижением стрессоустойчивости [53].



Примечание. АКТГ – адренокортикотропный гормон, ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, ИФР – инсулиноподобный фактор роста, НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

Рис. 3. Физиологические функции ДГЭА [51]

В 1988 г. канадский профессор Фердинанд Лабри ввел понятие интракринологии – раздела эндокринологии. Он обнаружил пути и механизмы образования андрогенов (тестостерона) и эстрогенов из ДГЭА-С непосредственно внутри клеток периферических тканей по требованию, автономно от половых желез (гонад), минуя системный кровоток. Такой интракринальный синтез половых гормонов происходит в коже, мышечной ткани, головном мозге, молочной и предстательной железах [54]. В настоящее время известно, что только 60% внутрипростатического 5-альфа-дигидротестостерона – ключевого андрогена предстательной железы синтезируется из тестикулярного тестостерона, поступающего в железу из системного кровотока. Остальные 40% синтезируются автономно (независимо от тестикулярного стероидогенеза) именно из ДГЭА. При этом интракринальный синтез выявлен как в железистом эпителии (тестостерон), так и в строме

органа (эстрогены). ДГЭА, будучи биохимическим предшественником тестостерона, в строме простаты под влиянием стромальных ароматаз легко трансформируется в эстрогены. На фоне возрастного снижения уровня тестикулярного тестостерона предстательная железа для поддержания андрогенного гомеостаза начинает активно использовать для синтеза 5-альфа-дигидротестостерона именно ДГЭА, дефицит которого также способен повышать активность 5-альфа-редуктазы и приводить к развитию ДГПЖ [55]. Так сформировалась новая эндокринно-аутокринно-интракринально-паракринальная модель взаимодействия стромы и эпителия предстательной железы с учетом метаболизма в них ДГЭА. Это послужило основой для разработки рабочей гипотезы, согласно которой в патогенезе простатической пролиферации, характерной для ДГПЖ и рака простаты, возрастной дефицит надпочечниковых андрогенов (ДГЭА, ДГЭА-С) может играть

такую же важную роль, как и возрастной дефицит тестикулярного тестостерона [51, 55].

По данным И.А. Тюзикова (2016), несмотря на то что возрастное снижение синтеза тестостерона имеет важное значение в патогенезе ДГПЖ (активация простатических 5-альфа-редуктаз), одной из непосредственных причин возрастного феномена простатической пролиферации может быть прогрессирующая с возрастом адреналовая (надпочечниковая) недостаточность (слабость), или синдром истощения надпочечников. Это состояние сопровождается резким снижением синтеза прогестерона и особенно ДГЭА, которые, являясь биохимическими предшественниками тестостерона, косвенно приводят к его эндогенному дефициту. Вместе эти факторы, очевидно, запускают механизмы активации 5-альфа-редуктазы, заканчивающейся простатической железистой пролиферацией и гиперплазией с формированием ДГПЖ или даже раком предстательной железы [56]. Таким образом, роль ДГЭА-С в патогенезе опухолевых заболеваний предстательной железы требует дальнейшего активного изучения.

#### Дефицит прогестерона

Патофизиологическое значение возрастного снижения секреции прогестерона у мужчин, в отличие от женщин, остается не до конца понятным. Прогестерон в цикле стероидогенеза у мужчин является одним из первых универсальных биохимических субстратов. Он, имея сравнительно небольшой период жизни, быстро может трансформироваться как в глюкокортикоиды и минералокортикоиды, так и в ДГЭА и далее в тестостерон и эстрогены. В связи с таким сложным циклом синтеза и трансформации проведение исследований прогестерона у мужчин достаточно затруднительно.

Прогестерон выполняет важные физиологические функции, о которых было сказано выше. Кроме того, именно прогестерон является своеобразным модулятором

экспрессии эстрогеновых и андрогеновых рецепторов, поэтому его роль в гормонозависимых процессах, включая ДГПЖ, вполне реальна. Известно, что в клетках предстательной железы экспрессируются рецепторы ко всем половым стероидным гормонам, включая прогестерон [57]. Прогестерон в ткани предстательной железы выполняет важные функции природного ингибитора 5-альфа-редуктазы, препятствуя развитию железистой гиперплазии, а также оказывает ингибирующее влияние на строму. При этом у больных ДГПЖ уровень прогестерона в крови существенно ниже, чем у здоровых мужчин [58, 59]. Кроме того, в ряде работ по исследованию молекулярно-клеточных механизмов рака предстательной железы показаны антипролиферативные эффекты прогестерона у мужчин в отношении данного заболевания, что позволило авторам рассматривать данный гормон как природный простатический онкостатик [60–62].

#### Дефицит тестостерона

Андрогенозависимость нижних мочевых путей и особенно предстательной железы предопределяет активное участие андрогенов (прежде всего тестикулярного тестостерона) в обеспечении их адекватного анатомо-функционального состояния [63]. Рецепторы к тестостерону обнаружены во всех отделах мужской мочеполовой системы, поэтому эндогенный тестостерон наряду с ДГЭА-С выполняет ключевые функции в обеспечении андрогенного баланса предстательной железы и структур мочевого пузыря и уретры (оба являются субстратами для интрапростатического синтеза 5-альфа-дигидротестостерона).

Минимальная активность 5-альфа-редуктазы выявляется при уровне плазменного тестостерона 7,0 нг/мл, что соответствует физиологической концентрации тестостерона (норма 4,0–10,0 нг/мл). Активность фермента усиливается как при низком, так и при вы-

соком содержании тестостерона. Следовательно, нормальный уровень тестостерона в плазме можно рассматривать как наиболее важное условие физиологически достаточной активности 5-альфа-редуктазы для обеспечения в простате нормальной концентрации 5-альфа-дигидротестостерона (известно, что повышение активности этого фермента ассоциируется с ДГПЖ) [64].

При дефиците тестостерона в предстательной железе рецепторно усиливается синтез 5-альфа-дигидротестостерона, направленный на восстановление андрогенового баланса железы в условиях дефицита важного субстрата (тестикулярного тестостерона). При этом всегда развивается симультанная простатическая гиперплазия (увеличение размеров простаты) и возникает дефицит еще одного важного метаболита тестостерона – андростендиола, который выполняет функции природного блокатора альфа-адренорецепторов шейки мочевого пузыря и уретры. В результате на фоне дефицита тестостерона формируется как статический, так и динамический компонент ДГПЖ.

Кроме того, тестостерон модулирует функции нейрорецепторного аппарата нижних мочевых путей, поддерживает рефлекторные пути тазовой части автономной нервной системы, ответственные за накопление мочи в мочевом пузыре, оказывает прямое влияние на экспрессию генов в нейронах и постсинаптические негеномные рецепторы, подавляющие сокращения детрузора у мужчин [65, 66]. Тестостерон активно участвует в регуляции болевой рецепции и перцепции у мужчин, в частности за счет активной модуляции болевых ощущений из нижних мочевых путей и органов малого таза, опосредованных синтезом оксида азота (NO), эндогенных опиатов, фактора роста нервных окончаний и ряда других биорегуляторных пептидов [67, 68].

Тестостерон обеспечивает нормальное функционирование всех сосудистых, мышечных и нервных

элементов предстательной железы и детрузора мочевого пузыря, влияя на NO-зависимую иннервацию и вазодилатацию в фибромышечной строме, железистом эпителии и кровеносных сосудах транзиторной зоны предстательной железы и детрузора [69–72]. Интенсивность и плотность микроциркуляции, размеры, дифференцировка и функция эпителия предстательной железы и мочевого пузыря в силу высокой чувствительности к экзогенным и эндогенным гормональным воздействиям также во многом зависят от уровня эндогенного тестостерона [73–76]. Выявлена достоверная обратная корреляция между уровнем тестостерона и детрузорным давлением на выходе, а также детрузорным давлением и скоростью мочеиспускания. Низкий уровень тестостерона коррелировал с детрузорной гиперактивностью, которая приводила к двуфазным сокращениям детрузора во время фазы наполнения [77].

Следствием дефицита тестостерона становится уменьшение экспрессии NO-синтазы, снижение синтеза NO в предстательной железе и детрузоре мочевого пузыря, что закономерно ведет к тазовому атеросклерозу и гипоксии указанных органов, развитию железистой атрофии детрузора и предстательной железы. В условиях гипоксии усиливаются процессы фибробластогенеза, пролиферации и замедляется апоптоз, что может привести к простатической гиперплазии [78–81].

#### Инсулинорезистентность

Согласно современному определению, инсулинорезистентность – это нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) инсулинчувствительных тканей на воздействие инсулина (экзогенного и эндогенного) вследствие снижения чувствительности. Этот процесс закономерно сопровождается нарушением метаболизма углеводов, жиров, белков, изменениями в синтезе ДНК, регуляции транскрипции генов,



Рис. 4. Основные механизмы пролиферативных и канцерогенных эффектов инсулина [83, 89]

дифференцировке и росте клеток и тканей организма [82].

Инсулинорезистентность всегда сопровождается хронической гиперинсулинемией, которая носит компенсаторный характер. Это оправданная патофизиологическая реакция, имеющая целью обеспечить клетки ключевым субстратом энергетического обмена – глюкозой, клеточный дефицит которой имеет место при ее нормальном уровне в плазме крови. Организм вынужден делать это, стимулируя избыточную секрецию инсулина (гиперинсулинемия). В детском возрасте такой механизм является физиологическим, так как позволяет организму ребенка расти и развиваться. Однако после 40 лет даже у здоровых людей происходит снижение чувствительности тканей к инсулину, и тогда инсулинорезистентность приобретает патологический характер. При этом инсулин – это мощный митогенный гормон, поэтому такой метаболический возрастной сценарий закономерно ведет к повышению рисков опухолевых заболеваний, в том числе предстательной железы [83–85].

