

Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении хронического простатита

И.А. Тюзиков, к.м.н., проф.¹, Е.А. Греков², А.В. Смирнов³

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении хронического простатита. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (27): 26–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-27-26-38

С учетом современной концепции нейроиммуноэндокринологии, согласно которой в организме на всех уровнях регуляции происходит тесное взаимодействие сигнальных молекул нервной, иммунной и эндокринной систем, иммунная дисфункция (прежде всего хроническое субклиническое воспаление), опосредованная различными нарушениями баланса специфических сигнальных молекул – цитокинов, играет критически важную роль в патогенезе большинства заболеваний, а изучение патогенеза изменений иммунного (цитокинового) статуса при различной патологии открывает новые возможности ее патогенетической профилактики и терапии. В настоящее время все более широкое применение находят патогенетические препараты, терапевтические эффекты которых осуществляются посредством восстановления нарушенных цитокиновых взаимодействий (цитокиноterapia). В обзорной статье на основе результатов современных клинко-экспериментальных исследований рассматриваются патогенетическая роль и возможности фармакотерапевтической коррекции нарушений иммунной функции и цитокинового дисбаланса (локальная цитокиноterapia) при хроническом простатите. На примере препарата Суперлимф убедительно показано, что локальная цитокиноterapia повышает эффективность комплексного лечения данного заболевания за счет нормализации местного иммунного статуса, уменьшения выраженности воспалительной реакции и улучшения репаративных процессов в предстательной железе, что позволяет уменьшить частоту рецидивов и репродуктивных осложнений хронического простатита.

Ключевые слова: хронический простатит, субклиническое хроническое воспаление, цитокины, антимикробные пептиды, цитокиноterapia

Введение

В современной медицине при рассмотрении универсальных механизмов патогенеза заболеваний человека широко используется интегративная концепция нейроиммуноэндокринологии, согласно которой фундаментальной основой нормальной физиологии организма и превентивных терапевтических стратегий является обеспечение гармоничного взаимодействия между нервной, иммунной и эндокринной системами регуляции в течение всей жизни человека, которое получило название «ключевой треугольник гомеостаза» [1–3] (рис. 1).

При этом общеизвестно, что сигнальными молекулами нервной системы являются нейротрансмиттеры, иммунной системы – цитокины, а эндокринной системы – гормоны. В этой связи роль иммунной системы (иммунокомпетентных клеток) и ее соответствующих сигнальных молекул (цитокинов) с точки зрения универсальных регуляторных механизмов в норме и при различной патологии человека представляется одной из самых критических, поскольку иммунологические дисфункции, опосредованные различными нарушениями баланса специфических сигнальных молекул – цитокинов, играют критически важную роль

в патогенезе большинства заболеваний, а изучение патогенеза нарушений иммунного (цитокинового) статуса при различной патологии открывает новые возможности их патогенетической профилактики и терапии [4, 5].

Цитокины: общие механизмы действия и классификация

Первыми иммунокомпетентными клетками, мигрирующими в очаг любого воспаления, являются нейтрофилы. Процесс их миграции сложный и зависит от целого ряда факторов, но ключевую роль в его механизмах играет тесное взаимодействие нейтрофилов с эндотелиальными клетками, опосредуемое молекулами клеточной адгезии. Активированные мононуклеарные фагоциты являются основными клетками, секретирующими эффекторные молекулы воспаления (метаболиты арахидоновой кислоты, лейкотриены, тромбоксаны, простагландины, а также компоненты комплемента и высокоактивные цитокины), индукцию выработки которых могут вызывать любые инфекционные и неинфекционные агенты (травма, токсины, инфекция). Кроме нейтрофилов, способностью секретировать цитокины обладают клетки практически всех типов: лимфоциты, моноциты, макрофаги, клетки эпителия, эндотелия, фибробласты, адипоциты и другие, но преобладающими их продуцентами являются хелперные Т-клетки и макрофаги [6].

Цитокины – это общее название класса данных веществ, включающего лимфокины (цитокины, продуцируемые лимфоцитами), монокины (цитокины, продуцируемые моноцитами), хемокины (цитокины с хемотаксической активностью) и интерлейкины (ИЛ) (цитокины, продуцируемые одним лейкоцитом и действующие на другие лейкоциты). По химической структуре цитокины являются полипептидами, часто гликозилированными, с молекулярной массой от 8 до 80 кД, а с функциональной точки зрения они представляются универсальными регуляторами практически всех клеточных функций (рост, дифференцировка, пролиферация, апоптоз). Обычно разные типы клеток секретируют один и тот же цитокин или один цитокин действует на несколько разных типов клеток (механизм плейотропии). Выработка цитокинов чаще всего носит каскадный характер, поскольку один цитокин стимулирует клетки-мишени вырабатывать дополнительные цитокины, которые могут действовать синергически или антагонистически по отношению друг к другу [7].

Действие цитокинов осуществляется через высокоаффинные и высокоспецифические рецепторы на мембране клетки-мишени различными путями: аутокринным (на клетку, синтезирующую и секретирующую данный цитокин), паракринным (на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента, например, в очаге воспаления или в лимфоидном органе) и эндокринным (дистанционно на клетки любых органов и тканей после попадания цитокина в системную циркуляцию) [7].

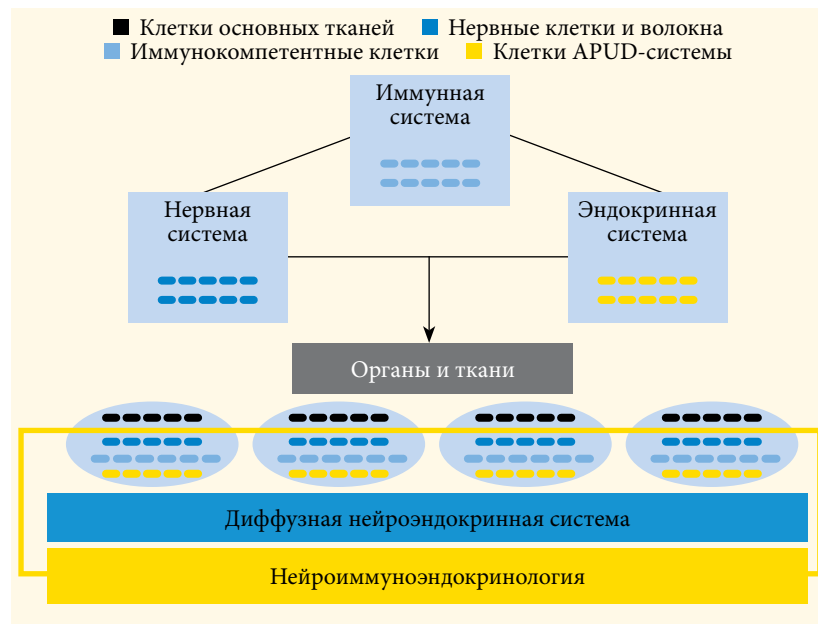


Рис. 1. Взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем регуляции функций организма (нейроиммуноэндокринология) – ключевой треугольник гомеостаза (адаптировано из [1])

При этом цитокиновая сеть регуляции является тем коммуникатором, который осуществляет связь между нейроэндокринной, иммунной, кроветворной и другими системами в процессе их вовлечения в формирование единой адаптивной реакции организма [8].

В настоящее время описано несколько основных классов цитокинов: ИЛ, фактор некроза опухоли (ФНО), колониестимулирующий фактор, интерфероны (ИФН), молекулы межклеточной адгезии, интегрины, селектины, противомикробные пептиды (магаинины, цекропины, бомбинины, дефензины, кателицидины и протегрины) [8].

В зависимости от характера воздействия на воспалительный процесс цитокины условно подразделяются на регуляторы воспалительных реакций и регуляторы иммунного ответа. В свою очередь, первый класс подразделяется на провоспалительные цитокины (обеспечивают активацию воспалительного процесса – ИЛ 1–5, 7–9, 12, 14–18, 20, 33; ФНО- α , или кахектин; ИФН- γ и др.) и противовоспалительные цитокины (ограничивают развитие воспаления – ИЛ 4, 6, 10, 11, 13, трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β)), а регуляторы иммунного ответа, соответственно, на регуляторы клеточного иммунитета (ИЛ 1, 2, 10, 12; ТФР- β ; ИФН- γ) и регуляторы гуморального иммунитета (ИЛ 4, 5, 6, 10, 13) [8, 9].

