

Можливості впливу фітокорекції на пригнічення процесів доброякісної гіперплазії передміхурової залози в осіб із супутніми хронічними запальними захворюваннями передміхурової залози

І.І. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

У статті розглядаються аспекти консервативної терапії хронічного простатиту (ХП) та доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) із застосуванням комбінації рослинних субстанцій.

У ДУ «Інститут урології НАМН України» спостерігали 127 пацієнтів з ХП та проявами мінімально ускладненої ДГПЗ I ступеня, яких було поділено на три клінічних групи. До I групи (n=43) увійшли пацієнти, що отримували Правенор® по 2 капсули на добу після їди протягом одного року. II групу (n=52) склали пацієнти, які отримували стандартну монотерапію тамсулозином 4 мг на добу. До III групи (n=32) були включені пацієнти, які не отримували лікування протягом терміну дослідження. Контрольну групу (IV) (n=30) склали практично здорові чоловіки (середній вік – 32,4±0,5 року). Вік пацієнтів коливався від 49 до 63,5 року (середній вік – 54,0±1,2 року). Середній анамнез захворювання на ХП – 12,8±1,3 року, на ДГПЗ – 2,8±0,3 року.

Було встановлено, що консервативна терапія пацієнтів з ХП та початковими проявами ДГПЗ потребує використання рослинних інгібіторів 5 α -редуктази. Комбінація рослинних компонентів (Правенор®) на фоні ХП та ДГПЗ I ступеня є вірогідно ефективною та потребує проведення лікування понад 6 міс. Правенор® здатний до стійкого вірогідного відновлення показників IPSS і QoL в осіб з мінімально ускладненою ДГПЗ, які приймають препарат понад 6 міс.

Ключові слова: хронічний простатит, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, фітотерапія, Правенор®.

У сучасному світі хронічний простатит (ХП) та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) вважаються одними з найбільш поширених захворювань у чоловіків віком понад 45 років, а рівень ДГПЗ у віці понад 80 років становить майже 92,0% [1, 11]. Сучасний лікар-уролог часто має справу зі станами, що характеризуються наявністю декількох принципово різних процесів у передміхуровій залозі (ПЗ) (хронічний запальний процес, вогнищева гіперплазія парауретральних залоз, вогнищевий склероз та ін.), візуалізація яких стала можливою під час проведення ультрасонографії. Таким чином, застосування нових стандартів у діагностиці захворювань ПЗ дало можливість встановити їхній дійсний рівень та покращити діагностування патології.

Хронічне запалення є одним з найбільш потужних механізмів низки патологій ПЗ [15, 20]. На його роль у порушенні балансу між процесами проліферації та регуляції апоптозу вказують наукові роботи, присвячені генетичним аспектам різних патологічних процесів у ПЗ. Ось чому важливим аспектом корекції запальних станів з високою схильністю до трансформації у проліферативні та неопластичні процеси в тканині ПЗ є профілактична спрямованість консервативних методів лікування.

Пошук нових, більш ефективних консервативних методів лікування ХП та ДГПЗ, буде тривати завжди, що вказує на актуальність даного напрямку на сучасному етапі медичної науки.

У вказаному контексті вкрай важливим вважається участь гормонального гомеостазу у формуванні різних патологічних станів ПЗ. Понад 50 років назад було встановлено феномен тісної взаємозалежності між підвищенням проліферації клітин простатичного епітелію та збільшенням активності метаболіту тестостерону – дигідротестостерону (DGST). Ці дані знаходять підтвердження і в сучасних наукових дослідженнях (J. Oesterling та співавтори, 1991, M. Raubert-Braquet та співавтори, 1997), вказують на феномен регуляції рівнів DGST за допомогою ферменту 5 α -редуктази, на корекцію дисбалансу якого спрямовано більшість засобів консервативного лікування. Початкові порушення у конвертації 5 α -редуктази рееструють у чоловіків віком від 35 років, носять прихований перебіг, а клінічний дебют гіперплазії ПЗ приходиться на вік після 45 років, коли стан природної регуляції системи «DGST–5 α -редуктази» стає некомпенсованим, з порушенням гомеостазу статевих гормонів, ризиком розвитку ДГПЗ та раку передміхурової залози (РПЗ) (G. Jenster, 1999).

Проведені клініко-морфологічні дослідження у пацієнтів з ДГПЗ [12, 22, 32] встановили наявність вираженого запального вогнища у понад 40% випадків. Це підтверджується фактом встановлення високих показників бактеріальної колонізації у тканинах ПЗ, у разі початкових стадій ДГПЗ з високою кореляцією з хронічним запаленням й ризиком розвитку РПЗ [7, 9, 26, 28]. Останнє представлено вогнищами запальної атрофії, як гістологічного предиктору інтраепітеліальної неоплазії, та наявністю неопластичних ділянок, що зумовлено дисбалансом процесів зростання та апоптозу простатичного епітелію.

Актуальність даного питання сприяла проведенню спроб класифікації рівнів запального компоненту у тканинах ПЗ із гіпотетичною градацією гістологічної агресивності гіперпластичних процесів [21], яка заснована на кореляції між зростанням рівнів простатспецифічного антигену (ПСА) у сироватці крові та збільшенням неопластичної агресії [18].

Труднощі стосовно широкого втілення наведеного вище питання у практику полягають у неможливості коректної стратифікації епідеміологічних даних [20]:

1. Вірогідний рівень захворюваності на запалення ПЗ залишається невизначеним (в осіб понад 40 років – 5–10%, з високим рівнем безсимптомних випадків).

2. Є малоімовірним у разі ХП виконання морфологічного дослідження (біопсія ПЗ) з метою виявлення неоплазії.

