

# Энтомотерапия – новый тренд в урологии

*В настоящее время наметилась тенденция к более активному применению биологических препаратов в качестве альтернативы препаратам химического синтеза. При сопоставимой эффективности они характеризуются гораздо меньшим числом побочных эффектов и лучше переносятся. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Биотехнос», рассматривались перспективы применения биопрепарата на основе энтомокомплекса при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.*



Академик РАН,  
профессор, д.м.н.  
А.А. Камалов

**Х**ронический простатит (ХП) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – широко распространенные заболевания у мужчин среднего и пожилого возраста. По данным академика РАН, профессора, д.м.н., заведующего кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова Армаиса Альбертовича КАМАЛОВА, в России порядка 6 млн мужчин страдают ДГПЖ и связанными с ней симптомами нижних мочевых путей и около 3 млн мужчин – ХП<sup>1</sup>. И если среди мужчин 40–49 лет распространенность ДГПЖ составляет 4,8%, то в возрасте 60–69 лет – уже 29,1%, а после 80 лет – 38,4%<sup>2</sup>. Симптомы простатита в свою

## Мужское здоровье и энтомологические лекарственные препараты

очередь отмечают 11,5% всех мужчин в возрасте до 50 лет и 8,5% в возрасте 50 лет и старше<sup>3</sup>.

Как известно, эффективность терапии зависит не только от локализации патологического процесса и степени тяжести заболевания, но и от выбора препарата, его лекарственной формы и пути введения, а также приверженности больных к проводимой терапии. Пациенты, в том числе страдающие ДГПЖ и ХП, в настоящее время все чаще отдают предпочтение не традиционным химическим препаратам, опасаясь высокой частоты нежелательных явлений, а биологическим. Эти лекарственные препараты содержат одно или несколько активных веществ, изготовленных или полученных из биологического источника. Терапевтический эффект биопрепаратов достигается за счет малого количества активного компонента, а потому они гораздо реже вызывают побочные реакции. Они также обладают низким потенциалом лекарственных взаимодействий, а в сочетании с химическими препаратами позволяют достичь лучшего результата, не повышая частоту побочных эффектов. Кроме того, к антибактериальным

средствам биологического происхождения практически не развивается резистентность. Неудивительно, что лечение биопрепаратами можно назвать трендом последних десятилетий. Например, в США около 25% назначаемых препаратов имеют биологическое происхождение.

Возможности биологических лекарственных средств академик А.А. Камалов рассмотрел на примере энтомологических лекарственных препаратов. Энтомотерапия предусматривает использование насекомых в лечебных целях. Из порядка 3 млн существующих видов насекомых от 7 до 11 тыс. могут потенциально стать «сырьем» для различных лекарственных субстанций. В настоящее время самые перспективные энтомологические препараты представлены антисептиками, антибактериальными, противоопухолевыми и урологическими лекарственными средствами. Например, муравьиная кислота – основа антисептика Первомур, который сегодня активно применяется в хирургической практике. Цекропин, выделенный из бабочки цекропии, обладает антибактериальным действием. Антимикробные

<sup>1</sup> Сивков А.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: персональный взгляд // Урология сегодня. 2010. № 3. С. 7.

<sup>2</sup> Lee S.W., Chan E.M., Lai Y.K. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № 1. ID 7984.

<sup>3</sup> Murphy A.B., Macejko A., Taylor A., Nadler R.B. Chronic prostatitis: management strategies // Drugs. 2009. Vol. 69. № 1. P. 71–84.



## Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

свойства обнаружены у токсинов некоторых видов скорпионов. Среди противоопухолевых препаратов биологического происхождения следует отметить наиболее изученные мелиттин и фосфолипазу А<sub>2</sub>, входящие в состав пчелиного яда. Хлоротоксин, полипептид из яда желтого скорпиона, ингибирует транспорт ионов хлора в клетках глиомы. Папилистатин, выделенный из крыльев тайваньской бабочки *Buasa polyeuctes termessa*, оказывает цитотоксический эффект в от-

ношении клеток рака толстой кишки и поджелудочной железы.