В целом следует отметить, что с учетом полифункционального механизма действия большинства цитокинов вопросы их классификации до сих пор достаточно сложны. Вместе с тем именно баланс между этими типами цитокинов в норме обеспечивает наиболее выраженные и пластичные приспособительно-адаптивные

реакции системного и органного уровней, поддерживая течение любого воспалительного процесса в рамках физиологически потребного и адекватного диапазона, в противном случае системная или локальная воспалительная реакция приобретает характер патологической и становится склонной к длительной персистенции и прогрессированию [10]. Все цитокины обладают многогранными физиологическими эффектами, в целом обеспечивающими контроль клеточных взаимодействий при воспалении. Они регулируют миграцию клеток в очаг воспаления, их активацию и апоптоз. Воспалительная реакция инициируется вследствие активации тканевых макрофагов и секреции ими провоспалительных цитокинов [10].

Так, ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , продуцируемые активированными макрофагами и моноцитами, являются одними из ключевых игроков во врожденном иммунном ответе и поражают практически все клетки и органы, являясь при этом основным патогенным медиатором аутовоспалительных, аутоиммунных, инфекционных и дегенеративных заболеваний. Они играют важную роль в координации местного и системного воспаления, вызывая воспаление и индуцируя экспрессию других провоспалительных генов, таких как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и другие цитокины или хемокины. ИЛ-1 β является самым мощным известным эндогенным пирогеном и участвует в повреждении тканей и системных симптомах сепсиса и ряда воспалительных заболеваний. Поэтому ИЛ-1 является ранней мишенью в терапии целого ряда заболеваний [11].

ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. Индукторами синтеза ИЛ-6 служат ИЛ-1, ФНО- α , колониестимулирующие факторы, а ингибиторами его синтеза – ИЛ 4, 10, 13,

эндотоксины и ИФН- γ . ИЛ-6 имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток, участвуя в процессах их дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации. Он не только участвует в воспалительных и инфекционных реакциях, но и регулирует метаболические, регенеративные и нервные процессы. ИЛ-6 тесно связан с индукцией и поддержкой аутоиммунных процессов через модуляцию В-клеток и дифференцировку Th17-клеток. При классической передаче сигналов ИЛ-6 стимулирует клетки-мишени через связанный с мембраной рецептор ИЛ-6, который при связывании лиганда активирует белок сигнального рецептора gp130 [12].

ФНО- α (кахектин) является одним из ключевых цитокинов, который оказывает мощное провоспалительное действие и играет важную роль в патогенезе тканевого повреждения, обладая широким спектром биологического действия. Клетками-мишенями для ФНО- α являются макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, Т- и В-лимфоциты, опухолевые клетки, эндотелиальные клетки и т.д. [13].

Иммунная дисфункция и нарушения баланса цитокинов при хроническом простатите

Согласно современной точке зрения, вне зависимости от характера патологического фактора, запускающего воспалительный процесс инфекционной или неинфекционной природы в предстательной железе, важную роль в его запуске и поддержании играет каскад патологических иммунологических клеточных реакций, опосредованных цитокинами – ключевыми информационными молекулами иммунной системы, регулируемыми межклеточными взаимодействиями и определяющими стимуляцию или подавление роста клеток, их дифференцировку и функциональную активность [14–17].

С иммунологической точки зрения предстательная железа является иммунопривилегированным органом, поскольку несмотря на то, что в ней сравнительно слабо развита система афферентных лимфатических сосудов, а секрет предстательной железы обладает сравнительно невыраженными иммуносупрессивными свойствами, тем не менее железа способна к развитию активного иммунного ответа с вовлечением в патологический процесс различных цитокинов, что не только является триггером для персистенции в ней стойких очагов латентного воспаления, но и существенно повышает риски развития злокачественных опухолей предстательной железы (рис. 2) [18, 19].

Цитокины, являясь молекулами короткодистантного действия, при иммунном ответе или в начальной стадии воспаления практически не поступают в кровоток, вот почему в сыворотке крови их часто определяют в очень низких концентрациях [20, 21]. Напротив, в биологических жидкостях, в частности в моче или секрете предстательной железы, цитокины выявляют в повышенных концентрациях даже у относительно здоровых лиц, но их уровень, безусловно, еще больше

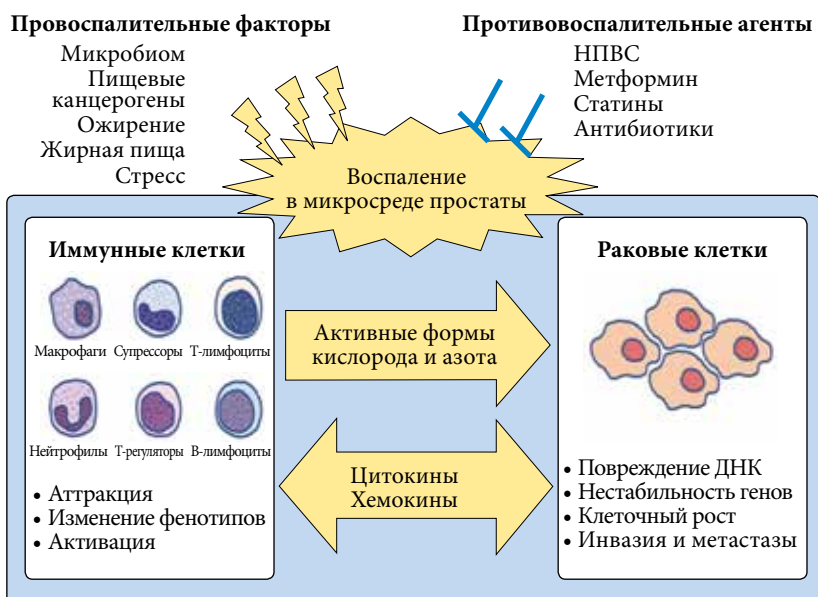


Рис. 2. Цитокин-опосредованные механизмы взаимосвязи хронического воспаления и канцерогенеза в предстательной железе (адаптировано из [19])

повышается при наличии в предстательной железе любого очага воспаления [22–25].

Роль дисбаланса цитокинов в патогенезе хронического простатита к настоящему времени убедительно продемонстрирована как в экспериментальных моделях заболевания [26–29], так и в многочисленных клинических исследованиях, которые показали, что любое воспаление в предстательной железе индуцирует выработку различных провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, вызывают экспрессию других активных молекул, прежде всего противовоспалительных цитокинов и хемокинов, привлекающих нейтрофилы в зону воспаления [30–35].

При этом в макрофагах одновременно индуцируется синтез NO-синтазы и ЦОГ-2, что приводит к активации патологического каскада арахидоновой кислоты, нарушениям обмена вегетативных медиаторов (биогенных аминов) и увеличению синтеза медиаторов воспаления (простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов) в ткани предстательной железы [36]. Снижающийся на этом фоне в простатическом секрете уровень противовоспалительных цитокинов и β -эндорфинов может объяснять, по данным ряда авторов, появление болевого синдрома у пациентов с хроническим простатитом [37, 38].

В ряде исследований показано, что более высокие средние уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-3) выявляются в семенной плазме больных хроническим простатитом по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин, а у пациентов с хроническим простатитом категорий IIIA и IV определялся более высокий уровень ИЛ-8 по сравнению со здоровыми добровольцами, но при этом не было выявлено прямой достоверной корреляции между его уровнем и лейкоцитозом простатического секрета [39–41].

R.V. Nadler и соавт. (2000) показали, что уровень ИЛ-1 и ФНО- α увеличен в секрете предстательной железы у 90% пациентов с хроническим простатитом категории IIIA и латентным простатитом категории IV, в то время как при хроническом простатите категории IIIB и в группе здоровых мужчин подобных изменений не выявлено, что, по мнению авторов, может иметь дифференциально-диагностическое значение для уточнения категории хронического простатита [41].

По данным Ю.А. Бобкова и соавт. (2000), у больных хроническим простатитом уровень ИЛ-8 в простатическом секрете или семенной жидкости достоверно выше, чем у здоровых мужчин, при этом его уровень в крови практически не изменяется, в связи с чем авторы рекомендуют использовать уровень ИЛ-8 в дериватах предстательной железы как более объективный маркер выраженности воспалительного процесса [42].