3. Стан «запалення–гіперплазії ПЗ» може виникати у разі реалізації деяких інших факторів (гостра затримка сечі).

Найбільш частими промоторами запалення вважають інфекції, рефлюкс сечі, порушення обміну речовин, агресивні харчові фактори, особливості порушення гормонального фону або комбінації наведених факторів [7].

Формування описаних вище патологічних станів відбувається за рахунок реалізації поліморфних внутрішніх (цитокіни, фактори росту) та зовнішніх (гормональний фон, запалення) чинників, які прямо або опосередковано впливають на регуляцію росту та диференціювання простатичних клітин. На сучасному етапі визначено чергу генів – промоторів прогресії запальної активності та канцерогенезу у тканинах ПЗ [13].

Великий вплив на формування гіперплазії ПЗ з ризиком інтраепітеліальної неоплазії має бактеріальний чинник запалення [10] з високим рівнем контамінації статевих шляхів чоловіка інфекціями, що передаються статевим шляхом.

Таким чином, сучасними реаліями урологічної практики є факт наявності прихованого формування та перебігу запального процесу у простатичній тканині з проблемами вірогідності його верифікації.

Установлено, що ознаки ДГПЗ та простатичної інтраепітеліальної неоплазії (PIN) виявляють в осіб з ХП значно частіше, ніж у чоловіків без нього. Також певну роль у формуванні наведених станів має патогенетичний чинник потужного запального процесу – рефлюкс бактеріальних агентів з ацинусів до інтерстицію простати [15], а ознаки запального компонента у випадках РПЗ виявляють у понад 80% простатичних біопатів [21].

Розвиток хронічного запалення у ПЗ призводить до проліферативних змін та посттрансляційних модифікацій фрагментів ДНК на тлі так званого оксидантного стресу, коли потужні процеси ліпопероксидації, індуковані уропатогенними штамми, спричинюють порушення гладком'язових скорочень, реактивну дисплазію з ризиком неопроцесу в експерименті [25, 33]. Джерелом окиснювальних реакцій, що здатні викликати гіперпластичні або передракові стани в тканині і мають негативний вплив на ДНК, є формування вільних радикалів в макрофагах та нейтрофільних інфільтратах [27].

Розвиток хронічного запалення у ПЗ може відбуватися також і через агресивний вплив кристалів сечової кислоти, що виконують роль індукції цитокінів, з формуванням «сигналу небезпеки» від клітин в стані апоптозу (так званий феномен каспаза-1-активуючої NALP3 «інфламасоми») [24] та в сукупності з іншими запальними агентами. Другий аспект ушкодження – виробництво амілоїдних тілець у ПЗ, які свідчать про пошкодження епітелію і формуються у зоні запальних інфільтратів [7, 14]. Подальші пошкодження клітин на цьому фоні провокують компенсаторну клітинну проліферацію з ризиком зростання маси гіперпластичного компонента або виникнення неопластичних змін [27, 30].

Підвищена продукція сполук арахідонової кислоти, простагландинів і циклооксигеназ (ЦОГ) у результаті вільнорадикального руйнування біомембран так само активно сприяє клітинній проліферації в простатичній тканині. Факторами захисту виступають представники антиоксидантної системи (супероксидисмутаза, каталаза, глутатіон-S-трансфераза) [6].

Стан активної естрогенної ініціації молекулярних подій типу «імпринтинг» або «сайленсінг», які мають відношення до індукції запальної відповіді в межах ПЗ, також складає ризик розвитку запалення з формуванням вад дізембірогенезу, стану дисплазії або PIN [7], що інколи є генетично пов'язаним (сімейні гени предикції до реплікації вірусної РНК) із схильністю до хронічних проліферативних процесів [26].

Завдяки пошуку нових методів консервативної терапії ХП та ДГПЗ світова медицина постійно збагачується різними фармакологічними продуктами, що мають як лікувальну, так і профілактичну спрямованість.

Однією з найбільш відомих простатоселективних рослинних субстанцій світовою науковою спільнотою вважається *Serenoa repens* (*Saw palmetto*), що є альтернативою різним фармакологічним групам при лікуванні ДГПЗ та ХП (інгібітори 5 α -редуктази, α -адреноблокатори, неспецифічні протизапальні, антибактеріальні та ін.). Ефективність екстракту *Serenoa repens* (*Saw palmetto*) визначається наявністю рослинних інгібіторів 5 α -редуктази, на що вказує декілька мета-аналізів за багаторічних досліджень у країнах Європи, Азії та Північної Америки [5, 16, 17, 23].

Науково доведеними є провідні фармакологічні ефекти *Serenoa repens* (*Saw palmetto*). Так, за останні 30 років доведено наявність у *Serenoa repens* (*Saw palmetto*) антиандрогенного, протизапального [11, 38], протинабрякового, пролактин-модулювального та антипроліферативного ефектів [4, 39], що реалізуються завдяки інгібіції наведених вище чинників індукції збільшення ПЗ.

Головним морфологічним субстратом у початковому формуванні вогнищ ДГПЗ на тлі ХП (або без нього) є порушення універсального клітинного механізму апоптозу, створення умов неконтрольованої проліферації гормонозалежних тканин ПЗ (епітелій, гладком'язові елементи та ін.). Вплив екстракту *Serenoa repens* (*Saw palmetto*) сприяв збільшенню низьких рівнів індексу апоптозу (відношення Вах до Bcl-2) та його регуляторів (типу каспаза-3) в інтраопераційному матеріалі осіб, що отримували 320 мг *Serenoa repens* (*Saw palmetto*) протягом 3 міс [36].