Среди урологических энтомологических препаратов можно выделить цекропины (класса А и В), ингибирующие жизнеспособность и пролиферацию клеток рака мочевого пузыря, и Аденопросин – средство терапии ДГПЖ и ХП. Основой для получения активного комплекса препарата Аденопросин является биомасса из личинок непарного шелкопряда (*Lymantria dispar*). Лекарственный пре-

парат Аденопросин обладает антипролиферативным, противовоспалительным и антиоксидантным действием. Он выпускается в форме ректальных суппозиторий и показан к применению при ДГПЖ и ХП (в составе комбинированной терапии). «Таким образом, арсенал урологов пополнился новым биологическим препаратом, который, надеюсь, будет активно использоваться в клинической практике», – отметил академик А.А. Камалов, завершая выступление.

### Энтомотерапия: от лаборатории к клинической практике

Профессор Института урологии и репродуктивного здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Андрей Зиновьевич ВИНАРОВ сфокусировал выступление на результатах эксперимента L. Olariu и соавт. (2017), который был выполнен *in vitro* для тестирования терапевтического действия Аденопросина<sup>4</sup>. Исследователи взяли две клеточные линии: PWR-1E – эпителиальные клетки предстательной железы, происходящие из гиперпластической ткани (клетки образуют колонии в мягком агаре), и DU145 – раковые клетки эпителия предстательной железы – и оценили влияние Аденопросина на следующие показатели:

- уровень окислительного стресса (одновременно внутриклеточное определение супероксидного аниона и перекиси водорода);
- концентрацию внеклеточных провоспалительных цитокинов;
- активность проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов;
- клеточную динамику, секвенирование клеточного цикла;
- апоптоз клеток;
- способность к пролиферации и образованию колоний клеток в мягком агаре в присутствии лекарственного средства.

Было установлено, что Аденопросин подавлял окислительный стресс, уменьшая уровень внутриклеточного

пероксида водорода в клетках PWR-1E. Кроме того, препарат оказывал противовоспалительное действие путем выраженного снижения концентрации внеклеточных провоспалительных интерлейкинов 6 и 8. При этом противовоспалительный эффект у Аденопросина был даже выше, чем у метотрексата в дозе 3,3 мкМ, и сопоставим с таковым у дексаметазона 200 нг/мл.

При наличии воспаления Аденопросин защищал эпителиальные клетки предстательной железы от апоптоза: количество жизнеспособных клеток при его применении было выше (88,5%), чем в группе метотрексата 3,3 мкМ (73,5%), дутастерида 10 мкМ (84,2%) и контроля (81,9%). Однако в отсутствие воспалительного процесса результат был противоположным: препарат значительно индуцировал апоптоз. Согласно полученным данным, при использовании Аденопросина количество клеток в раннем и позднем апоптозе было выше (7,53 и 14,22%), чем в группе контроля (4,92 и 10,56%). Антипролиферативное действие Аденопросина было более выраженным по сравнению с контролем и метотрексатом. Так, на фоне применения биопрепарата образование колоний клеток гиперплазии предстательной железы уменьшилось на 95,56%.

Экспериментальное исследование подтвердило эффективность

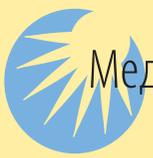


Профессор, д.м.н.  
А.З. Винаров

Аденопросина и в отношении клеточной линии DU145. Препарат продемонстрировал антиангиогенное действие, ингибируя фактор роста эндотелия сосудов в раковых клетках эпителия простаты. Он уверенно подавлял синтез ДНК и вступление в митоз клеток DU145 (по сравнению с группой контроля). Аденопросин также эффективнее ингибировал апоптоз раковых клеток: количество жизнеспособных клеток в группе Аденопросина было меньше (78,95%), а клеток в раннем и позднем апоптозе – больше (2,5 и 15,85%), чем в группе контроля (94,53, 1,38 и 3,77% соответственно) и в группе метотрексата (88,9, 1,97 и 8,05% соответственно). Данный эффект требует более детального изучения как в эксперименте, так и в доклинических и клинических исследованиях.