Одно из следствий гиперинсулинемии/инсулинорезистентности – накопление конечных продуктов гликолиза и свободных жирных кислот, ведущее к хроническому асептическому воспалению, что может приводить к повреждению эндотелия сосудов и развитию атеросклероза, дополнительно повышая онкологические риски [86–88]. В результате гиперинсулинемии/инсулинорезистентности могут возникнуть патологическая стойкая тканевая вазоконстрикция и тяжелая клеточная гипоксия, поскольку синтез NO нарушается, а синтез эндотелина 1 поддерживается. Клеточная гипоксия сегодня рассматривается как важный механизм канцерогенеза и метастазирования (рис. 4) [83, 89]. Кроме того, гиперинсулинемия/инсулинорезистентность индуцируют повышенную симпатическую активность, увеличивая метаболизм глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах. Это ведет к повышенной активности всех центральных и периферических альфа-адренорецепторов гладких мышц, включая простатическую капсулу и шейку мочевого

урология





Рис. 5. Физиологические эффекты мелатонина [96, 97]

пузыря, что вызывает СНМП даже в отсутствие ДГПЖ [90]. Эта концепция изучалась и на животных моделях, и в клинических исследованиях. В экспериментальной модели на крысах повышенная автономная симпатическая активность (инсулинорезистентность) стимулировала рост предстательной железы и приводила как к ДГПЖ, так и к СНМП без простатической гиперплазии (за счет индуцирования тазовой автономной метаболической невропатии) [91]. Таким образом, давно известный в эндокринологии феномен развивающейся с возрастом патологической инсулинорезистентности становится одним из ключевых факторов патогенеза опухолевых заболеваний, включая доброкачественные и злокачественные опухоли предстательной железы у мужчин [92]. Сегодня растет количество доказательств участия инсулина и инсулиноопосредованных механизмов в развитии и прогрессировании рака. Связь «инсулин – рак» выявлена в различных обсервационных и эпидемиологических исследованиях, которые продемонстрировали более высокую частоту рака у пациентов с центральным ожирением, сахарным диабетом 2 типа и другими патологическими состояниями, сопровождающимися повышенным уровнем циркулирующего

инсулина, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией. Риск развития рака также повышен у пациентов с сахарным диабетом, у которых проводимая терапия приводит к хронической гипогликемии [93]. Парадокс заключается в том, что любая антираковая терапия может стимулировать формирование или усугублять уже имеющуюся недиагностированную инсулинорезистентность. Следствием этого становятся дальнейший рост опухоли, снижение эффективности противоопухолевой терапии, повышение рисков сердечно-сосудистых событий и впервые выявленного сахарного диабета 2 типа [94]. Метаанализ эпидемиологических исследований показал положительное влияние приема препаратов из группы бигуанидов (инсулиновых сенситайзеров), в частности метформина, не только на клиническое течение углеводных нарушений, но и на снижение частоты онкологических рисков [95].

#### Дефицит мелатонина

Мелатонин – индольный гормон эпифиза, синтез которого происходит из незаменимой аминокислоты триптофана путем его метаболизма в серотонин при обязательном участии витамина D в темное время суток. Синтез и секреция мелатонина в эпифизе снижаются с возрастом, достигая наименьших значений примерно к 70 годам, что становится одним из важных патогенетических факторов возрастной бессонницы (инсомнии). Однако эпифизарный мелатонин составляет не более 5% от всех запасов мелатонина в организме. Около 95% эндогенного мелатонина синтезируются практически во всех клетках независимо от уровня внешней освещенности (экстраэпифизарный мелатонин). Это позволяет говорить о наличии в организме целой эндокринной системы мелатонина, который не только является фундаментальным регулятором процессов хронобиологии, но и обладает целым спектром мощных метаболических эффектов (рис. 5) [96, 97].

Помимо наличия в предстательной железе рецепторов к мелатонину выявлена способность железистого эпителия к самостоятельному синтезу этого гормона, независимо от синтеза и секреции в эпифизе, поэтому мелатонин крайне важен для нормального метаболизма предстательной железы [98]. Более 30 лет назад были обнаружены нарушения синтеза мелатонина у больных с раком предстательной железы [99, 100]. К настоящему времени получены убедительные доказательства того, что мелатонин благодаря разнообразным физиологическим эффектам может рассматриваться не только как ключевой регулятор всех хронобиологических процессов в организме и гормон долголетия, но и как один из активных антипролиферативных и онкостатических гормонов, в том числе по отношению к опухолям предстательной железы (рис. 6) [101–104].

#### Дефицит серотонина

Серотонин – важнейший мозговой нейростероид, который вместе с допамином, вазопрессином и окситоцином обеспечивает синтез эндогенных опиоидов (эндорфинов) в так называемой системе вознаграждения мозга. В этой связи его часто называют гормоном счастья, хотя в строгом понимании гормоном серотонин не является [105]. В головном мозге серотонин регулирует сон и настроение, уменьшает аппетит, повышает либидо и улучшает сексуальность, выступает в качестве мощного анальгетика и антидепрессанта [106]. При нарушении обмена мозгового серотонина развиваются депрессии, наличие которых достоверно ухудшает клиническое течение любых СНМП, обусловленных ДГПЖ, которые в свою очередь усугубляют течение депрессии [107–109]. Как было сказано выше, серотонин является промежуточным звеном синтеза мелатонина, поэтому по аналогии с мелатонином мозговая ткань содержит только 5% всех запасов эндогенного серотонина,

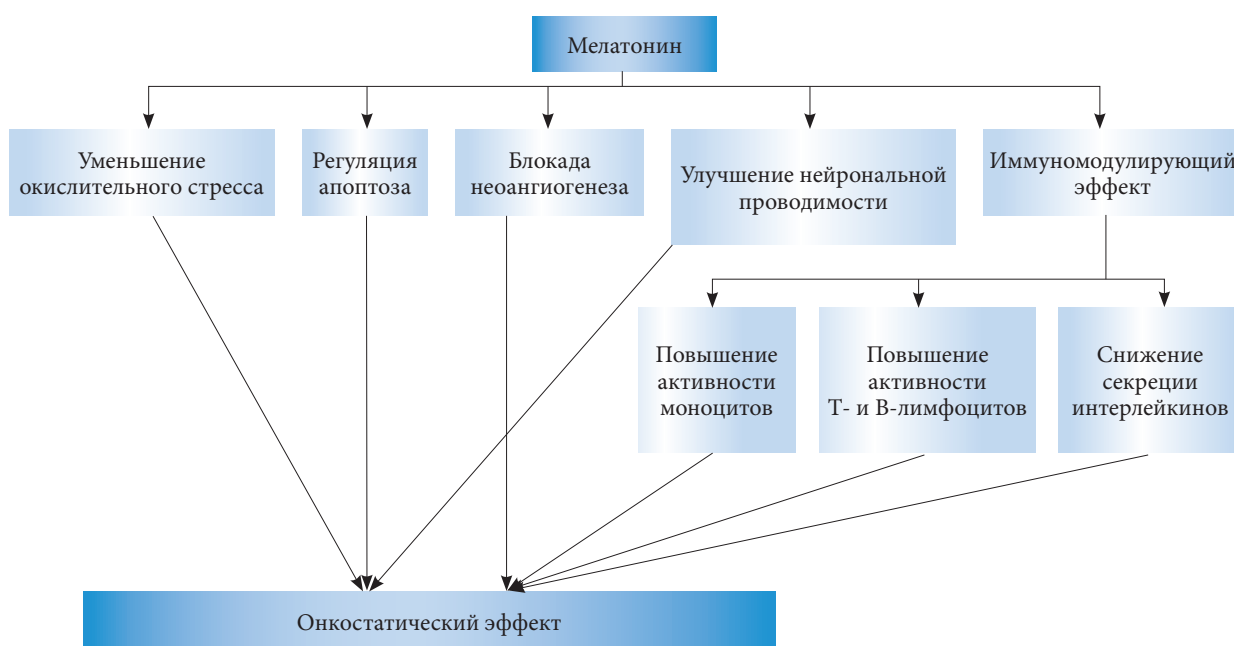


Рис. 6. Механизмы онкостатической активности мелатонина [101–104]

а 95% его образуется на периферии в клетках диффузной эндокринной системы, прежде всего в кишечнике. Нейроэндокринные клетки предстательной железы также обладают способностью к синтезу, накоплению и использованию серотонина для метаболических потребностей, тем более что серотониновые рецепторы экспрессируются не только в ткани здоровой предстательной железы, но и ее опухолях, а также детрузоре и уретре [110, 111].

Роль периферического серотонина в патогенезе ДГПЖ остается недостаточно изученной и противоречивой. Одни иммуногистохимические исследования выявили резкое снижение как экспрессии серотониновых рецепторов, так и абсолютного уровня серотонина в ткани ДГПЖ по сравнению со здоровой тканью [112, 113]. В других исследованиях указывается на диссоциацию экспрессии серотониновых рецепторов в ткани предстательной железы и детрузора при ДГПЖ. В норме в детрузоре экспрессия 5-НТ2В- и 5-НТ7-рецепторов к серотонину выше, чем экспрессия 5-НТ2А-, 5-НТ3А- и 5-НТ4-рецепторов. В простате при ДГПЖ в наиболь-

шей степени повышена экспрессия 5-НТ3А- и 5-НТ7-серотониновых рецепторов, в то время как экспрессия 5-НТ2А-рецепторов резко снижена [114]. Вместе с тем точно известно, что серотонин может оказывать дозозависимое влияние на рост раковых клеток: высокий уровень серотонина стимулирует, а низкий уровень ингибирует рост опухолевых клеток посредством уменьшения притока крови к ним через воздействие на 5-НТ1- и 5-НТ2-рецепторы. Есть данные об участии серотонина в процессах миграции раковых клеток и о том, что развитие некоторых опухолей сопровождается нарушением функций и экспрессии серотониновых рецепторов. Так, уровень сывороточного серотонина оказался достоверным маркером прогноза карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы предстательной железы и почечно-клеточной карциномы [115]. Таким образом, связь серотонина и простатической пролиферации, лежащей в основе ДГПЖ, может быть обусловлена как нарушением его синтеза и секреции, так и нарушением экспрессии и функций серотониновых рецепторов, которых сегодня описано семь типов

(многие из них при ДГПЖ практически не изучены).