Вплив *Serenoa repens* (*Saw palmetto*) на молекулярні механізми прогресування ДГПЗ (модифікація експресії профілів мРНК у первинних стромальних клітинах ПЗ), полягає у можливостях зміни паттернів експресії вказаних генів, які з'являлися в експерименті *in vitro* вже через 3 год після уведення. Таким чином, екстракт *Serenoa repens* (*Saw palmetto*) здатен викликати дерегуляцію у численних генах так званих проліферативних та прозапальних шляхів регуляції апоптозу (IL1B, IL1A, CXCL6, IL1R1, PTGS2, ALOX5, GAS1, PHLDA1, IL6, IL8, NFkBIZ, NFkB1, TFRC, JUN, CDKN1B та ERBB3). Ефекти *Serenoa repens* (*Saw palmetto*) полягали також і у послабленні стимулювальної дії певних флогогенних цитокінів (IL6, IL17, IL15), що сприяло зменшенню вираженості запального компонента у тканині ПЗ.

Супутні позитивні ефекти впливу *Serenoa repens* (*Saw palmetto*) полягали у феномені блокади збільшення ПЗ завдяки зв'язуванню пролактину з тканинними рецепторами у ПЗ та розвитку антиестрогенного ефекту (за G.L. Plosker, P.H. Brogdan, 1996). Крім того, під час споживання *Serenoa repens* (*Saw palmetto*) розвинулися ефекти блокади проліферації епітеліальних клітин ПЗ, зниження рівнів епідермального фактору росту в природних умовах, в осіб з ДГПЗ після 3 міс лікування [10] та послаблення впливу базального фактору епідермального росту. Протизапальні та протинабрякові ефекти *Serenoa repens* (*Saw palmetto*) реалізуються шляхом інгібіції синтезу простагландинів (за M. Raubert-Braquet, 1997), метаболітів 5-оксигенази та арахідонової кислоти у тканинах ПЗ, а також активних кислотних радикалів у нейтрофільних гранулоцитах людини [8].

Таким чином, наявність запального компонента у ПЗ є досить поширеним процесом, що виникає у результаті впливу низки поліморфних факторів та має високий ступень асоціації із ДГПЗ. Таке взаємне обтяження спричинює різке порушення регуляції апоптозу із збільшенням ПЗ, прогресуванням її ускладнень та ризиком реалізації різних факторів

промоції канцерогенезу (геномний, запальний, гормонально-метаболический) [37].

Спрямування ефектів фітотерапії на провідні патофізіологічні ланки – запалення та гіперпроліферацію, є спробою корекції стану хворих на хронічні запальні процеси у ПЗ.

Частіше за все, склад стандартного рослинного комплексу має у своєму складі активні речовини, що позитивно впливають на трофіку ПЗ, сім'яних пухирців та сечового міхура (СМ) з посиленням андрогенної складової [36].

Serenoa repens (Saw palmetto) позитивно впливає на неконтрольований апоптоз у клітинах ПЗ у разі ДГПЗ і ХП та здатен впливати [40] на експресію профілів мРНК у первинних стромальних клітинах тканини ДГПЗ. Він сприяє зменшенню рівнів прозапальних цитокінів (метаболіти 5-оксигеназ та арахідонової кислоти, простогландини, IL6, IL17, IL15) та має здатність до регуляції зниження вираженості запального компонента у клітинах ПЗ. Вплив на морфологічний субстрат ДГПЗ визначається феноменом блокади проліферації епітеліальних клітин ПЗ, зниженням рівня епідермального [41] та послабленням базального фактора росту, зниженням рівня активних кислотних радикалів в нейтрофільних гранулоцитах людини [42].

Роль *Serenoa repens* (Saw palmetto) висвітлено у багатьох наукових роботах, як і можливості впливу екстракту кропиви дводомної (*Urtica dioica*) на покращення обміну в тканинах простатовезикулярного комплексу.

Дослідженнями було встановлено можливість впливу екстракту кропиви (*Urtica dioica*) на зменшення вираженості запальної та проліферативної реакції у тканині ПЗ із покращенням біохімічних констант у субстратах сім'яних пухирців та загального стану пацієнта.

Urtica dioica у своєму складі має цілий комплекс природних стеролів (сітостерол, кампестерол, стигмастерол), жирних кислот та флавоноїдів [56]. Останнім часом було встановлено наявність в екстракті кропиви здатності до інгібіції простатичного фактору росту, інгібіції мембранного натрію та калію аденозинтрифосфату у тканині ПЗ з пригніченням проліферативних процесів та метаболізму сексв'язувального глобуліну з його тканинними рецепторами ПЗ [57–59, 60–67]. Проведення проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження в осіб із симптомами нижніх сечових шляхів з ДГПЗ протягом 6–18 міс у 620 осіб, встановило вірогідне покращення при вживанні екстракту кропиви у 81,0% пацієнтів за показниками IPSS та Qmax, а також тенденцію до зменшення об'єму ПЗ на 18-у місяці [68].

Екстракт гінкго білоба (*Ginkgo biloba*) у своєму складі має похідні терпенів (гінкголіди та білобалиди), які покращують обмін та мікроциркуляцію при гіпоксичних процесах у високоспецифічних тканинах за рахунок підвищення глюкози та кисню. Таким чином, вони сприяють розвитку антигіпоксичного, антиоксидантного, нейротрофічного ефектів з покращенням мікроциркуляції у периферичних системах (автономна нервова система СМ), покращенням реологічних властивостей крові, що має реалізацію в судинах малого таза та нижніх кінцівок.

До рослинних засобів з протизапальною та протинабряковою дією відносять також екстракт гірчаку японського (*Polygonum cuspidatum*) [72].