Завершая выступление, профессор А.З. Винаров перечислил основные механизмы действия Аденопросина

<sup>4</sup> Olariu L., Dumitriu B., Ciuhrii V. et al. Entomological complex with pro-apoptotic and antiproliferative effect on prostatic sell // www.aosr.ro/wp-content/uploads/2015/04/AOSR-Program-%C8%99i-rezumate-SES-TM-2017.pdf.



при ДППЖ и ХП, обнаруженные *in vitro*:

- уменьшение размера предстательной железы путем индуцирования апоптоза ее клеток;

- блокирование образования колониальным путем ингибирования потенциала роста клеток;
- антиоксидантное действие за счет уменьшения количества внутриклеточного пероксида водорода;

- противовоспалительный эффект за счет ингибирования интерлейкинов 6 и 8, фактора роста эндотелия сосудов;
- ингибирование апоптоза в воспалительной среде (клеточная протекция).



Профессор, д.м.н.  
А.В. Зайцев

Профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Андрей Владимирович ЗАЙЦЕВ напомнил, что Европейская ассоциация урологов трактует синдром хронической тазовой боли (СХТБ) как хроническую тазовую боль, при которой не удается доказать наличие инфекции или другой локальной патологии в качестве причины этой боли. При этом боль сопровождается негативными когнитивными изменениями, поведенческими, сексуальными, эмоциональными реакциями, а также симптомами нижних мочевыводящих путей и органов малого таза. Известно, что по классификации Национального института здоровья США (National Institutes of Health – NIH) 1995 г. выделяют четыре категории простатита, причем хронический абактериальный простатит (категория III) признается СХТБ. Различают воспалительный ХП/СХТБ (категория IIIA), когда инфекция не выявляется, но имеет место лейкоцитоз в секрете предстательной железы, и невоспалительный ХП/СХТБ (категория IIIB), когда инфекция не выявляется

### Синдром хронической тазовой боли: концепция UPOINT

и лейкоцитов в секрете предстательной железы отсутствует.

Сегодня считается, что воспаление в предстательной железе напрямую связано с ДППЖ. Различные факторы (инфекция, возраст, диабет, ишемия) приводят к трем основным прогрессирующим изменениям: пролиферации, некрозу и дисфункции гладкой мускулатуры. Согласно результатам многоцентрового международного исследования MTOPS, у 30–60% мужчин с ДППЖ в пробах биоптата выявлялись хронические воспалительные инфильтраты<sup>5</sup>. Установлено, что пациенты с хроническим воспалением в предстательной железе имеют больший размер предстательной железы при ДППЖ и более высокую вероятность острой задержки мочи. Кроме того, хроническое воспаление считается предиктором плохого ответа на медикаментозное лечение, поэтому выявление пациентов с хроническим воспалением в будущем может стать решающим направлением для предупреждения прогрессии ДППЖ и совершенствования таргетной терапии<sup>6</sup>. По мнению профессора А.В. Зайцева, эффективное лечение СХТБ без фенотипирования невозможно. Фенотип описывает состояние больного и основан на механизмах, если они известны (инфекционные, ишемические, аутоиммунные, невропатические). При отсутствии достоверно установленных механизмов описание состояния основывается на его симптомах, клинических проявлениях и, если возможно, результатах исследований.