#### Дефицит вазопрессина

Вазопрессин (известный также как аргинин-вазопрессин, антидиуретический гормон (АДГ) или аргипрессин) представляет собой пептидный гормон с очень коротким периодом полураспада (16–24 минуты). Вазопрессин синтезируется в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса в виде предшественника – препроАДГ, который сначала там же трансформируется в проАДГ, а затем в составе нейросекреторных гранул по аксонам нейронов гипоталамуса поступает в нейрогипофиз.

Вазопрессин оказывает эффекты посредством V1- и V2-рецепторов. V1A-рецепторы локализованы в гладких мышцах сосудов, печени, а также в центральной нервной системе. V1B-рецепторы экспрессируются в передней доле гипофиза (аденогипофизе) и головном мозге, где вазопрессин выступает в роли нейромедиатора. Они отвечают за поведенческую и нейроэндокринную адаптацию к стрессу и регулируют «систему вознаграждения мозга», а также

урология



Рис. 7. Неклассические физиологические эффекты вазопрессина (АДГ) [128]

принимают участие в некоторых психиатрических состояниях, в частности депрессиях [116, 117]. V2-рецепторы локализованы преимущественно в почках и являются мишенью многих лекарств при несахарном диабете. В центральной нервной системе эти рецепторы могут быть потенциальной мишенью для борьбы с когнитивными расстройствами [118]. Согласно общепринятому мнению, вазопрессин оказывает два важнейших классических физиологических эффекта – антидиуретический и вазопрессорный. Антидиуретический подразумевает удержание воды в организме посредством увеличения ее реабсорбции в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефронов почек. Вазопрессорный связан с увеличением периферического сосудистого сопротивления на фоне увеличения объема циркулирующей крови вследствие задержки жидкости в организме. Поэтому возрастной дефицит вазопрессина, ассоциированный с возрастным дефицитом мелатонина, приводит к развитию ночной или суточной полиурии у стареющего человека. Полиурия – один из ключевых патогенетических механизмов такого атрибута старения, как ноктурия [119]. Нарушение ночного сна, связанное с ноктурией, существенно и достоверно повышает риск летального исхода у пожилых людей. После поправки на возраст, пол

и уровень базовой медицинской помощи в целом риск смерти у пожилых людей с эффективностью сна < 80% был в 1,93 раза выше, чем у пожилых людей с эффективностью сна ≥ 80% [120].

Помимо того что ноктурия – самый частый симптом нарушения мочеиспускания у стареющего мужчины, это патологическое состояние заметно опережает появление других СНМП. Согласно имеющимся данным, у мужчин старше 50 лет частота ноктурии в среднем составляет 58,9%. В то же время учащение мочеиспускания отмечают всего 35,9% мужчин, а симптомы обструкции – 27,7%, причем оба этих симптома дают о себе знать уже после того, как у мужчины сформируется как минимум однократная ноктурия [121]. Кроме того, среди всех СНМП ноктурия оказывает самое негативное влияние на качество жизни стареющего мужчины, сравнимое с тем, как если бы у него был рак предстательной железы [122]. Таким образом, ноктурия, связанная с возрастными гормональными дисбалансами, уже давно рассматривается как самостоятельная междисциплинарная проблема, а урологический миф о том, что ноктурия – это «самый ранний симптом ДГПЖ», уже давно забыт как страшный сон [123–125].

Однако сегодня можно говорить о наличии у вазопрессина не только классических, но и широкого спектра неклассических физиологических эффектов (рис. 7) [126–128]. В настоящее время изучается влияние вазопрессина на пролиферацию и рост клеток, которое обусловлено способностью вазопрессина непосредственно стимулировать синтез белка и клеточных факторов роста через V1A-рецепторы [129, 130]. Такие эффекты вазопрессина описаны в отношении эпителия кишечника, почек, предстательной железы и некоторых клеток и тканей [131, 132]. Установлено, что опухолевые клетки также содержат рецепторы к вазопрессину и секретируют нейропептиды [133].

В целом роль вазопрессина в патогенезе ДГПЖ, в отличие от его роли в патогенезе ноктурии и других ассоциированных с возрастом заболеваний, остается малоизученной. Однако следует отметить, что вазопрессин может регулировать процессы старения в результате взаимодействия с трансмембранным белком KLOTНО, который широко экспрессируется в организме и выступает в качестве гормона, но в основном влияет на почки и центральную нервную систему. Этот белок является основным фактором, определяющим продолжительность жизни [134]. Он циркулирует в крови и связывается с рецепторами в различных клетках, повышая их устойчивость к окислительному стрессу, ускоряющему процесс старения. Связывание KLOTНО с рецепторами подавляет внутриклеточный каскад инсулина, что также повышает устойчивость к окислительному стрессу [135]. Вазопрессин способствует снижению плотности белка KLOTНО, и вполне возможно, что этот антивозрастной эффект вазопрессина будет выявлен и в отношении ДГПЖ.

### Новая церебрально-эпифизарно-гипоталамо-гипофизарно-адреналово-гонадная модель патогенеза ДГПЖ

Описанные выше ключевые возрастные гормональные дисбалансы, находящиеся в тесном взаимодействии, развиваются не одновременно и не в один день. Для более глубокого понимания многофакторной эндокринной природы ДГПЖ, поражающей один из самых гормонозависимых органов мужчины – предстательную железу, можно сопоставить стадии естественного течения ДГПЖ с периодами развития наиболее важных возрастных гормональных дисбалансов (рис. 8) [9, 136, 137].

Как видно из рисунка 8, уже к 30 годам у многих мужчин развиваются важные гормональные дисбалансы, способные приводить к активации пролиферации предстательной железы. Среди



наиболее значимых – персистирующий с детства и прогрессирующий с возрастом дефицит витамина D наряду с алиментарным дефицитом важнейших микроэлементов (в частности, цинка, меди, железа, магния) и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, обусловленные неправильным питанием современного человека [48, 138, 139].

Неправильный режим питания на фоне гиподинамии закономерно приводит к развитию и прогрессированию ожирения, которое сегодня очень «помолодело» и стало важнейшим механизмом патогенеза большинства ассоциированных с возрастом заболеваний, включая метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания. Эти состояния существенно повышают риск развития онкологических заболеваний в целом и опухолей предстательной железы (включая ДГПЖ и рак простаты) в частности [140–146]. В США было проведено крупное исследование Southern Community Cohort Study (2011), которое охватило 7318 мужчин в возрасте 40–79 лет. Было показано, что умеренные и выраженные СНМП у мужчин достоверно ассоциируются с возрастом, увеличением индекса массы тела и снижением степени физической активности, а клиническое ожирение закономерно сопровождается достоверно более выраженными СНМП [147].

И.А. Тюзиков и соавт. (2015) установили, что у мужчин с ожирением достоверно выше частота ноктурии по сравнению со здоровыми мужчинами. При наличии инсулинорезистентности отмечались более выраженные СНМП/ДГПЖ. У пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и андрогенным дефицитом наблюдались тяжелые СНМП/ДГПЖ, был выявлен наибольший средний объем предстательной железы и объем остаточной мочи по сравнению с другими группами ( $p < 0,05$ ). Авторами сделан вывод о том, что ожирение, инсулинорезистентность и андрогенный дефицит –



Рис. 8. Сопоставление периодов естественного течения ДГПЖ и времени наступления наиболее значимых возрастных гормональных дисбалансов при старении мужчины [9, 136, 137]

неблагоприятные сопутствующие патологические состояния. Они существенно отягощают клиническое течение СНМП/ДГПЖ, отрицательно влияют на параметры ДГПЖ как отдельно, так и в совокупности [148].

Аналогичные результаты получены и в зарубежных исследованиях, также показавших негативное влияние компонентов метаболического синдрома на клинкоморфометрические параметры и скорость прогрессирования ДГПЖ [149–152].

После 30 лет у представителей обоих полов снижается секреция надпочечникового ДГЭА, который, как было показано ранее, играет важную роль в метаболизме предстательной железы и, возможно, в патогенезе ДГПЖ [51, 55, 56, 153]. В итоге на фоне гормонально-метаболических дисбалансов уже у 30-летних мужчин можно выявить гистологические признаки ДГПЖ, которая в этом возрасте в большинстве случаев остается асимптоматической, а потому недиагностированной и нелеченой (см. рис. 8).

На фоне сохранения и прогрессирования описанных возраст-

ных эндокринопатий к 40 годам у мужчин развиваются новые гормональные дисбалансы. Прежде всего возрастной дефицит тестостерона (возрастной андрогенный дефицит), сопровождающийся нарушениями эстрогенового баланса, а также возрастной феномен гиперинсулинемии/инсулинорезистентности. За счет их синергизма прогрессирует ожирение, развиваются эндотелиальная дисфункция и системное хроническое воспаление (цитокиновый каскад), усугубляется клеточная и тканевая гипоксия, активируется железисто-стромальная простатическая пролиферация на фоне инактивации процессов апоптоза. В итоге у многих метаболически и гормонально дискредитированных мужчин в 40–45 лет выявляются физические признаки ДГПЖ в виде увеличения предстательной железы с клиническими симптомами или без них (см. рис. 8).

После 50 лет на фоне персистирования и прогрессирования всех указанных выше гормональных дисбалансов у мужчин могут иметь место новые возрастные гормональные дисбалансы (в частности, дефицит мелатонина и вазопрес-

Урология



Рис. 9. Взаимодействие локальных и системных механизмов патогенеза ДГПЖ при старении мужчины [9, 137]

сина). Это знаменует переход физикальной асимптоматической ДГПЖ в симптоматическую ДГПЖ, которая при отсутствии адекватного лечения прогрессирует вплоть до стадии осложненной ДГПЖ (рис. 9) [9, 137].

Таким образом, литературные и собственные клинические данные позволяют рассматривать патогенез ДГПЖ гораздо шире, чем он обычно трактуется в учебниках и руководствах по урологии. В регуляции функций предстательной железы как гормонозависимого органа принимают участие большое количество гормонов, синтезирующихся на разных уровнях эндокринной системы. В этой связи многофакторная церебрально-эпифизарно-гипоталамо-гипофизарно-адреналово-гонадная модель патогенеза данного заболевания, отражающая весь спектр сложных гормональных взаимодействий и взаимовлияний на системном и клеточно-тканевом (органном) уровнях (рис. 10), позволяет более глубоко понять

сущность патогенеза ДГПЖ. Эта модель может послужить фундаментальной базой для оптимизации современной фармакотерапии ДГПЖ.