А.А. Тотолян и соавт. (2001) провели измерение уровнем ИЛ-8 в эякуляте, секрете предстательной железы и сыворотке крови 60 больных латентным хроническим простатитом, которые оказались достоверно выше, чем у здоровых мужчин, при этом повышенные уровни

ИЛ-8 в секрете предстательной железы и эякуляте коррелировали с другими маркерами воспаления, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о степени активности хронического простатита. Отсутствие связи между уровнем ИЛ-8 в эякуляте и секрете предстательной железы, а также большая дисперсия этого маркера позволяют использовать его как критерий для диагностики в сочетании с другими показателями местного иммунитета [43].

L.J. Miller и соавт. (2002) в своем исследовании продемонстрировали, что уровни ИФН- γ , ИЛ-2 и ИЛ-10 в спермоплазме пациентов с хроническим простатитом значительно выше нормы, а уровень ИЛ-10 достоверно коррелирует с показателями качества жизни и тяжестью симптоматики хронического простатита [44]. Они же установили, что уровень фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) в спермоплазме был прямо пропорционален тяжести болевого синдрома и уровню ИЛ-10, в то время как уровень ИЛ-6 был обратно пропорционален выраженности болевых симптомов по шкале рейтинга боли Макгилла. Авторы пришли к выводу, что NGF и цитокины, регулирующие воспаление, играют важную роль в патогенезе болевого синдрома при хроническом простатите [44].

Некоторые исследователи выявили высокие (по сравнению с группой контроля) уровни ИЛ-6 и (или) ИЛ-8 в секрете предстательной железы у 85,5% больных хроническим простатитом, в то время как повышенный лейкоцитоз секрета наблюдался только в 48% случаев, но при этом имелась корреляционная связь между уровнем данных цитокинов и выраженностью симптомов заболевания по шкале NIH-CPSI [46]. Кроме того, несмотря на повышенный уровень ИЛ-8 в спермоплазме больных хроническим простатитом по сравнению со здоровыми мужчинами и его достоверную корреляцию с выраженностью симптомов заболевания по шкале NIH-CPSI, его уровень в моче достоверного повышения не претерпевает, что позволяет некоторым авторам рекомендовать определение уровня ИЛ-8 в эякуляте как достоверный лабораторный маркер хронического простатита [46].

Напротив, другие исследователи, несмотря на установление более высоких уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 и более низких уровней ИЛ-2 и ИЛ-10 в секрете предстательной железы у больных хроническим простатитом в отличие от здоровых мужчин, никаких корреляций между категорией хронического простатита по классификации NIH-CPSI и уровнями цитокинов не выявили [47, 48]. Однако S.P. Li и соавт. (2006) описали достоверную корреляцию между уровнем ИЛ-8 в эякуляте и секрете предстательной железы и количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы у больных хроническим простатитом [49], а X.G. Ding и соавт. (2006) показали важную патогенетическую роль цитокинов ИФН- γ и TGF- β , уровни которых значительно повышаются в секрете предстательной железы при хроническом абактериальном простатите, и рекомендуют их определение в качестве объективного параметра заболевания [50].

В отечественной литературе А.В. Вирысов (2007) одним из первых в своей диссертационной работе показал, что такие цитокины, как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, не определяются в высоких концентрациях в сыворотке крови у больных хроническим бактериальным простатитом и хроническим абактериальным простатитом/синдромом хронической тазовой боли воспалительного характера [51]. Кроме того, ФНО- α также не выявлен в эякуляте больных, в то же время в эякуляте у этих групп больных повышены уровни ИЛ-6 и ИЛ-8, однако диагностически значимым является только ИЛ-6, повышение уровня которого выше 13 пкг/мл в эякуляте является показанием к назначению иммуноотропной терапии [51].

При исследовании эякулята у больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом Е.В. Репин (2009) выявил цитокиновый дисбаланс, проявляющийся относительным преобладанием противовоспалительных цитокинов над провоспалительными и снижением содержания секреторного IgA, поэтому при обследовании пациентов автор рекомендует выявлять иммунные нарушения в виде определения CD3⁺-, CD16⁺/CD56⁺-, CD95-субпопуляций лимфоцитов, С4-компонента комплемента, циркулирующих иммунных комплексов в крови и цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-3 в эякуляте [52].

По данным Р.А. Садретдинова и соавт. (2015), уровень ИЛ-8 в эякуляте соматически здоровых мужчин оказался достоверно ниже, чем у больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом, но при бактериальной форме заболевания содержание ИЛ-8 оказалось в 2,5 раза выше, чем при абактериальном простатите, при котором уровень ИЛ-8 в крови в период ремиссии снижался, оставаясь при этом статистически значимо выше показателей не только в группе соматически здоровых лиц, но и в группе больных бактериальным простатитом после лечения. Авторы предлагают определение ИЛ-8 в эякуляте как индикатора активности воспалительного процесса в предстательной железе [53].

И.С. Шорманов и соавт. (2017, 2018) в параллельных клинико-экспериментальных исследованиях (90 мужчин с хроническим простатитом категории IIIВ и 50 беспородных половозрелых здоровых самцов белых крыс с экспериментальной моделью хронического абактериального простатита) установили, что существенные и в целом однонаправленные нарушения цитокинового обмена при хроническом простатите категории IIIВ выявлялись и в клинической, и в экспериментальной группах как в системном кровотоке, так и в предстательной железе. Степень нарушений на органном уровне оказалась достоверно более выраженной ($p < 0,05$). Было показано, что при данной форме заболевания в секрете и гомогенатах предстательной железы на фоне повышения концентрации провоспалительного ИЛ-8 развивался дефицит противовоспалительного ИЛ-10, уровень которого находился в достоверной обратной связи с индексом боли по шкале NIH-CPSI-QL, в связи с чем низкий уровень ИЛ-10 в секрете

предстательной железы может рассматриваться как неблагоприятный серологический предиктор и маркер более выраженной боли при хроническом простатите категории IIIВ [54–56].

Целью исследования Т.Р. Huang и соавт. (2018) было изучение дифференциальной экспрессии 40 медиаторов воспаления у 80 пациентов с хроническим простатитом, в том числе у 40 пациентов с простатитом категории IIIА и 40 пациентов с простатитом категории IIIВ, группу контроля составили 20 здоровых мужчин. Исследование показало, что экспрессия ИЛ-8 и ИЛ-1 была заметно выше в группах больных категории IIIА и IIIВ, чем в контрольной группе. Экспрессия ИЛ-8 и ИЛ-1 в группе IIIА была выше, чем в группе IIIВ. Экспрессия ИЛ-8 и ИЛ-1 отрицательно коррелировала с показателями по шкале МИЭФ-5 как у пациентов IIIА, так и у пациентов IIIВ, поэтому уровни ИЛ-8 и ИЛ-1 являются возможными индикаторами для клинической диагностики хронического простатита и оценки эректильной функции у пациентов [57].

Во многих современных исследованиях показано, что дисфункция Т-регуляторных (Т-reg) и Т-хелперных-17 (Th-17) клеток, аномальная регуляция Т-хелперных-1 (Th-1) и Т-хелперных-2 (Th-2) клеток, макрофагов и связанных с ними цитокинов может выступать в качестве ключевых активаторов хронического простатита и рака предстательной железы [58–62].

Согласно результатам недавнего метаанализа, основанного на поиске в базах PubMed, Web of Science, Cochrane library и EMBASE до 10 апреля 2020 г. и включившего в себя 24 клинических рандомизированных и 10 экспериментальных исследований, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 были теми основными четырьмя иммунными медиаторами, уровень которых повышался в большинстве образцов, полученных от пациентов с хроническим простатитом и в его лабораторных моделях. Скорректированный анализ показал, что предвзятости публикаций не существовало, а анализ чувствительности показал, что результаты были стабильными. Согласно выводу авторов метаанализа, иммунные цитокин-опосредованные реакции играют важную роль в патогенезе хронического простатита, способствуя персистенции внутрипростатического воспаления [63].

Более того, L. Chen и соавт. (2021) сообщают о том, что, с одной стороны, иммунные медиаторы, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α и иммуноглобулины, существенно повышаются в секрете предстательной железы и семенной жидкости мужчин с хроническим простатитом, а с другой – уровень Т-клеток памяти (Th-1, Th-17, Th-22) одновременно увеличивается в периферической крови этих пациентов, у которых также выявляются специфические к антигенам предстательной железы аутореактивные Т-клетки. Эти находки, по мнению авторов, позволяют с высоким уровнем достоверности предполагать аутоиммунный характер патогенеза хронического простатита [64].