Роль селен-метіоніну (природна амінокислота із вмістом селену), як одного з важливих чинників впливу на імунну систему та прискорення метаболізму в простатовезикулярному комплексі, полягає у можливостях трофічної та протективної дії з підсиленням реалізації ефектів наведених вище фітоагентів [69, 70].

Таким чином, використання простатоселективних фітопрепаратів протягом певного часу дає можливість оцінити їхній вплив

на якість життя пацієнта, перебіг хронічного запального процесу та можливості пригнічення процесів проліферації.

Дослідження засобу консервативного лікування ХП – Правенор® (тривалість лікування – 12 міс) дало можливість інакше дивитися на певні моменти патогенезу наведених станів.

До складу Правенору® (капсули) входять активні сполуки: екстракт ягід карликової пальми (*Saw palmetto*) – 160 мг, екстракт кропиви дводомної (*Urtica dioica*) – 100 мг, екстракт гінкго білоба (*Ginkgo biloba*) – 20 мг, екстракт гірчаку японського (*Polygonum cuspidatum*) – 20 мг, селен-метіонін – 15 мг (еквівалентно 90 мкг селену).

Мета дослідження: визначити перспективи довгострокового застосування засобів фітотерапії у чоловіків з ХП та проявами ДГПЗ мінімального ступеню ускладнення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ДУ «Інститут урології НАМН України» спостерігали 127 пацієнтів з ХП та початковими проявами ДГПЗ I ступеня, яких було поділено на три клінічних групи. До I групи (n=43) увійшли пацієнти, які отримували Правенор® по дві капсули per os на добу після їди протягом 12 міс. II групу (n=52) склали пацієнти, що отримували стандартну монотерапію тамсулозином 4 мг на добу. До III групи (n=32) увійшли особи, які за наявністю даного діагнозу, не отримували лікування протягом терміну дослідження. Контрольну (IV) групу (n=30) склали практично здорові чоловіки (середній вік 32,4±0,5 року).

Вік пацієнтів коливався від 49 до 63,5 року (середній вік 54,0±1,2 року). Анамнез захворювання на ХП складав у середньому 12,8±1,3 року, на ДГПЗ – 2,8±0,3 року.

Усім пацієнтам до лікування та протягом терапії проводили обстеження: збір скарг анамнезу, клінічний огляд (зовнішнє та ректальне обстеження ПЗ), клініко-біохімічні тести крові та сечі, оцінку симптомів за Міжнародною шкалою IPSS з визначенням індексу якості життя (QoL), трансректальне і трансабдомінальне ультразвукове сканування, визначення PSA у сироватці крові. Визначали також частоту розвитку небажаних побічних ефектів даної терапії.

Висновки щодо ефективності та переносимості Правенору® проводили на підставі порівняння отриманих результатів з монотерапією тамсулозином, а також випадками без лікування. Контрольне дослідження показників проводили до початку лікування, наприкінці 3-го, 6-го та 12 міс від початку терапії. Оцінювали дані IPSS, QoL, рівень PSA в плазмі крові, об'єм ПЗ у динаміці та відсоток розвитку побічної дії.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводили методом використанням загальноприйнятих методик на комп'ютері Samsung SM 753df з пакетами «QPRO» і «Stargraf» з використанням традиційних статистичних величин, критерію Стьюдента-Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі пацієнти під час звернення на початку дослідження мали аналогічні симптоми нижніх сечових шляхів (НСШ) і не отримували лікування з цього приводу протягом 1 міс.

Результати дослідження у групах до лікування в середньому становили: IPSS – 16,1±0,5 бали; QoL – 4,1±0,3 бали; U ПЗ – 44,5±3,6 г; кількість залишкової сечі – 42,5±7,0 мл; PSA – 3,7±0,42 нг/мл, середня швидкість сечовипускання – 11,6±1,1 мл/с. Середні показники у пацієнтів IV групи становили: IPSS – 6,1±0,4 бали; QoL – 1,1±0,2 бали; U ПЗ – 17,5±1,2 г; кількість залишкової сечі – 4,3±0,5 мл; PSA – 0,1±0,02 нг/мл, середня швидкість сечовипускання – 19,3±1,8 мл/с.

Під час дослідження хворі основних груп самостійно контролювали стан загальної гемодинаміки методом щоденного вимірювання пульсу та показників артеріального тиску

(АТ). За даними клініко-біохімічних профілів крові та сечі грубих відхилень протягом лікування встановлено не було. Так, показники вмісту сечовини і креатиніну в плазмі до лікування в основних групах склали норму – в середньому $6,11 \pm 0,7$ ммоль/л та $0,102 \pm 0,02$ ммоль/л, в IV групі – $5,74 \pm 0,23$ ммоль/л та $0,078 \pm 0,07$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$). Наведені дані були аналогічними до таких, що встановлювалися у термінах 3, 6 та 12 міс від початку лікування. Це свідчило про відсутність негативного впливу наведених препаратів на депураційну та водовидільну функції нирок.

Показники загального аналізу сечі перебували у відповідності зі станом нижніх сечових шляхів, а виявлені лейкоцитурія або бактеріурія мали клінічне значення в осіб основних груп відповідно в 4,6%, 3,8% та 14,8%, що вимагало застосування стандартної антибіотикотерапії.

Дані, отримані в I групі в терміні 3 міс, свідчили про ефективність зазначеної комбінації в СНСШ, що визначалося покращенням стану сечовипускання з відсутністю будь-яких проявів побічної дії. Оцінювання впливу на стан гіперпластичних процесів у тканині ПЗ на 3-у та 6-у місяці не виконувалося через відсутність такого короткострокового ефекту у фітопрепаратів. Проведення оцінювання наведеного вище на 12-у місяці від початку лікування базувалося на виділенні за допомогою трансректального ультразвукового дослідження (ТРУЗД) ділянки гіперплазованої тканини у центральній зоні ПЗ, вимірювання та вираховування вірогідності зменшення її розміру.