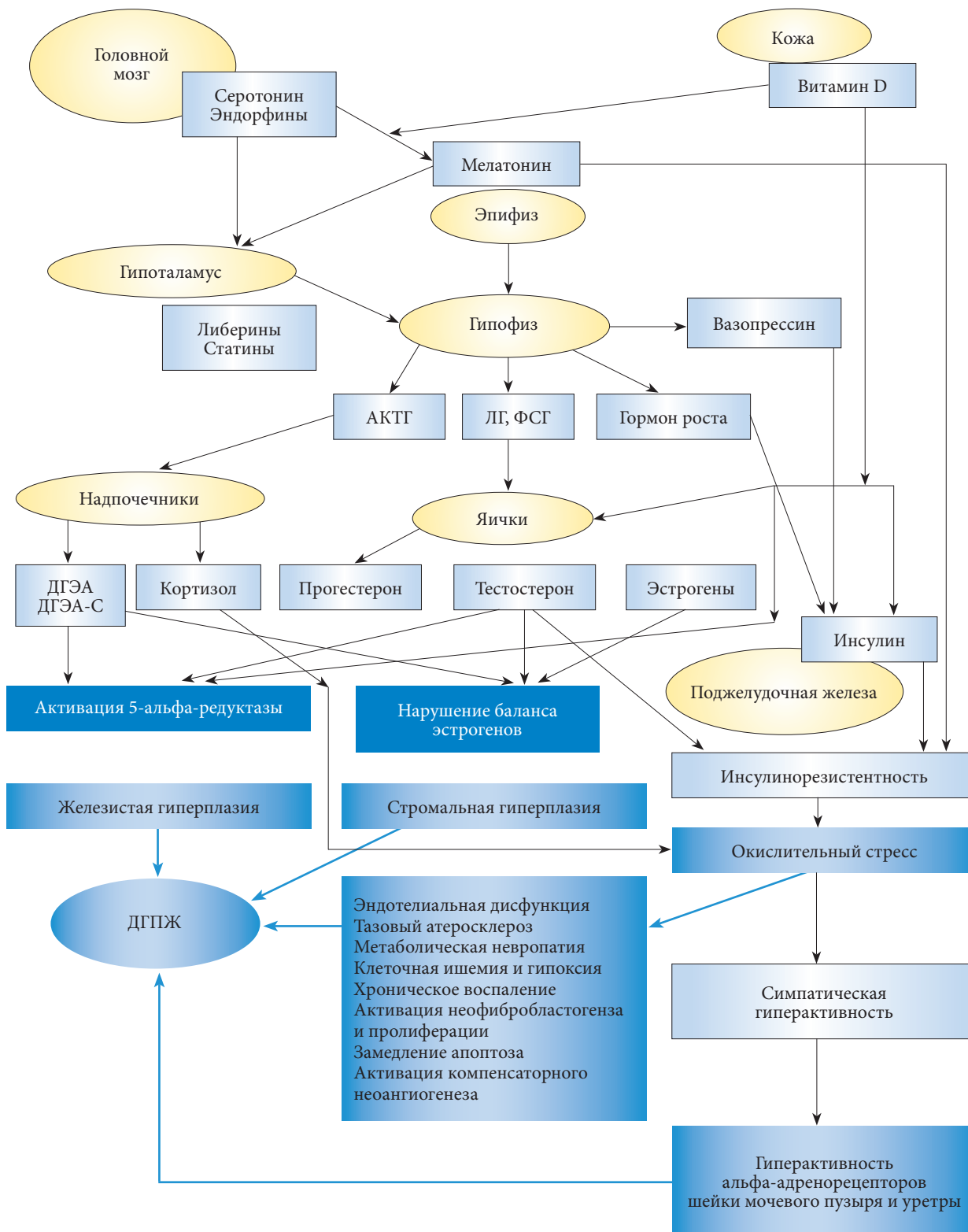
#### **ДГПЖ как новое системное гормонально-метаболическое заболевание. Пути оптимизации современной фармакотерапии**

Представленный выше новый методологический интегративный подход основан на анализе системных и локальных эндокринологических аспектов патогенеза ДГПЖ. Все локальные патоморфологические и патофизиологические процессы, сопровождающие ДГПЖ, неразрывно связаны, что обусловлено гормонозависимостью предстательной железы, системными гормональными дисбалансами, оказывающими достоверное влияние как на метаболизм железы, так и на прогрессирование ДГПЖ. Это уже привело к формированию в современной урологии нового междисциплинарного взгляда на ДГПЖ как на гормонально-мета-

болическое заболевание с системным патогенезом и преимущественно локальными клиническими проявлениями, что требует пересмотра традиционного узкопрофильного подхода к диагностике и фармакотерапии [153–158].

Сегодня применяются препараты с локальным воздействием на предстательную железу: альфа-1-адреноблокаторы, М-холинolitikи, агонисты бета-3-адренорецепторов, фитопрепараты, биологически активные добавки, биорегуляторные пептиды (симптоматическое локальное лечение), ингибиторы 5-альфа-редуктазы и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (патогенетическое локальное лечение). Однако если рассматривать естественное течение ДГПЖ с системных позиций возрастной эндокринологии, то открываются новые и очень перспективные направления ранней профилактики и фармакотерапии этого заболевания с использованием препаратов с системным патогенетическим действием. Системная патогенетическая терапия, влияющая и на организм в целом, и на предстательную железу в частности, позволит лечить не болезнь, а больного. Иначе говоря, будут реализованы ключевые задачи персонифицированной полимодальной интегративной фармакотерапии и профилактики ДГПЖ, которые, к сожалению, до сих пор в урологии практически не разработаны.

Вместе с тем уже сегодня в научной литературе накапливаются данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности терапии СНМП – noctурии – ДГПЖ не только препаратами тестостерона, но и при наличии показаний витамином D, донаторами серотонина и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, гормоном сна мелатонином, аналогами вазопрессина (десмопрессин), метформин (инсулиновым сенситайзером из группы бигуанидов, ликвидирующим инсулинорезистентность), омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами [159–165]. Никто не



Урология

Примечание. АКТГ – адренокортикотропный гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Рис. 10. Церебрально-эпифизарно-гипоталамо-гипофизарно-адренова-гонадная модель патогенеза ДГПЖ (авторская концепция)



Многофакторная церебрально-эпифизарно-гипоталамо-гипофизарно-адреналово-гонадная модель патогенеза ДГПЖ, отражающая весь спектр сложных гормональных взаимодействий и взаимовлияний на системном и клеточно-тканевом (органном) уровнях, позволяет более глубоко понять сущность патогенеза данного заболевания

умалает достоинств имеющихся традиционных простатоселективных препаратов для лечения СНМП/ДГПЖ. Однако очевидно, что только в комбинации с персо-

нифицированным подбором препаратов, оказывающих системное воздействие на эндокринно-метаболические механизмы патогенеза ДГПЖ, можно реализовать индивидуальный комплексный подход к лечению, существенно улучшить результаты патогенетической терапии и профилактики ДГПЖ, максимально приблизив при этом показатели пациента к показателям здорового мужчины.

### Заключение

Новый методологический интегративный подход к ДГПЖ, основанный на анализе современных эндокринно-метаболических механизмов патогенеза заболевания, подразумевает неразрывную связь всех локальных патологических процессов, сопровождающих ДГПЖ. Эта связь

обусловлена выраженной гормональной зависимостью предстательной железы, системными возрастными гормональными дисбалансами, оказывающими влияние на старение мужчины в целом и на метаболизм предстательной железы и ДГПЖ в частности. Представление о ДГПЖ как о новом системном гормонально-метаболическом заболевании влечет за собой кардинальные изменения в фармакотерапии и профилактике, в том числе отказ от традиционных узкопрофильных подходов. Актуальность проблемы эффективного лечения ДГПЖ обусловлена в том числе наблюдающимся в XXI в. значительным увеличением средней продолжительности жизни и соответственно ростом числа заболеваний, ассоциированных с возрастом. 🌐

### Литература

1. Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Аляев Ю.Г. Болезни предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
3. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Практическая урология. М.: ИД Медфорум, 2015.
4. Baas W., Köhler T.S. Testosterone replacement therapy and BPH/LUTS. What is the evidence? // *Curr. Urol. Rep.* 2016. Vol. 17. № 6. P. 46–52.
5. Wu Y., Pan H., Wang W.M. et al. A possible relationship between serum sex hormones and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms in men who underwent transurethral prostate resection // *Asian J. Androl.* 2016. [Epub. ahead of print].
6. Yassin A., Nettleship J.E., Talib R.A. et al. Effects of testosterone replacement therapy withdrawal and re-treatment in hypogonadal elderly men upon obesity, voiding function and prostate safety parameters // *Aging Male.* 2016. Vol. 19. № 1. P. 64–69.
7. Moore A., Butcher M.J., Köhler T.S. Testosterone replacement therapy on the natural history of prostate disease // *Curr. Urol. Rep.* 2015. Vol. 16. № 8. ID 51.
8. Crawford E.D., Poage W., Nyhuis A. et al. Effects of testosterone level on lower urinary tract symptoms // *Am. J. Mens Health.* 2015. Vol. 10. № 5. P. 440–442.
9. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов О.Л. и др. Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: лечить или не лечить? // Эффективная фармакотерапия. Урология. № 4. С. 20–23.
10. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. и др. Бессимптомная ДГПЖ: три стороны одной проблемы // *Русский медицинский журнал.* 2013. Т. 21. № 34. С. 1768–1772.
11. Morgentaler A., Zitzmann M., Traish A.M. et al. Fundamental concepts regarding testosterone deficiency and treatment: international expert consensus resolutions // *Mayo Clin. Proc.* 2016. Vol. 91. № 7. P. 881–896.
12. Davidson E., Morgentaler A. Testosterone therapy and prostate cancer // *Urol. Clin. North Am.* 2016. Vol. 43. № 2. P. 209–216.
13. Morgentaler A. Controversies and advances with testosterone therapy: a 40-year perspective // *Urology.* 2016. Vol. 89. P. 27–32.
14. Boyle P., Koechlin A., Bota M. et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate specific antigen (PSA): a meta-analysis // *BJU Int.* 2016. [Epub. ahead of print].
15. Kang D.Y., Li H.J. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* 2015. Vol. 94. № 3. P. e410.
16. Дильман В.М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину). М.: Медицина, 1982.
17. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. М.: Медицина, 1983.
18. Kohn T.P., Mata D.A., Ramasamy R., Lipshultz L.I. Effects of testosterone replacement therapy on lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol.* 2016. Vol. 69. № 6. P. 1083–1090.
19. Guo C., Gu W., Liu M. et al. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: a meta-analysis study of placebo-controlled trials // *Exp. Ther. Med.* 2016. Vol. 11. № 3. P. 853–863.
20. Cui Y., Zong H., Yan H., Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014. Vol. 17. № 2. P. 132–143.