Патогенетическое обоснование локальной цитокинотерапии в комплексном лечении хронического простатита

Сложности лечения хронического простатита в настоящее время хорошо известны [65]. Так, наиболее изученные фармакологические методы лечения заболевания сегодня включают антибиотики, α -1-адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные и иммуномодулирующие средства, фитотерапию, ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа, гормональные препараты, нейромодулирующие средства и антидепрессанты. Наиболее изученные немедикаментозные методы лечения включают физиотерапию тазового дна, разблокировку миофасциальной триггерной точки, иглоукалывание и электроакупунктуру, психологическую поддержку и биологическую обратную связь, а также электрокорпоральную ударно-волновую терапию и местную термотерапию [66].

Во всеобъемлющем обзоре 28 опубликованных рандомизированных клинических исследований с 1998 по 2014 г. G. Magistro и соавт. (2016) обобщили результаты исследований с антибиотиками, α -блокаторами, противовоспалительными и иммуномодулирующими веществами, гормонами, фитотерапевтическими средствами, нейромодуляторами и физическим лечением и пришли к выводу, что ни один из эффективных монотерапевтических вариантов не был полезен для всех пациентов с хроническим простатитом [67].

Сегодня приходится констатировать ограниченные возможности антимикробной химиотерапии хронических инфекционных простатитов в силу продолжающегося мирового роста антибиотикорезистентности большинства патогенов человека, и особую тревогу вызывает быстрое глобальное распространение бактерий с множественной и пан-устойчивостью (также известных как «супербактерии»), вызывающих инфекции, которые не поддаются лечению существующими противомикробными препаратами, такими как антибиотики [68]. Другим аспектом проблемы лечения инфекционно-воспалительных заболеваний предстательной железы является тот факт, что после эрадикации возбудителя из ткани органа в нем остаются персистировать анатомические повреждения и функциональные дефициты, которые антибиотики не способны ликвидировать в принципе в силу отсутствия у них соответствующих механизмов действия.

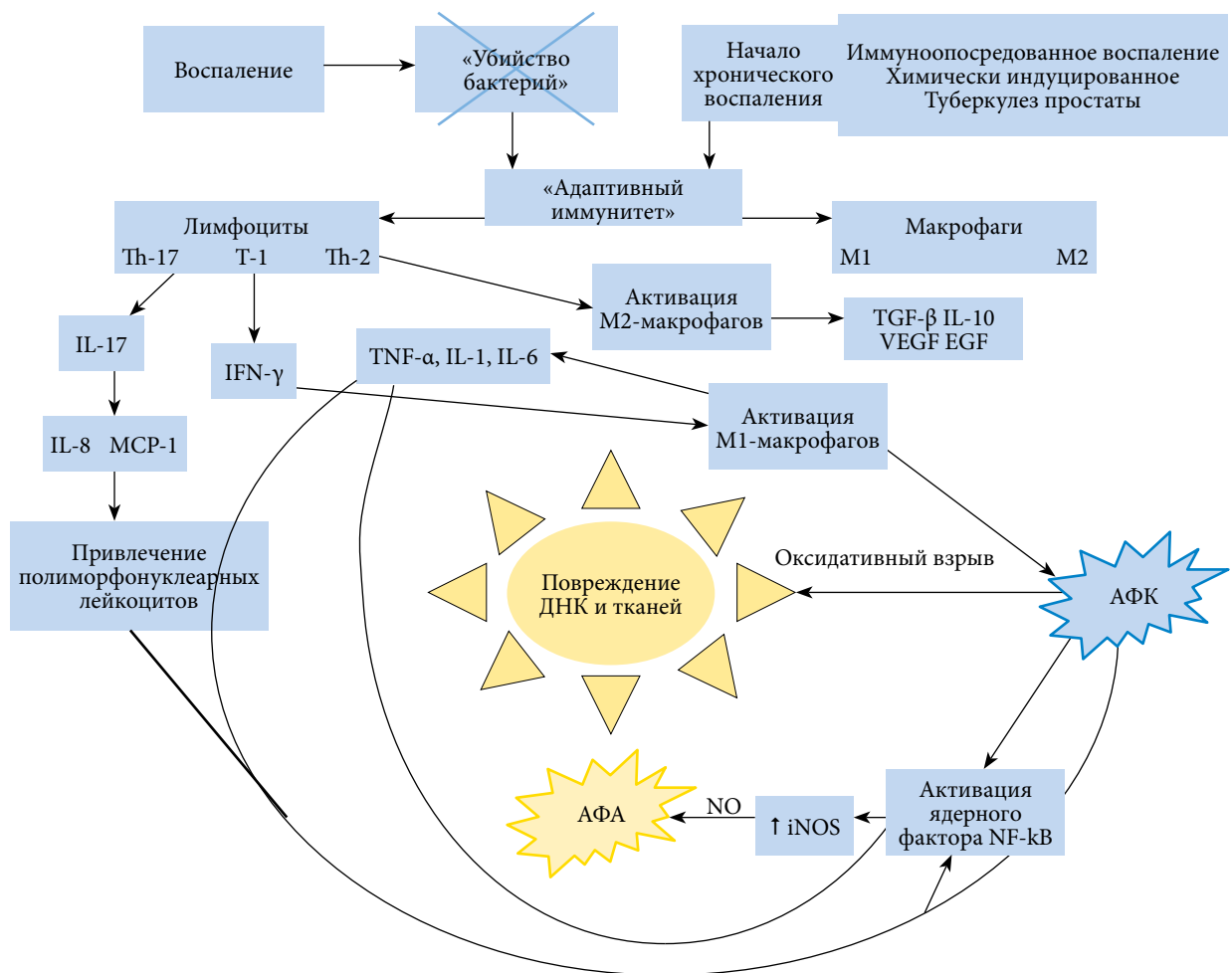
В то же время задача лечения хронического простатита состоит не только в эрадикации патогенов из ткани предстательной железы, но и в предотвращении поствоспалительного фиброза и склероза ее тканей, которые приводят к нарушениям репарации, заживления и функциональным дефицитам в органе. При этом в процессе развития фиброза и склероза после перенесенной атаки инфекционного воспаления ткани предстательной железы испытывают дальнейшее патологическое ремоделирование и функциональную перестройку, что, в свою очередь,

приводит к стойкой утрате функций органа, персистенции и прогрессированию в нем хронического воспаления, стойкой хронизации очагов инфекции с образованием биопленок и зачастую созданию условий для перерождения (метаплазия, дисплазия) и малигнизации клеток (рак) [70]. Поэтому наряду с активной и целенаправленной борьбой с инфекцией в предстательной железе крайне важно, чтобы в процессе лечения создавались условия для правильной модуляции процессов заживления и восстановления поврежденных тканей с первоначальной структурой и функцией [71].

Однако после микробиологической эрадикации возбудителя из простатического секрета после курса антибактериального лечения воспаление в предстательной железе продолжает персистировать, но уже приобретает характер неинфекционного (асептического, или цитокинового), что сопровождается выработкой высоких количеств провоспалительных цитокинов и гиперпродукцией активных форм кислорода с последующей активацией ядерного белка NF- κ B и экспрессией генов, кодирующих фактор роста фибробластов (FGF), TGF- β , ИФН- γ , iNOS, что приводит к дополнительному повреждению клеток и тканей предстательной железы. Так возникают новые клеточно-тканевые альтерации по причине индуцирования и прогрессирования в простате на фоне воспаления свободнорадикальных реакций и хронического субклинического воспаления, опосредованного цитокинами, которые чаще всего остаются за кадром стандартной диагностики и лечения различных форм хронического простатита и во многом обуславливают неэффективность проводимой традиционной комплексной фармакотерапии [72] (рис. 3). Поэтому в настоящее время следует пытаться максимально оптимизировать терапию хронического простатита с целью повышения ее эффективности, и сегодня имеются все предпосылки для более широкого клинического применения регуляторов цитокинового обмена (цитокиновой терапии), основой которых стали картирование их генов, фармакологический синтез, определение клеток-продуцентов и клеток-мишеней, установление их критической роли в физиологических и патофизиологических процессах организма.

В современной клинике цитокины чаще всего используются с диагностической целью и в комплексной терапии и профилактике многих заболеваний человека (цитокинотерапия и цитокинопрофилактика) [73].

В настоящее время в нашей стране цитокинотерапия находит все более широкое применение во многих областях клинической медицины: онкологии, хирургии, гинекологии, урологии, эндокринологии, педиатрии, ревматологии, инфектологии, фтизиатрии, пульмонологии, неврологии, офтальмологии, оториноларингологии и многих других, в том числе с целью иммуностимуляции, которая необходима при многих заболеваниях, особенно протекающих с развитием вторичного иммунодефицита [74–77].