В 2009 г. была предложена классификация UPOINT, в основе которой

лежит фенотипирование пациентов с ХП/СХТБ<sup>7</sup>. По мнению экспертов, к ХП/СХТБ могут приводить различные факторы: мочевого (Urinary), психосоциальный (Psychosocial), органоспецифический (Organ Specific), инфекционный (Infection), неврологический/системный (Neurologic/Systemic) и мышечно-спастический (Tenderness of Skeletal Muscles). Этиологическая причина ХП/СХТБ определяет и подходы к обследованию больных (таблица), и медикаментозное лечение. Для органоспецифического домена фармакотерапия с доказанной эффективностью представлена всего двумя препаратами – кверцетином и экстрактом пыльцы. В связи с этим появление нового оригинального препарата Аденопросин на основе энтомокомплекса значительно расширяет возможности лечения ХП/СХТБ.

В доклинических и клинических исследованиях установлено влияние Аденопросина на клетки предстательной железы (уменьшает размеры предстательной железы, препятствует пролиферации ее клеток), тонус нижних мочевыводящих путей (снижает частоту мочеиспускания, уменьшает дизурию и напряжение при мочеиспускании), воспаление в предстательной железе (оказывает противовоспалительное действие, уменьшает отек) и окислительный стресс (обладает антиоксидантным эффектом)<sup>4</sup>. Результаты исследований фазы III подтвердили, что применение Аденопросина у пациентов с ДППЖ и ХП по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ):

- снижает индекс симптомов по шкале оценки симптомов хронического простатита по версии NIH (NIH

<sup>5</sup> Rodriguez-Nieves J.A., Macoska J.A. Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH // Nat. Rev. Urol. 2013. Vol. 10. № 9. P. 546–550.

<sup>6</sup> Gandaglia G., Briganti A., Gontero P. et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH) // BJU Int. 2013. Vol. 112. № 4. P. 432–441.

<sup>7</sup> Shoskes D.A., Nickel J.C., Rackley R.R., Pontari M.A. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009. Vol. 12. № 2. P. 177–183.



## Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

Chronic Prostatitis Symptom Index – NIH-CPSI);

- уменьшает средний балл по международной шкале оценки симптомов со стороны предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS);
- уменьшает признаки воспаления в секрете предстательной железы;
- улучшает показатели уродинамики;
- уменьшает объем предстательной железы;
- улучшает качество жизни пациентов;
- обладает благоприятным профилем безопасности.

Резюмируя вышесказанное, профессор А.В. Зайцев констатировал, что успех лечения пациентов с ХП/СХТБ с возможностью полной ремиссии в немалой степени зависит от точного и клини-

*Клиническая классификация UPOINT, в основе которой лежит фенотипирование*

Домен	Обследование
Мочевой	Дневник мочеиспускания, цистоскопия, ультразвуковое исследование, урофлоуметрия
Психосоциальный	История негативных событий, приспособление к стрессовым нагрузкам, депрессия
Органоспецифический	Выяснение гинекологических, гастроинтестинальных, аноректальных, сексологических жалоб, гинекологическое и ректальное обследование
Инфекционный	Бактериологическое исследование мочи, эякулята, кала
Неврологический/ системный	Выяснение неврологических жалоб, неврологическое исследование (расстройства чувствительности, сакральные рефлекс и мышечный тонус)
Болевой, мышечно-спастический	Пальпация мышц тазового дна, передней брюшной стенки и ягодичных мышц

чески значимого описания фенотипа и стадии заболевания, развития алгоритмов лечения на основе фенотипиро-

вания, тщательной оценки ответа пациента на каждое вмешательство и общей вероятности развития ремиссии.

### Применение энтомологического препарата Аденопросин в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом

Профессор кафедры урологии и хирургической нефрологии Государственного университета медицины и фармакологии им. Н. Тестемичану (Молдова), главный специалист Минздрава Республики Молдова по андрологии и сексуальной медицине, д.м.н. Ион Васильевич ДУМБРАВЯНУ поделился с участниками симпозиума опытом применения препарата Аденопросин при ДГПЖ и ХП, представив результаты собственных исследований.