## **ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ «РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО»**

### *Уважаемые партнеры!*

Российское диализное общество приглашает вас принять участие в научно-практической конференции **«Дни нефрологии в Москве – 2016»**, которая состоится **27–29 октября 2016 г.**

Это мероприятие проводится РДО совместно со Столичной ассоциацией врачей-нефрологов при участии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗ Москвы», кафедры нефрологии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, а также Международного общества нефрологов (ISN) и Глобальной инициативы по улучшению исходов заболеваний почек (KDIGO).

В рамках «Дней нефрологии в Москве – 2016» будет проведено объединенное научно-практическое мероприятие – X Общероссийская конференция Российского диализного общества и конференция Столичной ассоциации врачей-нефрологов, а также XV Международный нефрологический семинар постоянного медицинского образования (СМЕ).

### **Расписание:**

- X Общероссийская конференция РДО и конференция Столичной ассоциации врачей-нефрологов: **27–28 октября 2016 г.**
- XV Международный нефрологический семинар (СМЕ): **29 октября 2016 г.**

### **Место проведения:**

**отель «Холидей Инн Москва Сущевский», Москва, ул. Сущевский Вал, д. 74.**

Научная программа мероприятия в целом включает в себя широкий круг вопросов патогенеза, диагностики и лечения заболеваний почек, современные подходы к заместительной почечной терапии, различные аспекты ХБП, а также принятые международные рекомендации по наиболее актуальным направлениям в нефрологии.

В работе мероприятия примут участие ведущие российские и зарубежные нефрологи.

Программа «Дней нефрологии в Москве – 2016» и дополнительная информация будут в ближайшее время представлены в следующих информационных письмах и размещена на сайте РДО: [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru).

### **Контакты:**

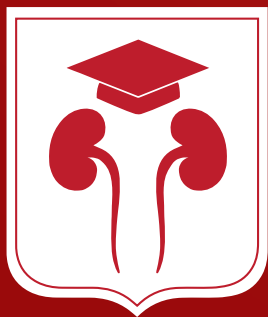
председатель РДО Андрусёв А.М.,  
тел.: (499) 196-3122; e-mail: [am\\_andrusev@mail.ru](mailto:am_andrusev@mail.ru)  
ответственный секретарь РДО Водорезова А.В.,  
тел./факс: (499) 196-1011; (965) 137-0352; e-mail: [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru), сайт: [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)

21. *Psarra A.M., Sekeris C.E.* Steroid and thyroid hormone receptors in mitochondria // *IUBMB Life*. 2008. Vol. 60. № 4. P. 210–223.
22. *Miller W.L.* Steroid hormone synthesis in mitochondria // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013. Vol. 379. № 1–2. P. 62–73.
23. *Cioffi F., Senese R., Lanni A., Goglia F.* Thyroid hormones and mitochondria: with a brief look at derivatives and analogues // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013. Vol. 379. № 1–2. P. 51–61.
24. *Karasek M.* Melatonin, human aging, and age-related diseases // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. № 11–12. P. 1723–1729.
25. *Hardeland R.* Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms // *J. Pineal Res.* 2013. Vol. 55. № 4. P. 325–356.
26. *Velarde M.C.* Mitochondrial and sex steroid hormone crosstalk during aging // *Longev. Healthspan.* 2014. Vol. 3. № 1. ID 2.
27. *Cohen B.H., Gold D.R.* Mitochondrial cytopathy in adults: what we know so far // *Cleve. Clin. J. Med.* 2001. Vol. 68. № 7. P. 625–626, 629–642.
28. *Xu B.L., Zhao Q.Z., Gao X.Y., Hou G.J.* Effect of estradiol and bisphenol A on human hepatoblastoma cell viability and telomerase activity // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2015. Vol. 48. № 11. P. 1004–1009.
29. *Schrader M., Müller M., Heicappell R. et al.* Telomerase activity and expression of telomerase subunits in the testicular tissue of infertile patients // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73. № 4. P. 706–711.
30. *Meeker A.K., Sommerfeld H.J., Coffey D.S.* Telomerase is activated in the prostate and seminal vesicles of the castrated rat // *Endocrinol.* 1996. Vol. 137. № 12. P. 5743–5746.
31. *Bär C., Huber N., Beier F., Blasco M.A.* Therapeutic effect of androgen therapy in a mouse model of aplastic anemia produced by short telomeres // *Haematologica.* 2015. Vol. 100. № 10. P. 1267–1274.
32. *Zhou J., Dai R., Lei L. et al.* Establishment and evaluation of a stable steroidogenic goat Leydig cell line // *Anim. Sci. J.* 2016. Vol. 87. № 4. P. 492–502.
33. *Finkel T., Holbrook N.J.* Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing // *Nature.* 2000. Vol. 408. № 6809. P. 239–247.
34. *Harman D.* Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // *J. Gerontol.* 1957. Vol. 11. № 2. P. 298–300.
35. *Hermann M.* Aging of the male reproductive system // *Exp. Gerontol.* 2000. Vol. 35. № 9–10. P. 1267–1279.
36. *Тюзиков И.А.* Парадигмы и парадоксы современных урологических заболеваний у мужчин как отражение эволюции клинического портрета пациента в XXI веке // *Медицинский алфавит. Больница.* 2013. № 4. С. 18–27.
37. *Тюзиков И.А.* Возрастной гормональный дефицит и митохондриальная дисфункция как ключевые механизмы системного старения и возраст-ассоциированной патологии у мужчин // *Медицинский алфавит. Больница.* 2014. № 4. С. 14–21.
38. *Шварц Г.Я.* Витамин Д и Д-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
39. *Castro L.C.* The vitamin D endocrine system // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011. Vol. 55. № 8. P. 566–575.
40. *Pitman M.S., Cheetham P.J., Hruby G.W., Katz A.E.* Vitamin D deficiency in the urological population: a single center analysis // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 4. P. 1395–1399.
41. *Тюзиков И.А.* Гормон Д-статус у мужчин с андрологической патологией (пилотное исследование) // *Материалы X Международного конгресса «Мужское здоровье».* Минск, 2014. С. 89–91.
42. *Adorini L., Penna G.* Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008. Vol. 4. № 8. P. 404–412.
43. *Motrich R.D., van Etten E., Depovere J. et al.* Impact of vitamin D receptor activity on experimental autoimmune prostatitis // *J. Autoimmun.* 2009. Vol. 32. № 2. P. 140–148.
44. *Ghosh J., Viard J.P.* Vitamin D and infectious diseases // *Presse Med.* 2013. Vol. 42. № 10. P. 1371–1376.
45. *Hewison M.* Antibacterial effects of vitamin D // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. № 6. P. 337–345.
46. *Haghsheno M.A., Mellström D., Behre C.J. et al.* Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2013. Vol. 190. № 2. P. 608–614.
47. *Manchanda P.K., Kibler A.J., Zhang M. et al.* Vitamin D receptor as a therapeutic target for benign prostatic hyperplasia // *Indian J. Urol.* 2012. Vol. 28. № 4. P. 377–381.
48. *Espinosa G., Esposito R., Kazzazi A., Djavan B.* Vitamin D and benign prostatic hyperplasia – a review // *Can. J. Urol.* 2013. Vol. 20. № 4. P. 6820–6825.
49. *Grant W.B.* Vitamin D status: ready for guiding prostate cancer diagnosis and treatment? // *Clin. Cancer Res.* 2014. Vol. 20. № 9. P. 2241–2243.
50. *Mandair D., Rossi R.E., Pericleous M. et al.* Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review // *Nutr. Metab.* 2014. Vol. 11. ID 30.
51. *Labrie F., Luu-The V., Bélanger A. et al.* Is dehydroepiandrosterone a hormone? // *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 187. № 2. P. 169–196.
52. *Zaluska M., Janota B.* Dehydroepiandrosteron (DHEA) in the mechanisms of stress and depression // *Psychiatr. Pol.* 2009. Vol. 43. № 3. P. 263–274.
53. *Samaras N., Papadopoulou M.A., Samaras D., Ongaro F.* Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review // *Clin. Interv. Aging.* 2014. Vol. 9. P. 1175–1186.
54. *Labrie F.* Intracrinology // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1991. Vol. 78. № 3. P. 113–118.
55. *Arnold J.T., Gray N.E., Jacobowitz K. et al.* Human prostate stromal cells stimulate increased PSA production in DHEA-treated prostate cancer epithelial cells // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2008. Vol. 111. № 3–5. P. 240–246.
56. *Тюзиков И.А.* Особенности гормонального статуса мужчин с ДГПЖ // *Материалы XII Международного конгресса «Мужское здоровье».* Казань, 2016. С. 29–30.
57. *Song L., Shen W., Zhang H. et al.* Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in be-