Примечание. IL-1 – интерлейкин-1; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; IL-10 – интерлейкин-10; IL-17 – интерлейкин-17; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; IFN- γ – интерферон- γ ; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; TGF- β – трансформирующий фактор роста β ; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; EGF – эпидермальный фактор роста; iNOS – индуцибельная NO-синтаза; АФК – активные формы кислорода; АФА – активные формы азота.

Рис. 3. Остаточные (резидуальные) цитокиновые нарушения в предстательной железе после микробиологической эрадикации возбудителя при ее воспалительных заболеваниях (адаптировано из [72])

Одной из потенциально наиболее эффективных и перспективных опций современной цитокиноterapiи является применение особого класса природных цитокинов – антимикробных пептидов (АМП), которые в последние годы вызывают повышенный интерес ученых, врачей и фармацевтических компаний благодаря их высокому терапевтическому потенциалу. Это низкомолекулярные белки с широким спектром антимикробной и иммуномодулирующей активности в отношении инфекционных бактерий (грамположительных и грамотрицательных), вирусов и грибов. Неспособность микроорганизмов выработать устойчивость к большинству АМП сделала их эффективным продуктом, который может значительно повлиять на новую эру противомикробных препаратов. В дополнение к этому АМП также демонстрируют повышенную эффективность, высокую специфичность, снижение лекарственного взаимодействия, низкую

токсичность, биологическое разнообразие и прямые выраженные эффекты. Более 60 АМП уже поступили на фармацевтический рынок, и несколько сотен новых терапевтических АМП находятся в стадии доклинической и клинической разработки [78–80]. В отличие от классических антибиотиков, которые обычно действуют путем ингибирования синтеза клеточной стенки или синтеза ДНК, РНК и белков, большинство АМП проникаемы для микробных мембран, влияя на трансмембранный потенциал и приводя к гибели клеток различными механизмами [81, 82] (рис. 4). АМП уменьшают прикрепление бактериальных клеток к субстрату, разрушают архитектуру биопленки и способны действовать на всех этапах жизнедеятельности биопленки, нарушают секрецию и/или взаимодействие между внеклеточными полимерами в матриксе, нейтрализуют токсины бактерий и биопленки, а также обладают синергизмом с классическими

антибиотиками [80, 81]. В многочисленных исследованиях также показано, что комбинированное применение антибиотиков/противовирусных препаратов и АМП увеличивает эффективность любой антибактериальной/противовирусной терапии, более того, экзогенная цитокинотерапия способствует увеличению выработки собственных АМП в организме [83–85].

Таким образом, АМП являются первичным эффектором врожденной иммунной системы и выполняют роль естественных (природных) антибиотиков. Они представляют собой небольшие катионные молекулы, которые синтезируются фагоцитами и эпителиальными клетками либо конститутивно, то есть постоянно, либо индуцибельно под действием определенных патогенов [85]. Поскольку патогенные бактерии подвержены действию эндогенных АМП, в последнее время АМП стали рассматривать как один из возможных терапевтических агентов против микроорганизмов.

У АМП есть несколько отличительных свойств и уникальных механизмов действия на бактерии, которые создают им преимущество перед существующими антибактериальными препаратами [86]:

- АМП демонстрируют свою активность при низких (микромольных) концентрациях;
- микробиологическая устойчивость к АМП ограничена, так как микробы не могут существенно изменить мишени клеточной стенки или изменить состав клеточной стенки;
- АМП легче проникают сквозь микробные мембраны;
- АМП демонстрируют синергизм с обычными антибиотиками и могут быть спроектированы для усиления их эффекта.

Одним из наиболее изученных и эффективных препаратов АМП для проведения локальной цитокинотерапии в нашей стране является отечественный препарат Суперлимф®, который содержит в своем составе АМП (цитокины) класса протегринов, считающиеся одними из наиболее мощных АМП. Препарат был разработан на кафедре иммунологии РГМУ в 2001 г., а изучение механизмов его действия и клинической эффективности проводится вот уже более 20 лет, в том числе и в настоящее время. Сначала был выведен на рынок препарат Суперлимф® в виде лиофилизата, который длительное время успешно и эффективно применяли для лечения любых видов раневых поверхностей (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для местного применения (ампулы) 0,1 мг). В 2004 г. была представлена новая форма препарата Суперлимф® в виде суппозиторий [87].

По составу Суперлимф® представляет собой естественный комплекс природных АМП (цитокинов) – универсальных стимуляторов иммунной системы с активностью фактора, угнетающего миграцию макрофагов, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, трансформирующего фактора роста, секретлируемых лейкоцитами периферической крови свиньи [87].

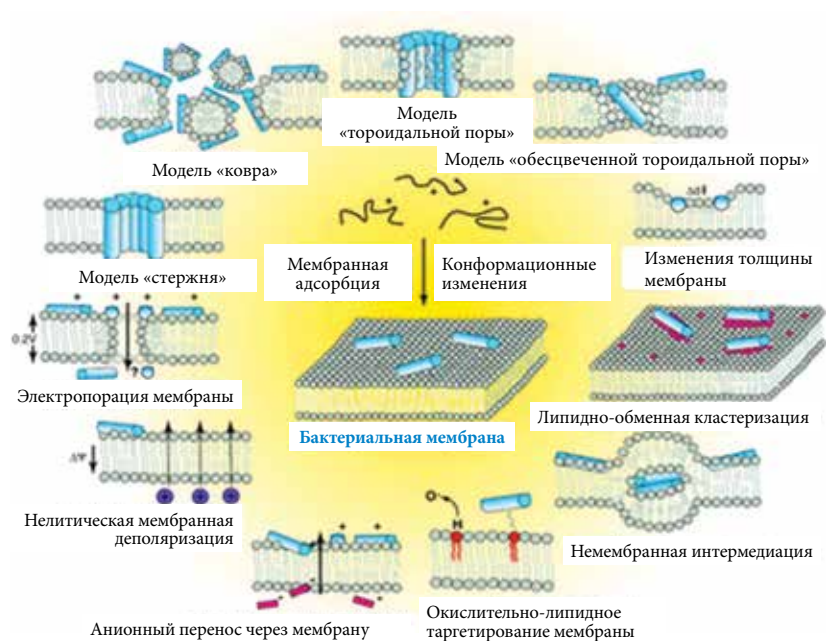


Рис. 4. Известные модели механизма действия антимикробных пептидов (адаптировано из [81, 82]).

Как и все АМП, Суперлимф® обладает выраженным противовирусным и противомикробным действием (угнетает рост *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, его субстанция эффективнее пеницилина и оказывает прямое бактерицидное действие на резистентный к эритромицину штамм *Streptococcus pyogenes*). Препарат стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов) и фагоцитоз, регулирует синтез цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных инфектантов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров. Установлена антикандиозная активность комплекса Суперлимф® в отношении музейных штаммов и клинических изолятов *Candida albicans* и его способность усиливать экспрессию вирусной тимидинкиназы, что приводит к более эффективному лечению ацикловиrom и его аналогами уже в первые 24 часа. Кроме того, Суперлимф® обладает выраженной антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов, что крайне важно для полноценного восстановления (саногенеза) структуры и функций поврежденных в результате воспаления клеток и тканей [89–91].

В отечественной литературе имеются убедительные данные о высокой эффективности препарата Суперлимф® при лечении хронического рецидивирующего цистита у женщин, в том числе ассоциированного с урогенитальными инфекциями и гинекологическими заболеваниями [92–94], что позволило ввести препарат в алгоритм лечения и профилактики

хронического цистита у женщин, который используют в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова [95]. Однако применительно к лечению хронического простатита данный препарат упоминается незаслуженно редко, что, очевидно, связано с плохой информированностью урологов о нем.

Вместе с тем, согласно результатам одного из первых российских исследований эффективности комплекса Суперлимф® при воспалительных заболеваниях предстательной железы, лечение больных хроническим бактериальным простатитом фторхинолонами третьего поколения совместно с препаратом Суперлимф® (ректальные свечи по 25 ЕД курсом 10 дней) позволяет сократить сроки терапии до двух недель, а также существенно изменить уровень провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в эякуляте. Применение антибиотиков совместно с препаратом Суперлимф® позволяет сократить сроки лечения больных хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли воспалительного характера с наличием внутриклеточной инфекции до 10 дней, однако с незначительным изменением уровня провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в эякуляте. Применение препарата Суперлимф® у больных хроническим абактериальным простатитом/синдромом хронической тазовой боли воспалительного характера эффективно в 72% случаев, помимо этого, данное лечение позволяет существенно изменить уровень провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в эякуляте [51].