Результати дослідження протягом 3 та 6 міс лікування пацієнтів I групи свідчать: IPSS – $14,4 \pm 0,5$ бали та $12,0 \pm 0,6$ бали; QoL – $3,4 \pm 0,4$ бали та $3,0 \pm 0,3$ бали; U ПЗ – $41,3 \pm 2,4$ г та $39,5 \pm 2,7$ г; кількість залишкової сечі – $21,0 \pm 4,8$ мл та $15,0 \pm 4,0$ мл; PSA – $3,7 \pm 0,42$ нг/мл та $3,6 \pm 0,37$ нг/мл, середня швидкість сечовипускання – $13,2 \pm 1,3$ мл/с та $15,0 \pm 0,9$ мл/с відповідно ($p < 0,05$).

У хворих II групи аналогічні дані були практично однаковими, маючи перевагу лише за показником залишкової сечі, який характеризувався повною відсутністю. Так, за вказані часові терміни показник IPSS становив $13,7 \pm 0,4$ бали та $11,5 \pm 0,5$ бали; QoL – $3,3 \pm 0,3$ бали та $2,8 \pm 0,2$ бали; U ПЗ – $40,0 \pm 1,7$ г та $38,2 \pm 2,1$ г; кількість залишкової сечі – $8,0 \pm 0,8$ мл та $5,0 \pm 0,5$ мл; PSA – $3,7 \pm 0,39$ нг/мл та $3,5 \pm 0,44$ нг/мл, середня швидкість сечовипускання – $13,7 \pm 1,0$ мл/с та $15,4 \pm 0,8$ мл/с відповідно ($p < 0,05$).

Показники у пацієнтів III групи характеризувалися відсутністю будь-якої позитивної динаміки за наведеними вище параметрами, а в деяких випадках навіть мали негативні тенденції до посилення розладів, хоча і не були статистично вірогідними ($p > 0,05$).

Більш характерними були дані лікування протягом 12 міс, що давали змогу оцінити виникнення не тільки коротко-, а й довгострокових клінічних ефектів, з можливістю пригнічення гіперпластичних процесів, завдяки впливу 5 α -редуктазної активності рослинних компонентів у осіб I групи.

Так, на 12-у місяці дослідження за даними I групи було встановлено, що показник IPSS складав $11,7 \pm 0,4$ бали; QoL – $2,2 \pm 0,2$ бали; U ПЗ – $37,0 \pm 1,6$ г; кількість залишкової сечі – $5,0 \pm 0,4$ мл; PSA – $3,5 \pm 0,32$ нг/мл; середня швидкість сечовипускання – $16,2 \pm 0,7$ мл/с відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, на тлі застосування препарату Правенор® показники за 12 міс лікування зменшувалися: IPSS – у 1,5 разу; QoL – у 1,86 разу; U ПЗ – на $20,0 \pm 1,9\%$; кількість залишкової сечі – у 8,4 разу; рівень PSA не змінювався взагалі; середня швидкість сечовипускання – збільшувалася на $29,4\%$ ($p < 0,05$).

Аналогічні показники в осіб II групи на 12-му місяці від початку лікування становили: IPSS – $11,2 \pm 0,3$ бали; QoL – $2,1 \pm 0,3$ бали; U ПЗ – $38,0 \pm 1,5$ г; кількість залишкової сечі – відсутня; PSA – $3,5 \pm 0,29$ нг/мл; середня швидкість сечовипу-

скання – $16,6 \pm 0,5$ мл/с відповідно ($p < 0,05$). Статистичне вираховування встановило практично однакові тенденції змін при монотерапії тамсулозином (II група) з даними I групи. Це свідчить про позитивний вплив використання рослинних засобів з максимально безпечним профілем за розвитком небажаних побічних явищ протягом 1-го року лікування.

За даними зменшення розмірів ПЗ під час лікування протягом 12-ти місяців можна зазначити, що показники у пацієнтів I групи були дещо кращими ($p > 0,05$), однак це потребувало подальшого вивчення розглянутого питання із залученням маркування більш тонких клітинно-біохімічних та гормональних механізмів активності процесів надлишкової проліферації у тканині пацієнта з ХП відповідного віку.

Можливі механізми, що піддаються корекції наведених станів:

- значна патологічна активність α -адренорецепторного апарату структур нижніх сечових шляхів;
- висока активність та значний рівень тканинного вмісту прозапальних агентів, з прискоренням формування проліферативних станів на тлі хронічного запального процесу;
- відсутність попереднього адекватного лікування, наявність персистивної бактеріурії в умовах інфравезикальної обструкції.

Патогенетична спрямованість компонентів рослинного засобу у пацієнтів I групи була зумовлена 5 α -редуктазною активністю різних компонентів Правенор®, що мало опосередкований вплив і на зменшення вираженості α -адренорецепторного апарату шийки СМ і pars prostatica uretrae.

Реєстрацію небажаних явищ (НЯ), пов'язаних з можливим проявом побічних реакцій, проводили протягом усього терміну спостереження. Випадків, що потребували б відміни препарату, зареєстровано не було.

Відсоток НЯ в осіб I групи складав 4,6% (усі випадки – дискомфорт в абдомінальній ділянці, що проходив самостійно), в осіб II – 9,6% (усі випадки – ортостатичні реакції, що не потребували корекції або скасування препарату), тобто практично у 2,0 разу. В IV групі показники не змінювалися, а НЯ були відсутні.