Прежде всего докладчик кратко охарактеризовал историю создания Аденопросина, отметив, что к его разработке приступили лишь после десяти лет лабораторных и доклинических исследований. Сначала были изучены многие виды насекомых и в ходе сравнительных исследований доказано, что биомасса личинок *Lymantria dispar* обладает наибольшими антиоксидантными и выраженными противовоспалительными свойствами. Во время лабораторных исследований были разработаны элементы технологического процесса получения энтомологической биомассы, а затем ак-

тивного комплекса Аденопросина. В период с 2004 по 2005 г. препарат в виде суппозиторий с действующим веществом Аденопросин, предназначенный для лечения ДГПЖ и ХП, был запущен в производство.

С участием и под руководством профессора И.В. Думбравяну было проведено более пяти официально зарегистрированных исследований применения Аденопросина в монотерапии или в составе комплексной терапии заболеваний предстательной железы. Одним из первых стало плацебоконтролируемое исследование по использованию Аденопросина в лечении ДГПЖ<sup>8</sup>. В него были включены 127 пациентов с ДГПЖ: в течение трех месяцев основная группа (n=85) получала Аденопросин один раз в сутки, а контрольная группа (n=42) – плацебо. Оказалось, что Аденопросин более эффективно по сравнению с плацебо снижал выраженность симптомов по IPSS (с 16,8 до 11,2 балла), уменьшал объем остаточной мочи (с 53,7 до 41,5 мл) и улучшал качество жизни. На основании полученных данных были сделаны выводы о том, что Аденопросин при ДГПЖ



Профессор И.В. Думбравяну

способен индуцировать уменьшение объема предстательной железы, быстро снижать выраженность общих симптомов и уродинамических параметров уже в первые три недели лечения, при этом не влияя на уровень сывороточного простатического специфического антигена и демонстрируя благоприятный профиль безопасности.

Затем были проведены исследования по оценке применения Аденопросина в терапии больных ХП, в том числе при наличии эректильной дисфункции (ЭД). С учетом высокой распространенности ЭД и ХП эти состояния часто сопутствуют друг другу. Так, исследования показывают, что нарушения эректильной функции наблюдались у 72% пациентов, страда-

<sup>8</sup> Ghicavii V., Tanase A., Ceban E. et al. New direction in the treatment of benign prostate hyperplasia using Adenoprosin: biologically active entomological medicine // Urology. 2011. Vol. 78. № 3. Suppl. P. S96.



ющих ХП. Вместе с тем данные о связи ХП и ЭД весьма противоречивы: если до XXI в. считалось, что ХП напрямую ответствен за ЭД, то впоследствии роль воспаления в предстательной железе в возникновении ЭД стала подвергаться сомнению. Однако, согласно данным литературы, прямая связь между тяжестью ХП и ЭД существует и ХП повышает риск развития ЭД примерно в восемь раз. Предполагается, что в основе ЭД у пациентов с ХП лежит психологический фактор, который заключается в неловкости, ощущении боли в промежности и раннем семяизвержении. Назначение лечения, которое бы полностью подходило пациентам и с ХП, и с ЭД, представляется проблематичным. А вопросы о том, улучшает ли лечение ХП эректильную функцию и снижает ли нормализация эректильной функции выраженность симптомов ХП, требуют дальнейшего изучения. Профессор И.В. Думбравяну с коллегами провел исследование, основной целью которого было изучение роли энтомологического препарата Аденопросин в комплексной терапии больных с ХП и ЭД<sup>9</sup>. Наблюдали 60 пациентов с ЭД, подтвержденной с помощью международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), и ХП, подтвержденным с помощью NIH-CPSI (> 9 баллов) и специальными диагностическими методами. У всех пациентов исследовался секрет предстательной железы, им назначались комплексные микробиологические исследования, в том числе анализ на наличие специфических компонентов ДНК возбудителей мочеполовых инфекций (хламидий, микоплазм, уреоплазм и др.). Для того чтобы исключить присутствие органических факторов, у всех пациентов определялись такие показатели, как уровень липидов, мочевой кислоты, глюкозы, тестостерона. Пациентов распределили в основную группу (n = 30) и группу контроля (n = 30), которые были статистически достоверно сопоставимы по всем критериям. Протокол лечения в обеих группах соответствовал критериям национальных и международных клинических руководств. Контрольная группа получала стандартную комплексную терапию в зависимости от категории простатита (II,