В последние годы стала активно развиваться не только цитокиновая концепция патогенеза хронического простатита, но и концепция хронического простатита, ассоциированного с мужским бесплодием, поскольку патогенетическая связь между данными заболеваниями давно и хорошо известна, но лечение их до сих пор представляет сложную клиническую проблему, в том числе по причине явной недооценки роли цитокинов в регуляции сперматогенеза у мужчин со стороны урологов [96].

В настоящее время убедительно показано, что снижение концентрации противовоспалительных цитокинов в спермоплазме оказывает негативное влияние на качество эякулята. Так, ИЛ-6 и ИЛ-8 влияют на подвижность сперматозоидов, однако не воздействуют на количество живых клеток в эякуляте. Высокий уровень концентрации ИЛ-10 обнаружили только в эякулятах с повышенными показателями концентрации и подвижности сперматозоидов [97]. Эти наблюдения подтверждают результаты исследователей, которые определили коррелятивную связь между уровнем концентрации ИЛ-10 и подвижностью сперматозоидов. Уровни ФНО-α и ИЛ-6 повышены, а уровень вазоэпителиального фактора роста VEGF снижен в семенной плазме мужчин с ожирением, что может повлиять на качество спермы [98].

В этой связи новое исследование Р.И. Овчинникова и соавт. (2022) является весьма показательным и убедительным [99]. Авторы представили результаты клинического исследования 125 мужчин с хроническим простатитом и бесплодием, рандомизированных на две группы: пациенты первой группы получали стандартную стимуляцию сперматогенеза (ССС) в сочетании с цитокинотерапией Суперлимф® 25 ЕД по одной ректальной свече на ночь 20 дней на 1–3-й и на 6–8-й неделях лечения в течение двух месяцев (всего 40 свечей); пациенты второй группы получали только СССР (Триовит, Трентал, Мексидол, Витапрост) в течение двух-трех месяцев. На фоне лечения в первой группе отмечалось преимущественное увеличение активности противовоспалительных цитокинов (ИЛ 4, 10, 13, 17), снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-12) в семенной плазме, а во второй – достоверное снижение как провоспалительных (ИЛ 2, 6, 8), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) в семенной плазме. По мнению авторов, вышеописанная комбинация препаратов позволяет быстрее купировать воспаление, восстановить дисбаланс между свободными радикалами и антиоксидантной емкостью эякулята, что, в свою очередь, способствует быстрому восстановлению моторики и устранению дефектов ДНК сперматозоидов. Цитокинотерапия препаратом Суперлимф® приводила к более выраженному положительному влиянию на факторы воспалительного процесса в отличие от пациентов группы контроля, где наблюдалось снижение уровня основных ИЛ [99].

Заключение

В настоящее время мультифакторный патогенез хронического простатита, несмотря на более чем 200-летнюю научную историю изучения заболевания, продолжает активно изучаться. В связи с открытием универсальных механизмов клеточной физиологии и клеточных повреждений с позиций фундаментальной концепции нейроиммуноэндокринологии становится ясно, что патологические реакции, протекающие в ткани предстательной железы при ее воспалении, ничем не отличаются от таковых в любом другом органе, поэтому специалистам в этой области медицины необходимо расширять свои представления о патогенезе хронического простатита, исходя именно из этих позиций. В этой связи роль иммунной системы и ее соответствующих сигнальных молекул (цитокинов) с точки зрения концепции нейроиммуноэндокринологии в патогенезе хронического простатита представляется одной из самых критических, а потому чрезвычайно важных для практической урологии. Новым трендом современной фармакотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний является цитокинотерапия, основанная на применении природных цитокинов класса АМП, которые не только обладают собственно противомикробным эффектом, но и являются многофункциональными факторами иммунной защиты.

Их универсальные механизмы действия в отношении различных возбудителей, способность модулировать иммунный ответ, а также неспособность микроорганизмов формировать факторы резистентности по отношению к АМП создают перспективу использования препаратов на основе АМП в качестве альтернативы антибактериальным препаратам для лечения хронического простатита. В российской урологической практике уже долгие годы доступен уникальный препарат Суперлимф® на основе АМП для проведения локальной цитокинотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта, включая хронический простатит. Суперлимф® за все время клинического применения

доказал свою высокую эффективность в отношении хронического субклинического цитокин-опосредованного воспаления как неизменного и ключевого механизма патогенеза хронического простатита, что, безусловно, позволяет рекомендовать его включение в схемы комплексной фармакотерапии хронического простатита для повышения ее эффективности и улучшения качества жизни мужчин с данной патологией, имеющей большое медико-социальное значение. ☀

Информация о финансовой поддержке

Статья опубликована при поддержке компании «Центр Иммунотерапии «Иммунохелп».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Azad N., Agrawal L., Emanuele M.A., et al. Neuroimmunoendocrinology. Am. J. Reprod. Immunol. 1991; 26 (4): 160–172.
2. Ziemssen T., Kern S. Psychoneuroimmunology – cross-talk between the immune and nervous systems. J. Neurol. 2007; 254 (Suppl. 2): 8–11.
3. Ponce-Regalado M.D., Pérez-Sánchez G., Rojas-Espinosa O., et al. NeuroImmunoEndocrinology: a brief historic narrative. J. Leukoc. Biol. 2022. Online ahead of print.
4. Куценко И.И., Боровиков И.О., Кравцова Е.И. Цитокинотерапия в гинекологии. Клинический опыт. Краснодар: Издательство ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», 2020.
5. Zaslona Z., O'Neill L.A.J. Cytokine-like roles for metabolites in immunity. Mol. Cell. 2020; 78 (5): 814–823.
6. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении. Иммунология. 1995; 4: 34–39.
7. Леднева А.В., Стяжкина С.Н., Черненко М.Л. и др. Цитокинотерапия в клинической практике. Современные проблемы науки и образования. 2011; 6: 35–39. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5267> (дата обращения: 19.05.2022).
8. Fülöp T., Larbi A., Witkowski J.M. Human inflammaging. Gerontology. 2019; 65 (5): 495–504.
9. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Патопфизиология воспалительного процесса: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2014.
10. Войнов В.А. Атлас по патопфизиологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2007; 256.
11. Akdis M., Burgler S., Cramer R., et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127 (3): 701–721.
12. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2018; 10 (2): a028415.
13. Esposito E., Cuzzocrea S. TNF-alpha as a therapeutic target in inflammatory diseases, ischemia-reperfusion injury and trauma. Curr. Med. Chem. 2009; 16 (24): 3152–3167.
14. Дорофеев С.Д., Кудрявцев Ю.В., Кудрявцева Л.В. Иммуногистохимические аспекты хронического абактериального простатита. Эффективная фармакотерапия. 2014; 2: 26–38.
15. Шорманов И.С., Можаяев И.И., Соколова Х.А., Соловьев А.С. Роль стресс-индуцированного хронического субклинического воспаления в патогенезе синдрома хронической тазовой боли ПИВ у мужчин. Урология. 2017; 6: 131–137.
16. Разумов С.В., Медведев А.А., Чирун Н.В. и др. Роль цитокинов в диагностике хронического простатита. Урология. 2003; 6: 25–28.
17. Jang T.L., Schaeffer A.J. The role of cytokines in prostatitis. World J. Urol. 2003; 21 (2): 95–99.
18. He Q.X., Li X.D. Chronic prostatitis and cytokines. Zhonghua Nan Ke Xue. 2011; 17 (10): 939–942.
19. Hatano K., Fujita K., Nonomura N. application of anti-inflammatory agents in prostate cancer. J. Clin. Med. 2020; 9 (8): 2680.
20. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных клеток в реакции воспаления и иммунитета. Иммунология. 1995; 3: 30–44.
21. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов. Методические рекомендации. М.: Янус-К, 1999.
22. Yao C., Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. Br J Pharmacol. 2019; 176 (3): 337–354.
23. Batstone G.R., Doble A. Chronic prostatitis. Curr Opin Urol. 2003; 13(1): 23–29.
24. Thomas L.J., Anthony J.S. The role of cytokines in prostatitis. World J. Urol. 2003; 21 (2): 95–99.
25. Цветков И.С., Макарова О.В., Мхитаров В.А. Иммуноморфологические особенности хронического экспериментального аутоиммунного простатита при гиперандрогенемии. Медицинская иммунология. 2011; 13 (4–5): 341–342.