- nign prostatic hyperplasia // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2016. Vol. 16. № 3. P. 201–208.
58. *Chen R., Yu Y., Dong X.* Progesterone receptor in the prostate: a potential suppressor for benign prostatic hyperplasia and prostate cancer // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016. [Epub. ahead of print].
  59. *Yu Y., Liu L., Xie N. et al.* Expression and function of the progesterone receptor in human prostate stroma provide novel insights to cell proliferation control // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. № 7. P. 2887–2896.
  60. *Kaore S.N., Langade D.K., Yadav V.K. et al.* Novel actions of progesterone: what we know today and what will be the scenario in the future? // *J. Pharm. Pharmacol.* 2012. Vol. 64. № 8. P. 1040–1062.
  61. *Gyftopoulos K., Sotiropoulou G., Varakis I., Barbaliass G.A.* Cellular distribution of retinoic acid receptor- $\alpha$  in benign hyperplastic and malignant human prostates: comparison with androgen, estrogen and progesterone receptor status // *Eur. Urol.* 2000. Vol. 38. № 3. P. 323–330.
  62. *Yu Y., Yang O., Fazli L. et al.* Progesterone receptor expression during prostate cancer progression suggests a role of this receptor in stromal cell differentiation // *Prostate.* 2015. Vol. 75. № 10. P. 1043–1050.
  63. *Rosenzweig B.A., Bolina P.S., Birch L. et al.* Location and concentration of estrogen, progesterone and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit // *Neuro-urol. Urodyn.* 1995. Vol. 14. № 1. P. 87–96.
  64. *Афиногенова С.А.* Биохимия гормонов и гормональная регуляция. М.: Наука, 1976.
  65. *Keast J.R.* The autonomic nerve supply of male sex organs: an important target of circulating androgens // *Behav. Brain Res.* 1999. Vol. 105. № 1. P. 81–92.
  66. *Hall R., Andrews P.L.R., Hoyle C.H.V.* Effects of testosterone on neuromuscular transmission in rat isolated urinary bladder // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 449. № 3. P. 301–309.
  67. *Palmeira C.C., Ashmawi H.A., Posso I. de P.* Sex and pain perception and analgesia // *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2011. Vol. 61. № 6. P. 814–828.
  68. *Тюзиков И.А.* Клинико-патофизиологические и фармакотерапевтические аспекты хронической боли в андрологической практике // *Российский журнал боли.* 2012. № 3–4. С. 39–45.
  69. *Bloch W., Klotz T., Loch C. et al.* Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide // *Prostate.* 1997. Vol. 33. № 1. P. 1–8.
  70. *Burnet A.L., Maguire M.P., Chamness S.L. et al.* Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate // *Urology.* 1995. Vol. 45. № 3. P. 435–439.
  71. *Kedia G.T., Uckert S., Kedia M., Kuczyk M.A.* Effects of phosphodiesterase inhibitors on contraction induced by endothelin-1 of isolated human prostatic tissue // *Urology.* 2009. Vol. 73. № 6. P. 1397–1401.
  72. *Filippi S., Morelli A., Sandner P. et al.* Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder // *Endocrinology.* 2007. Vol. 148. № 3. P. 1019–1029.
  73. *Barton M., Cosentino F., Brandes R.P. et al.* Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin // *Hypertension.* 1997. Vol. 30. № 4. P. 817–824.
  74. *Levin R., Chichester P., Levin S., Buttyan R.* Role of angiogenesis in bladder response to partial outlet obstruction // *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 2004. Vol. 215. P. 37–47.
  75. *Morote J., Ramirez C., Gómez E. et al.* The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness // *BJU Int.* 2009. Vol. 104. № 4. P. 486–489.
  76. *Schatzl G., Madersbacher S., Haitel A. et al.* Associations of serum testosterone with microvessel density, androgen receptor density and androgen receptor gene polymorphism in prostate cancer // *J. Urol.* 2003. Vol. 169. № 4. P. 1312–1315.
  77. *Koritsiadis G., Stravodimos K., Mitropoulos D. et al.* Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study // *BJU Int.* 2008. Vol. 101. № 12. P. 1542–1546.
  78. *Azadzoï K.M., Babayan R.K., Kozlowski R., Siroky M.B.* Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit // *J. Urol.* 2003. Vol. 170. № 2. Pt. 1. P. 659–663.
  79. *Azadzoï K.M., Tarcan T., Siroky M.B., Krane R.J.* Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbits // *J. Urol.* 1999. Vol. 161. № 5. P. 1626–1635.
  80. *Azzouni F., Mohler J.* Role of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in benign prostatic diseases // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012. Vol. 15. № 3. P. 222–230.
  81. *Vaucher L., Paduch D.A., Jichlinski P., Pralong F.* Testosterone and prostate // *Rev. Med. Suisse.* 2011. Vol. 7. № 320. P. 2399–2403.
  82. *Bloomgarden Z.T.* American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 3. P. 933–939.
  83. *Albanes D., Weinstein S.J., Wright M.E. et al.* Serum insulin, glucose, indices of insulin resistance, and risk of prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2009. Vol. 101. № 18. P. 1272–1279.
  84. *Roddam A.W., Allen N.E., Appleby P. et al.* Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 149. № 7. P. 461–471.
  85. *Arcidiacono B., Iiritano S., Nocera A. et al.* Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms // *Exp. Diabetes Res.* 2012. Vol. 2012. ID 789174.
  86. *Huang P.L.* A comprehensive definition for metabolic syndrome // *Dis. Model. Mech.* 2009. Vol. 2. № 5–6. P. 231–237.
  87. *Baron A.D.* Insulin resistance and vascular function // *J. Diabetes Complications.* 2002. Vol. 16. № 1. P. 92–102.
  88. *Stehouwer C.D., Henry R.M., Ferreira I.* Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway

- to cardiovascular disease // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. № 4. P. 527–539.
89. Corona G., Manucci E., Forti G., Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases // *Int. J. Androl*. 2009. Vol. 32. № 6. P. 587–598.
  90. Ozden C., Ozdal O.L., Urgancioglu G. et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol*. 2007. Vol. 51. № 1. P. 199–203.
  91. McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // *J. Urol*. 2005. Vol. 174. № 4. Pt. 1. P. 1327–1433.
  92. Djioque S., Nwabo Kamdje A.H., Vecchio L. et al. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs // *Endocr. Relat. Cancer*. 2013. Vol. 20. № 1. P. R1–R17.
  93. Ray A., Alalem M., Ray B.K. Insulin signaling network in cancer // *Indian J. Biochem. Biophys*. 2014. Vol. 51. № 6. P. 493–498.
  94. Belfiore A., Malaguarnera R. Insulin receptor and cancer // *Endocr. Relat. Cancer*. 2011. Vol. 18. № 4. P. R125–147.
  95. Provinciali N., Lazzeroni M., Cazzaniga M. et al. Metformin: risk-benefit profile with a focus on cancer // *Expert Opin. Drug Saf*. 2015. Vol. 14. № 10. P. 1573–1585.
  96. Tsang A.H., Barclay J.L., Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems // *J. Mol. Endocrinol*. 2013. Vol. 52. № 1. P. R1–16.
  97. Анисимов В.Н. Мелатонин – роль в организме, применение в клинике. СПб.: Система, 2007.
  98. Laudon M., Gilad E., Matzkin H. et al. Putative melatonin receptors in benign human prostate tissue // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996. Vol. 81. № 4. P. 1336–1342.
  99. Bartsch C., Bartsch H., Schmidt A. et al. Melatonin and 6-sulfatoxymelatonin circadian rhythms in serum and urine of primary prostate cancer patients: evidence for reduced pineal activity and relevance of urinary determinations // *Clin. Chim. Acta*. 1992. Vol. 209. № 3. P. 153–167.
  100. Lissoni P., Viviani S., Bajetta E. et al. A clinical study of the pineal gland activity in oncologic patients // *Cancer*. 1986. Vol. 57. № 4. P. 837–842.
  101. Wang Z., Dabrosin C., Yin X. et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy // *Semin. Cancer Biol*. 2015. Vol. 35. Suppl. P. S224–243.
  102. Karaaslan C., Suzen S. Antioxidant properties of melatonin and its potential action in diseases // *Curr. Top. Med. Chem*. 2015. Vol. 15. № 9. P. 894–903.
  103. Dauchy R.T., Hoffman A.E., Wren-Dail M.A. et al. Daytime blue light enhances the nighttime circadian melatonin inhibition of human prostate cancer growth // *Comp. Med*. 2015. Vol. 65. № 6. P. 473–485.
  104. Gobbo M.G., Dizzei N., Abrahamsson P.A. et al. Influence of melatonin on the proliferative and apoptotic responses of the prostate under normal and hyperglycemic conditions // *J. Diabetes Res*. 2015. Vol. 2015. ID 538529.
  105. De-Miguel F.F., Leon-Pinzon C., Noguez P., Mendez B. Serotonin release from the neuronal cell body and its long-lasting effects on the nervous system // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 2015. Vol. 370. № 1672. ID 20140196.
  106. Blum K., Braverman E.R., Holder J.M. et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors // *J. Psychoactive Drugs*. 2000. Vol. 32. Suppl. I–IV. P. 1–112.
  107. Jeong W.S., Choi H.Y., Nam J.W. et al. Men with severe lower urinary tract symptoms are at increased risk of depression // *Int. Neurourol. J*. 2015. Vol. 19. № 4. P. 286–292.
  108. Cho K.J., Lee N.S., Lee Y.S. et al. The changes of psychometric profiles after medical treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci*. 2015. Vol. 13. № 3. P. 269–274.
  109. Koh J.S., Ko H.J., Wang S.M. et al. The relationship between depression, anxiety, somatization, personality and symptoms of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia // *Psychiatry Investig*. 2015. Vol. 12. № 2. P. 268–273.
  110. Sciarra A., Innocenzi M., Ravaziol M. et al. Role of neuroendocrine cells in prostate cancer progression // *Urologia*. 2011. Vol. 78. № 2. P. 126–131.
  111. Dizzei N., Bjartell A., Hedlund P. et al. Expression of serotonin receptors 2B and 4 in human prostate cancer tissue and effects of their antagonists on prostate cancer cell lines // *Eur. Urol*. 2005. Vol. 47. № 6. P. 895–900.
  112. Cockett A.T., di Sant'Agnes P.A., Gopinath P. et al. Relationship of neuroendocrine cells of prostate and serotonin to benign prostatic hyperplasia // *Urology*. 1993. Vol. 42. № 5. P. 512–519.
  113. Kadekawa K., Sugaya K., Mukoyama H. et al. Influence of Naf-topidil on plasma monoamine levels and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia // *Low. Urin. Tract Symptoms*. 2016. Vol. 8. № 2. P. 100–105.
  114. Imamura T., Ishizuka O., Ogawa T. et al. Expression of 5-hydroxytryptamine receptors in human urinary bladders with benign prostatic hyperplasia // *Adv. Ther*. 2015. Vol. 32. Suppl. 1. P. 29–37.
  115. Sarrouilhe D., Clarhaut J., Defamie N., Mesnil M. Serotonin and cancer: what is the link? // *Curr. Mol. Med*. 2015. Vol. 15. № 1. P. 62–77.
  116. Caldwell H.K., Young W.S.III. Oxytocin and vasopressin: genetics and behavioral implications // *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neuroactive Proteins and Peptides* / A. Lajtha, R. Lim. 3<sup>rd</sup> ed. Berlin: Springer, 2006. P. 573–607.
  117. Эндокринология / под ред. Н. Лавин; пер. с англ. М.: Практика, 1999.
  118. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development // *Curr. Pharm. Des*. 2005. Vol. 11. № 2. P. 205–225.
  119. Cornu J.N., Abrams P., Chapple C.R. et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management – a systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol*. 2012. Vol. 62. № 5. P. 877–890.
  120. Dew M.A., Hoch C.C., Buysse D.J. Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up // *Psychosom. Med*. 2003. Vol. 65. № 1. P. 63–73.