IIIА, IIIВ): антибактериальные препараты, альфа-адреноблокаторы и поливитамины, но без местного органотропного лечения. Основная группа получала аналогичное лечение, а помимо этого местную органотропную терапию Аденопросином один раз в сутки в течение 30 дней. Эффективность лечения оценивалась через две недели, в конце курса и через месяц после его окончания по таким показателям, как индекс NIH-CPSI, в том числе по каждому домену в отдельности (боль, мочеиспускание, качество жизни), МИЭФ-5, визуальная аналоговая шкала (для определения интенсивности боли). Согласно полученным данным, включение Аденопросина в стандартную схему лечения способствовало более эффективному купированию симптоматики ХП, значимому снижению выраженности болевого синдрома и улучшению эректильной функции, особенно у пациентов с умеренным и тяжелым ХП. Кроме того, уверенность пациентов основной группы в наступлении эрекции была выше. При определении задач исследования высказывалось предположение, что устранение воспаления в результате лечения ХП должно улучшить сексуальную функцию. Действительно, ослабление симптомов ХП, подтвержденное индексом NIH-CPSI, наблюдалось уже через две недели лечения, а в конце курса достигло статистически достоверных показателей. При этом у пациентов из основной группы, получавших помимо комплексной терапии препарат Аденопросин, отмечалось более значимое снижение индекса ХП, а также более выраженная динамика восстановления эректильной функции. Иначе говоря, нормализация половой функции произошла и без использования специфических препаратов из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, что подтверждено МИЭФ-5. Снижение выраженности боли или ее устранение позволило нормализовать эректильную функцию у мужчин в обеих группах, однако более значимая динамика наблюдалась у пациентов, получавших местное органотропное лечение препаратом Аденопросин. По результатам исследования был сделан вывод о том, что применение препарата

Аденопросин в комплексной терапии пациентов с ХП и ЭД способствовало значительному снижению выраженности симптомов ХП, в частности болевого синдрома, и улучшению эректильной функции. По мнению профессора И.В. Думбравяну, данные целого ряда проведенных исследований и собственный клинический опыт позволяют утверждать, что Аденопросин в виде ректальных суппозитория является перспективным эффективным средством и его можно рекомендовать к использованию в виде монотерапии или в составе комплексного лечения ДГПЖ и ХП.

### Заключение

Подводя итоги, академик А.А. Камалов подчеркнул, что исследование энтомологических ресурсов с помощью инновационных биотехнологий для разработки уникальных препаратов становится новым трендом современной фармацевтики. Благодаря этому в арсенале специалистов появился оригинальный европейский препарат Аденопросин на основе энтомокомплекса для терапии заболеваний предстательной железы. Антиоксидантное действие Аденопросина выражается ингибированием перекисидации липидов за счет антиоксидантных водорастворимых соединений. Противовоспалительное действие препарат оказывает путем ингибирования интерлейкинов 6 и 8, а также фактора роста эндотелия сосудов. Аденопросин снижает проницаемость капилляров, уменьшает отек простаты, улучшает микроциркуляцию в предстательной железе. Уже в первые дни после начала применения препарат улучшает уродинамические параметры и общее состояние пациентов с ДГПЖ и ХП. Аденопросин, выпускаемый в форме суппозитория, отличается удобством использования – раз в сутки в течение одного – трех месяцев. По мнению академика А.А. Камалова, проведение дальнейших исследований позволит расширить показания к назначению препарата Аденопросин, способствуя персонализированному подходу к лечению пациентов с ДГПЖ и ХП. 🌐

<sup>9</sup> Dumbrăveanu I., Banov P., Arian I., Tănase A. The use of entomological drugs in complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction // MJHS. 2017. Vol. 4. P. 31–43.