26. Цветков И.С., Макарова О.В., Мхитаров В.А. Иммуноморфологическая характеристика хронического экспериментального аутоиммунного простатита при гиперандрогенемии. *Морфологические ведомости*. 2012; 4: 56–64.
27. Haverkamp J.M., Charbonneau B., Crist S.A. et al. An inducible model of abacterial prostatitis induces antigen specific inflammatory and proliferative changes in the murine prostate. *Prostate*. 2011; 71 (11): 1139–1150.
28. Chen L., Xia W.P., Zhou Z.H. Morphological and proinflammatory expression of the experimental autoimmune prostatitis in the rat model. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2007; 13 (5): 444–448.
29. Бухарин О.В., Кузьмин М.Д., Перунова Н.Б. и др. Характеристика микробиоты и цитокинового профиля спермоплазмы у больных хроническим бактериальным простатитом. *Урология*. 2020; 5: 67–72.
30. Конопля А.И., Теодорович О.В., Шатохин М.Н. и др. Хронический простатит, аденома предстательной железы и иммунитет: нарушения и коррекция. *Урология*. 2013; 4: 99–103.
31. Шатохин М.Н., Теодорович О.В., Конопля А.И. Иммунометаболические нарушения при хроническом бактериальном простатите и их коррекция. *Урология*. 2011; 5: 39–42.
32. Bostwick D.G., De la Roza G., Dundore P., et al. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate. *Prostate*. 2003; 55 (3): 187–193.
33. Hua V.N., Schaeffer A.J. Acute and chronic prostatitis. *Med. Clin. North. Am.* 2004; 88 (2): 483–494.
34. Moon T.D. Immunology of chronic prostatitis: etiological and therapeutic considerations. *Curr. Opin. Urol.* 1998; 8 (1): 39–43.
35. Penna G., Mondaini N., Amuchastegui S. et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin-8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 2007; 51 (2): 524–533.
36. Shahed A.R., Shoskes D.A. Correlation of [beta]-endorphin and prostaglandin E2 levels in prostate of patients with chronic prostatitis with diagnosis and treatment response. *J. Urol.* 2001; 166 (5): 1738–1741.
37. Shoskes D.A., Albakri Q., Thomas K., Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. *J. Urol.* 2002; 168 (1): 331–335.
38. Alexander R.B., Ponniah S., Hasday J., Rebel J.R. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 1998; 52 (5): 744–749.
39. Pontary M.A. Inflammation and anti-inflammatory therapy in chronic prostatitis. *Urology*. 2002; 60 (6): 29–33.
40. Hochreiter W.W., Nadler R.B., Koch A.E., et al. Evaluation of the cytokines: interleukin-8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of infection in prostatic secretions. *Urology*. 2000; 56 (6): 1025–1029.
41. Nadler R.B., Koch A.E., Calhoun E.A., et al. IL-1 [beta] and TNF-[alpha] in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J. Urol.* 2000; 164 (1): 214–218.
42. Бобков Ю.А., Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г. и др. Информативность показателя местного иммунитета при хроническом простатите. *Медицинская иммунология*. 2000; 2 (4): 401–408.
43. Тоголян А.А., Аль-Шукри С.Х., Козлов В.В. Диагностическая значимость определения интерлейкина-8 при хроническом простатите. *Урология*. 2001; 6: 6–8.
44. Miller L.J., Fisher K.A., Goralnick S.J., et al. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J. Urol.* 2002; 167 (2 Pt. 1): 753–756.
45. Paulis G., Conti E., Voliani S., et al. Evaluation of the cytokines in genital secretions of patients with chronic prostatitis. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2003; 75 (4): 179–186.
46. Khadra A., Fletcher P., Luzzi G. Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis. *BJU Int.* 2006; 97(5): 1043–6.
47. Duan Z.G., Yang W.M. Analysis of cytokines (IL-2, IL-8, IL-10) in the expressed prostatic secretions of chronic prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2005; 11 (3): 201–203.
48. Kramer G., Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr. Opin. Urol.* 2006; 16 (1): 25–29.
49. Li S.P., Meng S.Y., Li R. Clinical evaluation of four cytokines in serum and prostatic fluid in chronic abacterial prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2006; 12 (1): 25–27.
50. Ding X.G., Li S.W., Zheng X.M., et al. IFN-gamma and TGF-beta1, levels in the expressed prostatic secretions of patients with chronic abacterial prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2006; 12 (11): 982–984.
51. Вириясов А.В. Роль комплекса цитокинов (Суперлимф) в лечении больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
52. Репин Е.В. Клинико-патофизиологический анализ иммунных нарушений у больных хроническим простатитом: дисс. ... канд. мед. наук. Омск, 2009.
53. Садретдинов Р.А., Полуниин А.А., Асфандияров Ф.Р. Анализ уровня интерлейкина-8 при хроническом простатите. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015; 3: 69–70.
54. Шорманов И.С., Можаяев И.И., Тюзиков И.А. Клинико-экспериментальные параллели цитокин-опосредованных воспалительных реакций при синдроме хронической тазовой боли III категории у мужчин. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 2: 16–24

55. Шорманов И.С., Можаяев И.И., Соколова Х.А. Цитокиновый и оксидативный статус у мужчин с синдромом хронической тазовой боли (категория IIIВ). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017; 3 (43): 73–86.
56. Шорманов И.С., Можаяев И.И., Соколова Х.А. и др. Взаимодействие системных и локальных нарушений гомеостаза при хроническом абактериальном простатите III–В категории (экспериментальное исследование). Экспериментальная и клиническая урология. 2018; 1: 20–27.
57. Huang T.R., Li W., Peng B. Correlation of inflammatory mediators in prostatic secretion with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Andrologia*. 2018; 50 (2).
58. Liu Y., Mikrani R., Xie D., et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostate cancer: study of immune cells and cytokines. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2020; 34 (2): 160–172.
59. Ho D.R., Chang P.J., Lin W.Y., et al. Beneficial effects of inflammatory cytokine-targeting aptamers in an animal model of chronic prostatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (11): 3953.
60. Shoskes D.A., Keslar K.S., Gotwald P., et al. Neuroinflammatory gene expression in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome patients: insights into etiology and phenotype biology. *Transl. Androl. Urol.* 2021; 10 (8): 3340–3347.
61. Vykhoanets E.V., Resnick M.I., Marengo S.R. The healthy rat prostate contains high levels of natural killer-like cells and unique subsets of CD4+ helper-inducer T cells: implications for prostatitis. *J. Urol.* 2005; 173 (3): 1004–1010.
62. Motrich R.D., Bresler M.L., Molina R.I., et al. Patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome show T helper type 1 (Th1) and Th17 self-reactive immune responses specific to prostate and seminal antigens and diminished semen quality. *BJU Int.* 2020; 126 (3): 379–387.
63. Chen L., Bian Z., Chen J., et al. Immunological alterations in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and experimental autoimmune prostatitis model: a systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2021; 141: 155440.
64. Chen L., Zhang M., Liang C. chronic prostatitis and pelvic pain syndrome: another autoimmune disease? *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2021; 69 (1): 24.
65. Тюзиков И.А., Греков Е.А. Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ): современные тренды и перспективы лечения с позиций доказательной медицины. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022; 15 (1): 90–100.
66. Pena V.N., Engel N., Gabrielson A.T., et al. Diagnostic and management strategies for patients with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Drugs Aging*. 2021; 38 (10): 845–886.
67. Magistro G., Wagenlehner F.M., Grabe M., et al. Contemporary management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur. Urol.* 2016; 69 (2): 286–297.
68. Morrison L., Zembower T.R. Antimicrobial resistance. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2020; 30 (4): 619–635.
69. Eremichev R., Kulebyakina M., Alexandrushkina N., et al. Scar-free healing of endometrium: tissue-specific program of stromal cells and its induction by soluble factors produced after damage. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 616893.
70. Осолок Л.Н., Порядин Г.В. Основные механизмы повреждения клеток: учебное пособие. М., 2016.
71. Paulis G. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in prostatitis: the possible role of antioxidant therapy. *Res. Rep. Urol.* 2018; 10: 75–87.
72. Основы клинической цитокинотерапии: учебное пособие / под ред. В.А. Ситникова, С.Н. Стяжкиной. Ижевск, 1998. 68 с.
73. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанкина Л.В. и др. От аутолимфокинотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов – Суперлимфу. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2001; 6: 28–33.
74. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Петрова И.С. Эффективность комплекса противомикробных пептидов в терапии рецидивирующих воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта, обусловленных сочетанной инфекцией. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018; 17 (3): 70–79.
75. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н. Пути повышения эффективности терапии наиболее распространенных инфекций урогенитального тракта. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016; 15 (3): 38–42.
76. Юдина С.М. Цитокинотерапия в клинической практике. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2005; 1: 57–61.
77. Voparai J.K., Sharma P.K. Mini review on antimicrobial peptides, sources, mechanism and recent applications. *Protein Pept. Lett.* 2020; 27 (1): 4–16.
78. Fry D.E. Antimicrobial peptides. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2018; 19 (8): 804–811.
79. Lazzaro V.P., Zasloff M., Rolff J. Antimicrobial peptides: application informed by evolution. *Science*. 2020; 368 (6490): eaau5480.
80. Galdiero E., Lombardi L., Falanga A., et al. Biofilms: novel strategies based on antimicrobial peptides. *Pharmaceutics*. 2019; 11 (7): 322.
81. Nigare R., Straus S.K. Mechanisms of action for antimicrobial peptides with antibacterial and antibiofilm functions. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 2866.
82. Schneider J.J., Unholzer A., Schaller M. et al. Human defensins. *J. Mol. Med.* 2005; 83 (8): 587–595.
83. Ramasundara M., Leach S.T., Lemberg D.A., Day A.S. Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24 (2): 202–208.