# III МОСКОВСКАЯ УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА

**13-14**  
**ОКТАБРЯ**  
**2016**

**Холидей Инн**  
**Москва Сокольники**

## ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Онкоурология (рак мочевого пузыря и предстательной железы, объёмные образования почек)
- МКБ, доброкачественная гиперплазия простаты, инфекция мочевых путей
- Андрология и реконструктивно-пластическая урология
- Урогинекология и нейроурология

UROSTANDART.MOSCOW

При поддержке



Европейская  
Ассоциация Урологов



Министерство  
Здравоохранения РФ



Департамент  
Здравоохранения  
города Москвы



Комитет  
по здравоохранению  
Санкт-Петербурга





121. *Miranda E.P., Gomes C.M., Torricelli F.C. et al.* Nocturia is the lower urinary tract symptom with greatest impact on quality of life of men from a community setting // *Int. Neurourol. J.* 2014. Vol. 18. № 2. P. 86–90.
122. *Kobelt G., Borgström F., Mattiasson A.* Productivity, vitality and utility in a group of healthy professionally active individuals with nocturia // *BJU Int.* 2003. Vol. 91. № 3. P. 190–195.
123. *Тюзиков И.А., Греков Е.А., Анетов С.С. и др.* Ноктурия: современные гендерные аспекты эпидемиологии, патогенеза и диагностики // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013. № 3. С. 113–122.
124. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А.* Ноктурия как новый маркер системных гормонально-метаболических нарушений // *Материалы VIII Международного конгресса ISSAM.* Алматы, 2014. С. 122–123.
125. *Singam P., Hong G.E., Ho C. et al.* Nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia: evaluating the significance of ageing, co-morbid illnesses, lifestyle and medical therapy in treatment outcome in real life practice // *Aging Male.* 2015. Vol. 18. № 2. P. 112–117.
126. *Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А.* Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. Вып. 26. Урология и нефрология. № 3. С. 38–50.
127. *Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А.* Дефицит вазопрессина как причина ноктурии и гормонально-метаболических нарушений у мужчин. Роль десмопрессина в их коррекции // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. Вып. 27. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье». С. 26–37.
128. *Mavani G.P., DeVita M.V., Michelis M.F.* A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin // *Front. Med. (Lausanne).* 2015. Vol. 2. ID 19.
129. *Wilson M.G., Morley J.E.* Impaired cognitive function and mental performance in mild dehydration // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 57. Suppl. 2. P. 24–29.
130. *Burnstock G.* Purinergic signalling in endocrine organs // *Purinergic Signal.* 2014. Vol. 10. № 1. P. 189–231.
131. *Chiu T., Wu S.S., Santiskulvong C. et al.* Vasopressin-mediated mitogenic signaling in intestinal epithelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002. Vol. 282. № 3. P. C434–450.
132. *Petit T., Davidson K.K., Lawrence R.A. et al.* Neuropeptide receptor status in human tumor cell lines // *Anticancer Drugs.* 2001. Vol. 12. № 2. P. 133–136.
133. *MacKinnon A.C., Tufail-Hanif U., Wheatley M.* Targeting V1A-vasopressin receptors with [Arg6, D-Trp7,9, NmePhe8]-substance (6-11) identifies a strategy to develop novel anti-cancer therapies // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 156. № 1. P. 36–47.
134. *Kuro-o M.* Klotho // *Pflugers Arch.* 2010. Vol. 459. № 2. P. 333–343.
135. *Sopjani M., Rinnerthaler M., Kruja J. et al.* Intracellular signaling of the aging suppressor protein Klotho // *Curr. Mol. Med.* 2015. Vol. 15. № 1. P. 27–37.
136. *Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
137. *Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А.* Бессимптомная ДГПЖ: три стороны одной проблемы // *Русский медицинский журнал.* 2013. Т. 21. № 34. С. 1768–1773.
138. *Erickson B.A., Vaughan-Sarrazin M., Liu X. et al.* Lower urinary tract symptoms and diet quality: findings from the 2000–2001 National Health and Nutrition Examination Survey // *Urol.* 2012. Vol. 79. № 6. P. 1262–1267.
139. *Caretta N., Vigili de Kreutzenberg S., Valente U. et al.* Hypovitaminosis D is associated with lower urinary tract symptoms and benign prostate hyperplasia in type 2 diabetes // *Androl.* 2015. Vol. 3. № 6. P. 1062–1067.
140. *Zhang X., Zhou G., Sun B. et al.* Impact of obesity upon prostate cancer-associated mortality: a meta-analysis of 17 cohort studies // *Oncol. Lett.* 2015. Vol. 9. № 3. P. 1307–1312.
141. *Gacci M., Corona G., Vignozzi L. et al.* Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis // *BJU Int.* 2015. Vol. 115. № 1. P. 24–31.
142. *Wang S., Mao Q., Lin Y. et al.* Body mass index and risk of BPH: a meta-analysis // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012. Vol. 15. № 3. P. 265–272.
143. *De Nunzio C., Aronson W., Freedland S.J. et al.* The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61. № 3. P. 560–570.
144. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др.* Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии // *Consilium Medicum.* 2012. Т. 14. № 7. С. 19–24.
145. *Тюзиков И.А.* Новые патогенетические подходы к диагностике заболеваний предстательной железы у мужчин с ожирением, андрогенным дефицитом и диабетической нейропатией // *Андрология и генитальная хирургия.* 2011. № 4. С. 34–39.
146. *Zhao S., Chen C., Chen Z. et al.* Relationship between metabolic syndrome and predictors for clinical benign prostatic hyperplasia progression and International Prostate Symptom Score in patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms // *J. Urol.* 2016. Vol. 13. № 3. P. 2717–2726.
147. *Penson D.F., Munro H.M., Signorello L.B. et al.* Obesity, physical activity and lower urinary tract symptoms: results from the Southern Community Cohort Study // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 6. P. 2316–2322.
148. *Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинченко С.Ю.* Особенности клинического течения и морфометрических параметров доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом // *Урология.* 2015. № 5. С. 66–69.
149. *Yeh H.C., Liu C.C., Lee Y.C. et al.* Associations of the lower urinary tract symptoms with the lifestyle, prostate vol-

- ume, and metabolic syndrome in the elderly males // *Aging Male*. 2012. Vol. 15. № 3. P. 166–172.
150. Fukuta F., Masumori N., Mori M., Tsukamoto T. Natural history of lower urinary tract symptoms in Japanese men from a 15-year longitudinal community-based study // *BJU Int*. 2012. Vol. 110. № 7. P. 1023–1029.
  151. Maserejian N.N., Kupelian V., Miyasato G. et al. Are physical activity, smoking and alcohol consumption associated with lower urinary tract symptoms in men or women? Results from a population based observational study // *J. Urol*. 2012. Vol. 188. № 2. P. 490–495.
  152. Ryl A., Rotter I., Miazgowski T. et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? // *Diabetol. Metab. Syndr*. 2015. Vol. 7. ID 94.
  153. Prough R.A., Clark B.J., Klinge C.M. Novel mechanisms for DHEA action // *J. Mol. Endocrinol*. 2016. Vol. 56. № 3. P. 139–155.
  154. Dobrek L., Thor P.J. Benign prostatic hyperplasia – progress in pathophysiology and management // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2015. Vol. 39. № 233. P. 263–270.
  155. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. Бессимптомная ДГПЖ как маркер системных гормонально-метаболических нарушений у мужчин: новая концепция для урологов // *ARS Medica*. 2013. № 5. С. 63–67.
  156. Vignozzi L., Rastrelli G., Corona G. et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease? // *J. Endocrinol. Invest*. 2014. Vol. 37. № 4. P. 313–322.
  157. Cyrus A., Kabir A., Goodarzi D. et al. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia // *Korean J. Urol*. 2014. Vol. 55. № 12. P. 814–820.
  158. Füllhase C., Hakenberg O. New concepts for the treatment of male lower urinary tract symptoms // *Curr. Opin. Urol*. 2015. Vol. 25. № 1. P. 19–26.
  159. Comhaire F., Mahmoud A. Preventing diseases of the prostate in the elderly using hormones and nutraceuticals // *Aging Male*. 2004. Vol. 7. № 2. P. 155–169.
  160. Christensen J.H., Fabrin K., Borup K. et al. Prostate tissue and leukocyte levels of n-3 polyunsaturated fatty acids in men with benign prostate hyperplasia or prostate cancer // *BJU Int*. 2006. Vol. 97. № 2. P. 270–273.
  161. Sugaya K., Nishijima S., Miyazato M. et al. Effects of melatonin and rilmafazone on nocturia in the elderly // *J. Int. Med. Res*. 2007. Vol. 35. № 5. P. 685–691.
  162. Hall S.A., Maserejian N.N., Link C.L. et al. Are commonly used psychoactive medications associated with lower urinary tract symptoms? // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2012. Vol. 68. № 5. P. 783–791.
  163. Friedman F.M., Weiss J.P. Desmopressin in the treatment of nocturia: clinical evidence and experience // *Ther. Adv. Urol*. 2013. Vol. 5. № 6. P. 310–317.
  164. Mosli H.H., Esmat A., Atawia R.T. et al. Metformin attenuates testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats: a pharmacological perspective // *Sci. Rep*. 2015. Vol. 5. ID 15639.
  165. Kirschner-Hermanns R., Anding R. Conservative treatment in male urinary incontinence // *Urologe A*. 2014. Vol. 53. № 3. P. 333–338.