За результатами проведеного дослідження можна зробити висновок, що Правенор® є високоефективним у лікуванні випадків ХП з формуванням ДГПЗ, на що вказують дані проведеного дослідження. Результати в порівнянні ефективності між даною комбінацією Правенор® та «золотим стандартом» у вигляді тамсулозину, вказують на схожість їхніх клінічних ефектів. Також визначено кореляцію між достовірним поліпшенням об'єктивних (ТРУЗД, швидкість сечовипускання) й суб'єктивних (IPSS, QoL) даних в осіб I (а також II) групи, на відміну від даних III групи, де нормалізації акту сечовипускання не було встановлено ($p < 0,05$).

За результатами проведеного дослідження можна зробити висновок, що Правенор® – комбінація рослинних субстанцій – є ефективною та надійною альтернативою традиційній терапії в осіб з ХП та ДГПЗ I ступеня з можливістю довгострокового лікування.

ВИСНОВКИ

1. Консервативна терапія хронічного простатиту (ХП), ускладненого мінімальними проявами доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), потребує використання рослинних інгібіторів 5 α -редуктази.
2. Комбінація рослинних субстанцій (Правенор®) у разі ХП та ДГПЗ I ступеня є вірогідно ефективною та потребує проведення терапії понад 6 міс.
3. Комбінація рослинних субстанцій (Правенор®) здатна до стійкого вірогідного відновлення показників IPSS і QoL в осіб з мінімальною ускладненою ДГПЗ, що триває понад 6 міс безперервної терапії.

Возможности влияния фитокоррекции на угнетение процессов доброкачественной гиперплазии предстательной железы у лиц с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями предстательной железы
И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, В.В. Спиридоненко

В статье рассматриваются аспекты консервативной терапии хронического простатита (ХП) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) с применением комбинации растительных субстанций.

В ГУ «Институт урологии НАМН Украины» наблюдали 127 пациентов с ХП и минимально осложненной ДГПЖ I степени, которые были разделены на три клинических группы. В I группу (n=43) вошли пациенты, получавшие Правенор® по 2 капсулы в день после еды в течение одного года. II группу (n=52) составили пациенты, которые получали стандартную монотерапию тамсулозином 4 мг в сутки. В III группу (n=32) были включены пациенты, которые не получали лечения в течение срока исследования. Контрольную группу (IV) (n=30) составили практически здоровые мужчины (средний возраст – 32,4±0,5 года). Возраст пациентов колебался от 49 до 63,5 года (средний возраст – 54,0±1,2 года). Средний анамнез заболевания ХП – 12,8±1,3 года, ДГПЖ – 2,8±0,3 года.

Было установлено, что консервативная терапия пациентов с ХП и начальными проявлениями ДГПЖ требует использования растительных ингибиторов 5α-редуктазы. Комбинация растительных компонентов (Правенор®) на фоне ХП и ДГПЖ I степени является достоверно эффективной и требует проведения лечения более 6 мес. Правенор® способен к устойчивому возможному восстановлению показателей IPSS и QoL у лиц с минимально осложненной ДГПЖ, принимающих препарат более 6 мес.

Ключевые слова: хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, фитотерапия, Правенор®.

Influence of phytocorrection on the oppression of the processes of benign prostatic hyperplasia in patients with concomitant chronic inflammatory diseases of the prostate
I. I. Gorpynchenko, Y. N. Gurzhenko, V. V. Spiridonenko

The article deals with the aspects of conservative therapy of chronic prostatitis (CP) and benign prostatic hyperplasia (BPH) by using a combination of herbal substances.

In the SI «Institute of Urology of NAMS of Ukraine» were observed 127 patients with CP and minimally complicated BPH of the I degree, who were divided into three clinical groups. Group I (n=43) consisted of patients who received Praveron® 2 capsules per day after meals for a period of one year. Group II (n=52) comprised of patients who received standard monotherapy with tamsulosin 4 mg per day. In the III group (n=32) are included patients who did not receive treatment during the investigation period. Control group (IV) (n=30) is included almost healthy men (mean age 32,4±0.5 years).

The age of patients ranged from 49 to 63.5 years (mean age of 54,0±1.2 years). The average history of the disease CP is 12.8±1.3 years, BPH – 2,8±0,3 years.

It was found that conservative therapy of patients with CP and initial symptoms of BPH requires the use of plant inhibitors of 5α-reductase. The combination of herbal ingredients (Praveron®) on the background of CP and BPH of I degree is reliably effective and require treatment for more than 6 months. Praveron® is able to stable a possible recovery of IPSS and QoL in persons with minimally complicated BPH, taking the drug for more than 6 months.

Key words: chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, phytotherapy, Praveron®.

Сведения об авторах

Горпинченко Игорь Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а
Гурженко Юрий Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а.
 E-mail: 7espoir@rambler.ru