84. Teclé T., Tripathi S., Hartshorn K.L. Review: defensins and cathelicidins in lung immunity. *Innate Immun.* 2010; 16: 151–159.
85. Rathinakumar R., Walkenhorst W.F., Wimley W.C. Broad-spectrum antimicrobial peptides by rational combinatorial design and high-throughput screening: the importance of interfacial activity. *J. Am. Chem. Soc.* 2009; 131 (22): 7609–7617.
86. Захарова И.Н., Османов И.М., Климов Л.Я. и др. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей. *Медицинский совет.* 2019; 2: 143–150.
87. Суперлимф® суппозитории ректальные и вагинальные 10 ЕД, 25 ЕД: инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. <https://www.rlsnet.ru/drugs/superlimf-16414>.
88. Аведова Т.А. Мультифункциональность иммуномодулятора суперлимф (комплекс природных цитокинов): прямые противобактериальные эффекты *in vitro*: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
89. Баркевич О.А. Противовирусные эффекты комплекса природных цитокинов (препарат суперлимф) на модели герпесвирусной инфекции *in vitro*: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
90. Ильина О.В. Иммунопатогенетическая и клиническая характеристика эффективности топической иммунокоррекции в комплексном лечении кандидозных вульвовагинитов: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010.
91. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И. и др. Колонизационная резистентность и напряженность факторов врожденного иммунитета слизистых влагиалища у пациенток с хроническим эндометритом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019; 18 (2): 48–56.
92. Аполихина И.А., Саидова А.С., Тетерина Т.А. Эффективность применения локальной цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом. *Акушерство и гинекология.* 2019; 12: 156–161.
93. Саидова А.С., Аполихина И.А., Ганковская Л.В. и др. Эффективность применения цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим рецидивирующим циститом. *Медицинский оппонент.* 2021; 2 (14): 59–69.
94. Тетерина Т.А., Аполихина И.А. Современные парадигмы диагностики и лечения неосложненного цистита у женщин. *Акушерство и гинекология.* 2020; 11: 9–14.
95. Syriou V., Papanikolaou D., Kozyraki A., Goulis D.G. Cytokines and male infertility. *Eur. Cytokine Netw.* 2018; 29 (3): 73–82.
96. Qian L. Decreased interleukin-11 levels in the semen of infertile males. *Cytokine.* 2018; 108: 57–59.
97. Vera O., Vasquez L.A., Munoz M.G. Semen quality and presence of cytokines in seminal fluid of bull ejaculates. *Theriogenology.* 2003; 60 (3): 553–558.
98. Han R.Y., Ma J., Ma J.Y., et al. Correlation of semen parameters with inflammatory factors in the seminal plasma of obese males. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2017; 23 (10): 894–898.
99. Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Вторушина В.В. и др. Цитокинотерапия при мужском бесплодии и хроническом простатите. *Урология.* 2022; 2: 43–53.

Local Cytokine Therapy in the Complex Treatment of Chronic Prostatitis

I.A. Tyuzikov¹, E.A. Grekov², A.V. Smirnov³

¹ Medical Center 'Tandem-Plus', Yaroslavl

² Clinic 'Hormone Life', Moscow

³ City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Taking into account the modern concept of neuroimmunoendocrinology, according to which there is a close interaction of signaling molecules of the nervous, immune and endocrine systems in the body at all levels of regulation, immune dysfunction (primarily chronic subclinical inflammation), mediated by various disturbances in the balance of specific signaling molecules – cytokines – plays a critical role in the pathogenesis of most diseases, and the study of the pathogenesis of changes in the immune (cytokine) status in various pathologies opens up new possibilities for its pathogenetic prevention and therapy. Currently, pathogenetic drugs are increasingly being used, the therapeutic effects of which are carried out through the restoration of impaired cytokine interactions (cytokine therapy). In the review article, based on the results of modern clinical and experimental studies, the pathogenetic role and possibilities of pharmacotherapeutic correction of disorders of immune function and cytokine imbalance (local cytokine therapy) in chronic prostatitis are considered. Using the example of the drug Superlimf, it has been convincingly shown that local cytokine therapy increases the effectiveness of complex treatment of this disease by normalizing the local immune status, reducing the severity of the inflammatory reaction and improving reparative processes in the prostate, which reduces the frequency of relapses and reproductive complications of chronic prostatitis.

Key words: chronic prostatitis, subclinical chronic inflammation, cytokines, antimicrobial peptides (AMP), cytokine therapy

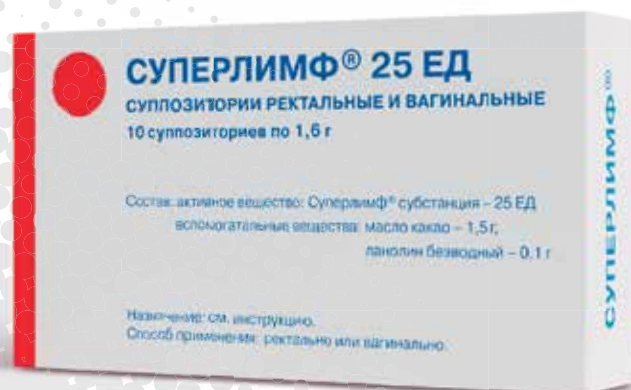
СУПЕРЛИМФ®

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ЦИТОКИНОВ

ЛОКАЛЬНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- 20 ЛЕТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- 12 ЛЕТ УСПЕШНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
- БОЛЕЕ 150 НАУЧНЫХ РАБОТ (WWW.DISSERCART.COM)

- Обладает прямым противобактериальным и противовирусным действием².
- Быстро ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы, предупреждает грубое рубцевание, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы³
- Способен подавлять рост и размножение *St.aureus* и *E.coli*⁴
- Улучшает показатели спермограммы^{5,6}



ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ПРОСТАТИТА^{5,6}, ВИРУСНЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ¹ В УРОЛОГИИ

1. Инструкция по медицинскому применению

2. Ковальчук Л.В., Ганжовская Л.В., Лазарев В.Ф., Баркевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro". //Журнал ЖМЭИ. - 2005. - №1 - С.57-60.

3. Ковальчук Л.В., Ганжовская Л.В., Никашина Л.В., Долгина Е.Н., Шегловитова О.Н. "От аутолимфоцитотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимфу". //Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.

4. Ковальчук Л.В., Ганжовская Л.В., Мороз А.Ф., Аведова Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты". //Аллергология и иммунология. 2003, том 4 №2, стр. 20-26.

5. Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XXX Ежегодной Международной конференции РАРЧ, (8—11 сентября 2021 г., Сочи) — 159 с.

6. Цитокиноterapia при мужском бесплодии и хронической простатите. Овчинников Р.И., Попова А.Ю Вторушина В.В., Мурадян А.А., Гамидов С.И., Отделение андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова» МЗ РФ, Москва.

6. Роль комплекса цитокинов (суперлимф) в лечении больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом. Дисс., Вирясов А.В., 2007.



ООО «ЦИ «ИммуноХелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

Больше информации на сайте
www.superlimf.ru