## Benign Prostatic Hyperplasia as a Systemic Hormone-Metabolic Disease: Time to Change Paradigm of Pathogenesis and Drug Therapy

I.A. Tyuzikov<sup>1</sup>, S.Yu. Kalinchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian Peoples' Friendship University, Moscow

<sup>2</sup> Professor Kalinchenko Clinic, Moscow

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, info@proandro.ru

*A concept of multifactorial pathogenesis for benign prostatic hyperplasia (BPH) viewed by author as a systemic age-associated hormone-metabolic disease based on age-related endocrinology and key theories of common biological aging according to the current publications and personal data are presented in the review. Key age-related hormone imbalances paralleling biological body aging, their impact on prostate metabolism and a role of pathogenetic mechanisms of glandular-stromal prostatic hyperplasia and dysfunction of receptor system in the lower urinary tract underlying BPH pathogenesis are discussed in detail. Age-related prostatic changes (BPH) develop during systemic endocrine impairment at different levels of neuroendocrine body regulation as well as in the prostate as a hormone-dependent organ. A novel cerebro-epiphyseal-hypothalamic-pituitary-adrenal-gonadal model regulating prostatic functions and metabolism unifying all contemporary classic theories of BPH pathogenesis is proposed, which, therefore, reflects an essence in a more full and comprehensive way of its multifactorial pathogenesis. Our model allows to consider cell-tissue prostatic aging inseparably linked to the aging of the whole body. From this viewpoint, BPH should be interpreted as a systemic hormone-metabolic disease, and its drug therapy must be aimed both at correcting detrusor-prostatic disorders (locally acting selective drugs) as well as timely pathogenetic action on all systemic signs of aging found in patients. By using such inter-disciplinary and personalized approach it may allow not only to eliminate BPH clinical symptoms but also fully recover, and improve patient's parameters closer to healthy men as well as significantly improve patient's quality of life.*

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, age-related endocrinology, hormones, hormone imbalance, pathogenesis, drug therapy

Урология

# XVIII ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

1-2 декабря  
**2016**  
Москва

«Жизнеобеспечение при критических состояниях»



## Ключевые темы

- Травма и кровопотеря
- Острая дыхательная недостаточность. ИВЛ
- Острые расстройства гемодинамики, вспомогательное кровообращение
- Структурно-функциональные изменения ЦНС при критических состояниях
- Инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис
- Экстракорпоральные методы в реаниматологии
- Анестезиология-реаниматология в специализированных областях (педиатрия, акушерство-гинекология, сердечно-сосудистая хирургия, нейрохирургия и др.)
- Экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии.

## Организаторы:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского», Национальный совет по реанимации, кафедра анестезиологии и реаниматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

## Контакты:

Лилия Обухова  
+7 (495) 646 01 55 доб. 140  
E-mail: spasti\_zhizn@ctogroup.ru

[www.spasti-zhizn.ru](http://www.spasti-zhizn.ru)





ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
КАФЕДРА УРОЛОГИИ

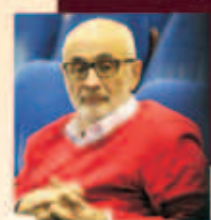


## **Дорогие коллеги!**

ПРИВЕТСТВУЮ ВАС ОТ ИМЕНИ ОРГАНИЗАТОРОВ  
ДЕВЯТОЙ ВСЕРОССИЙСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ  
ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ  
26-27 ЯНВАРЯ 2017 г.

Сегодня в России под эгидой различных профессиональных объединений урологов проводится множество научных форумов, посвященных различным аспектам урологии.

Мы видим своей основной задачей объединение урологов различных специализаций для открытого и беспристрастного обмена опытом, выработки единой позиции по наиболее важным вопросам науки и практики, ведь логическим завершением всякого научного исследования является успешно проведенное оперативное вмешательство и исцеление больного.



Формат конференции позволит участникам наглядно проследить ход операции, получить полное представление об анатомических ориентирах и демонстрируемой методике оперативного лечения. В непосредственном контакте с выдающимися урологами вы сможете не только увидеть, но и стать участником обсуждения всех технических приемов проведения операций, возможно критически взглянув на представленную точку зрения.

К участию в работе конференции приглашаются специалисты из всех регионов России, стран СНГ, зарубежные коллеги.

**Обращаем ваше внимание, что в этом году в ходе конференции будет произведен отбор лучших фильмов для Всемирного видеоурологического конгресса, который состоится в Санкт-Петербурге в 2018 г.**

Мы надеемся, что наша конференция стала еще одной славной традицией в истории отечественной урологии.

С нетерпением жду нашей встречи.

Искренне ваш,

**Сергей Петрович Даренков**



**Для желающих выступить с докладами**

необходимо на адрес: [urovideo@yandex.ru](mailto:urovideo@yandex.ru)

прислать Ф.И.О., ученое звание, место работы, название доклада, в ответ будут высланы логин и пароль для возможности загрузки материалов по протоколу FTR. На сайте конференции

[www.urovideo.ru](http://www.urovideo.ru) (См. информацию по закреплению видеофайлов в разделе Видеоматериалы - правила по предоставлению видеоматериалов).

20 декабря 2016 г. заканчивается прием видеофильмов, которые будут представлены в виде докладов на конференции и материалов конференции на DVD-диске.

Авторские права защищены обязательной ссылкой на сборник и автора фильма.

Материалы будут опубликованы после утверждения сборника на заседании членов организационного комитета конференции.



Технический организатор:

«ВИДЕОМЕД» [sobilen@mail.ru](mailto:sobilen@mail.ru), [darenkov@list.ru](mailto:darenkov@list.ru)

Информационная поддержка: журнал «Кремлёвская медицина»

Специальное издание для урологов "Урология сегодня"

Фонд "Вместе против рака"

[UroWeb.ru](http://UroWeb.ru)



# РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РОССИЙСКАЯ  
НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

5–9 декабря 2016



ЗА ЗДОРОВУЮ  
ЖИЗНЬ

## ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

VII Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



## ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

26-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



## ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

10-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



 **ЭКСПОЦЕНТР**  
МОСКВА

### Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

### При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

[www.rnz-expo.ru](http://www.rnz-expo.ru)

[www.zdravo-expo.ru](http://www.zdravo-expo.ru)

[www.health-expo.ru](http://www.health-expo.ru)





# ВКЛЮЧИ ЗЕЛЕНЫЙ!



## ДЛЯ БЫСТРОГО ОБЛЕГЧЕНИЯ ДИЗУРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ<sup>2,3</sup>:

- Тамсулозин от Берлин-Хеми/А. Менарини
- Европейское качество по доступной цене!<sup>4</sup>
- Упаковки по 30 и 100 капсул = 30 или 100 дней непрерывной терапии
- 1 капсула в сутки<sup>2</sup>

 **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

1. Распоряжение правительства РФ от 30.12.2014 N 2782-р. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Профлосин® от 15.11.2013  
3. Akin Y et al. // International Urology and Nephrology, 2013 Vol. 45, Issue 1, pp 45-51. 4. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 30.07.2015)  
Профлосин®; МНН: тамсулозин; **Лекарственная форма:** капсулы кишечнорастворимые пролонгированного действия; **Показания к применению:** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (лечение дизурических расстройств). Противопоказания: гиперчувствительность к тамсулозину или другим компонентам препарата; ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе); тяжелая печеночная недостаточность. **Способ применения:** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки после завтрака или первого приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Капсулу нельзя делить на части или разламывать, так как это может повлиять на скорость высвобождения действующего вещества. Длительность применения не ограничена. **Побочное действие:** Возможные побочные эффекты при применении препарата приведены ниже по нисходящей частоте возникновения: часто (< 1/10, > 1/100), нечасто (< 1/100, > 1/1000), редко (< 1/1000, > 1/10000), очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение; нечасто – головная боль; редко – обморочные состояния. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – тахикардия, ортостатическая гипотензия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – запор, диарея, тошнота, рвота. Нарушения со стороны репродуктивной системы: нечасто – нарушение эякуляции; очень редко – приапизм. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, кожный зуд, крапивница; редко – ангионевротический отек. Прочие: в отдельных случаях – развитие синдрома атоничной радужки (синдром узкого зрачка) во время операции по удалению катаракты, астения, ринит. Условие отпуска из аптек: по рецепту.  
ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>  
Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 15.11.13. RU\_PROF\_02\_Print утверждено 13.10.2015



# Простамол® Уно

пальмы ползучей плодов экстракт

1

КАПСУЛА в день<sup>1</sup>

2

## ПОКАЗАНИЯ

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы<sup>1</sup>
- хронический простатит<sup>1\*</sup>

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ  
ТЕРАПИИ

**НЕ ОГРАНИЧЕНА<sup>1</sup>**



Одобрено  
Российским обществом  
урологов<sup>2</sup>

**Патогенетическое  
действие<sup>1</sup>**

\* для устранения дизурических симптомов при хроническом простатите  
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Простамол® Уно от 16.06.2014  
2. data on file

Простамол® Уно; МНН Пальмы ползучей плодов экстракт; Лекарственная форма: капсулы; Показания к применению: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (I и II стадии); Устранение дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллакиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите. Противопоказания: Индивидуальная непереносимость компонентов препарата. Способ применения: Препарат Простамол® Уно применяют по 1 капсуле (320 мг) 1 раз в сутки в одно и тоже время, после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Длительность курса лечения не ограничена по времени. Рекомендуемая продолжительность курса терапии – не менее трех месяцев. Побочное действие: Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. В редких случаях - дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога (при приеме натощак). Условие отпуска из аптек: без рецепта.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>  
Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 16.06.14.RU\_PROS\_05\_2015\_Print утверждено 13.10.2015



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**