Спиридоненко Владимирович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а. E-mail: bro-vladimir@yandex.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Baltaci S., Orhan D., Cogus C., Turkolmez K., et al. Inducible nitric oxide synthase expression in BPH, low and high grade PIN and prostate carcinoma // *BJU Int.* – 2001 – V. 88 – P. 100–103.
- Basler J.W., Piazza G.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective inhibitors for prostate cancer chemoprevention // *J Urol.* – 2004. – V. 171. – P. 59–S63.
- Berges R.R., Pientka L., Hufner K. et al. Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany // *Eur. Urology.* – 2001 – Vol. 39. – P. 682.
- Bostanci Y., Kazzazi A., Momtahn S., Laze J., Djavan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation // *BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA.* – 2013 – Vol. 23 (1). – P. 5–10.
- Chua T., Eise N.T., Simpson J.S., Ventura S. Pharmacological characterization and chemical fractionation of a liposterolic extract of saw palmetto (*Serenoa repens*): effects on rat prostate contractility // *J Ethnopharmacol.* – 2014 Mar 14. – V. 152 (2). – P. 283–91.
- De Marzo A.M., Platz E.A., Sutcliffe S. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis // *Nat Rev.* – 2007. – V. 7. – P. 256–269.
- De Marzo A.M. Pathological and molecular mechanisms of prostate cancerogenesis: implications for diagnosis, prevention and treatment // *J Cell Biochem.* – 2004. – V. 91. – P. 459–477.
- De Marzo A.M., Marchi V.L., Epstein J.I., Nelson W.G. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate // *Am. J. Pathol.* – 1999. – V. 155. – P. 1985–1992.
- Dennis L., Lynch C.F., Tormes J.C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer // *Urology.* – 2002. – V. 60. – P. 78–83.
- Di Silverio F., Bosman C., Salvatori M. et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH) // *Eur. Urol.* – 2005. – V. 47 – P. 72–79.
- Di Silverio F., Gentile V., De Matteis A., et al. Distribution of inflammation, premalignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis // *Eur Urol.* – 2003. – V. 43. – P. 164–175.
- Djavan B. Lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia: fast control of the patient's quality of life // *Urology.* – 2003 Sep;62(3 Suppl 1). – P. 6–14.
- Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C. Prostatic corpora amyloacea and crystalloids: similarities and differences on ultrastructural and histochemical studies // *J Submicroscop Cytol Pathol.* – 1996. – V. 28. – P. 141–150.
- Elkhwaji J.E., Zhong W., Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis // *Prostate.* – 2007. – V. 67. – P. 14–21.
- Ficarra V., Rossanese M., Zazzara M. et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy // *Curr Urol Rep.* 2014. Dec;15 (12): P. 463.
- Furray C., Bard J.A., Wetzel J.M. et al. The 61-adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human 61c subtype. *Mol. Pharmacol.* 1994; 45 (4): 703–708.
- Goldstraw M.A., Fitzpatrick J.M., Kirby R.S. What is the role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer // *BJU Int.* – 2007. – V. 15. – P. 1–2.
- Gradinari R., Realacci M., Petrangeli E., Di Silverio F., Russo M. Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immunohistochemistry and molecular biology // *J. Pathol.* – 1999 – V. 189. – P. 224–229.
- Irani J., Levillian P., Gouion J.M., Bon D., et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value // *J Urol.* – 1997. – V. 157. – P. 1301–1303
- Karakiewicz P.I., Benayoun S., Begin L.R. et al. Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy // *Int J Clin Pract.* – 2007. – V. 71. – P. 425–430.
- Kramer G., Mitteregger D., Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? // *Eur Urol.* – 2007. – V. 51. – P. 1202–1216.
- Lowe F., Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Curr. Opin. Urol.* – 2002. – Vol. 12. – P. 15.

23. Martinon F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // *Nature*. – 2006. – V. 440. – P. 237–241.
24. Naber K., Weidner W. Chronic prostatitis: an infectious disease? // *J Antimicrob. Chemother.* – 2000. – V. 46. – P. 157–161.
25. Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – V. 349. – P. 366–381.
26. Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastain P.J., Platz E.A. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights // *Carcinogenesis*. – 2004. – V. 26. – P. 1170–1181.
27. Platz E.A., De Marzo A.M. Epidemiology of inflammation and prostate cancer // *J Urol.* – 2004. – V. 171. – P. 536–540.
28. Sirab N., Robert G., Francis V. et al. Lipidsterolic Extract of *Serenoa Repens* Modulates the Expression of Inflammation Related-Genes in Benign Prostatic Hyperplasia Epithelial and Stromal Cells // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – № 14 (7). – P. 14301–14320.
29. Sugar L.M. Inflammation and prostate cancer // *Can J Urol.* – 2006. – V. 13 (1). – P. 46–47.
30. Tomas D., Крульин В., Rogatsch H., et al. Different types of atrophy in the prostate with and without adenocarcinoma // *Eur. Urol.* – 2007. – V. 51. – P. 98–104.
31. Nickel J.C. Prostatic inflammation in BPH: the third component? // *Can J Urol.* – 1994. – V. 1 – P. 1–4.
32. Zhou T, Yang Y, Zhang H et al. *Serenoa Repens* Induces Growth Arrest, Apoptosis and Inactivation of STAT3 Signaling in Human Glioma Cells // *Technol Cancer Res Treat.* – 2014 Jun – V. 16. – P. 12–16.
33. Zheng S. Sequence variants of toll-like receptor 4 are associated with prostate cancer risk: results from the Cancer Prostate in Sweden Study // *Cancer Res.* – 2004. – V. 64. – P. 2918–2922.
34. Zheng S. A comprehensive association study for genes in inflammation pathway provides support from their roles in prostate cancer risk in the CAPS study // *Prostate.* – 2006. – V. 66. – P. 1556–1564.
35. Vela-Navarrete R., Escribano-Burgos M., Farré A.L. et al. *Serenoa repens* treatment modifies bax/bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia // *J Urol.* – 2005 Feb; V. 173 (2). – P. 507–10.
36. Горпинченко И.И., Романюк М.Г., Аксенов П.В., Корниченко А.М. Свечи Правенор – новое слово в фитопрофилактике заболеваний предстательной железы // *Здоровье мужчины*, 2015. – № 3 (54). – С. 65–70.
37. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В. Теоретичне обґрунтування ефективності фітотерапії у чоловіків із запальними захворюваннями передміхурової залози // *Журнал «Здоровье мужчины»*, 2015, № 4 (55). – С. 45–49.
38. Di Silverio F., Bosman C., Salvatori M. et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH) // *Eur. Urol.* – 2005. – V. 47. – P. 72–79.
39. Berges R.R., Pientka L., Hufner K. et al. Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany // *Eur. Urology.* – 2001. – Vol. 39. – P. 682.
40. Zhou T, Yang Y, Zhang H et al. *Serenoa Repens* Induces Growth Arrest, Apoptosis and Inactivation of STAT3 Signaling in Human Glioma Cells // *Technol Cancer Res Treat.* – 2014 Jun. – V. 16. – P. 12–16.
41. Dennis L., Lynch C.F., Tornes J.C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer // *Urology.* – 2002. – V. 60. – P. 78–83.
42. De Marzo A.M. Pathological and molecular mechanisms of prostate cancerogenesis: implications for diagnosis, prevention and treatment // *J Cell Biochem.* – 2004. – V. 91. – P. 459–477.
43. Sellandi T.M., Thakar A.B., Baghel M.S. Clinical study of *Tribulus terrestris* Linn. in Oligozoospermia: A double blind study // *Ayu.* 2012 Jul;33 (3): P. 356–64.
44. Khoradmehr A., Khalili M.A., Ramezani M. et al. Effects of Herbal Drug NOFODA on Sperm Parameters of Infertile Men // *Int. J. Fertil Steril.* 2010;4(Suppl 1): P.12–P12.
45. Antonio J., Uelmen J., Rodriguez R., Earnest C. The effects of *Tribulus terrestris* on body composition and exercise performance in resistance-trained males // *Int. J. Sport Nutr Exerc Metab.* 2000;10(2): P. 208–215.
46. Moghaddam M.H.G., Khalili M., Maryam M., Abadi M.E.A. The Effect of Oral Feeding of *Tribulus terrestris* L. on Sex Hormone and Gonadotropin Levels in Addicted Male Rats // *Int. J. Fertil. Steril.* 2013 Apr-Jun; 7(1): P. 57–62.
47. Gauthaman K., Ganesan A.P. The hormonal effects of *Tribulus terrestris* and its role in the management of male erectile dysfunction- aevaluation using primates, rabbit and rat // *Phytomedicine.* 2008;15(1–2): P. 44–54.
48. Frydrychová S., Opletal L., Macáková K. et al. Effects of herbal preparation on libido and semen quality in boars // *Reprod. Domest. Anim.* 2011;46 (4): P. 573–578.
49. Qureshi A., Naughton D.P., Petroczi A. A systematic review on the herbal extract *Tribulus terrestris* and the roots of its putative aphrodisiac and performance enhancing effect // *J. Diet. Suppl.* 2014 Mar;11(1): P. 64–79.
50. Пепенін В.Р., Спиридоненко В.В. Фармакологічні можливості екстракту ягідів сланких у чоловіків з екскреторно-токсичним непліддям // *Здоровье мужчины.* – 2013. – № 2. – С. 126–128.
51. Пепенін В.Р., Спиридоненко В.В. Фармакологічні можливості екстракту ягідів сланких у чоловіків з екскреторно-токсичним непліддям // *Здоровье мужчины.* – 2013. – № 2. – С. 126–128.
52. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В. Применение экстракта якорцев стелющихся (Трибестан) в терапии хронического простатита и мужского бесплодия (Реком. для практ. врачей). – К., 2010. – 16 с.
53. Wu YN, Liao CH, Chen KC, Liu SP, Chiang HS. Effect of Ginkgo biloba Extract (EGB-761) on Recovery of Erectile Dysfunction in Bilateral Cavernous Nerve Injury Rat Model. *Urology.* 2015 May;85(5):1214.7–15.
54. Riley AJ. Yohimbine in the treatment of erectile disorder. *Br J Clin Pract.* 1994 May-Jun;48(3):133–6.
55. Ikebuaso AD, Yama OE, Duru FI, Oyebadejo SA. Experimental Testicular Torsion in a Rat Model: Effects of Treatment with Pausinystalia macroceras on Testis Functions. *J Reprod Infertil.* 2012 Oct;13(4):218–24.
56. *Urtica*. Therapeutic and nutritional aspects of stinging nettles. Edited by Gulsel M. Kavalali. Series: Medicinal and Aromatic Plants – Industrial Profiles. 2003.
57. Dreikorn K., Richter R. Conservative nonhormonal treatment of patients with benign prostatic hyperplasia, in Ackerman R., and Schroeder F.H. (Eds): *New Developments in Biosciences 5, Prostatic Hyperplasia.* Brln, New York, Walter de Gruyter & CO., 1989, pp. 109–131.
58. Marwick C. Growing use of medicinal botanicals forces assessment by drug regulators. *JAMA* 1995; 273: 607–9.
59. Dreikorn K., Borkowski A., Braeckman J., et al. Other Medical Therapies. Proceedings of the Fourth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Paris, Scientific Communication International Limited, 1997.
60. Lowe F.C., Ku J.C. Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: A critical review. *Urology*, 1996; 48:12.
61. Carraro J.C., Raynard J.P., Koch G., et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A randomised international study of 1098 patients. *Prostate* 1996; 29: 231–40.
62. Wagner H., Flachsbarth H., and Vogel G. A new antiprostatic principle of stinging nettle (*Urtica dioica*) roots. *Phytomedicine* 1994; 213–224.
63. Hirano T., Homma M., Oka K. Effects of stinging nettle root extracts and their steroid components on the Na⁺, K⁺-ATPase of the benign prostatic hyperplasia. *Planta Med.* 1994; 60: 30–33.
64. Hryb D.J., Khan M.S., Romas N.A., Rosner W. The effect of extracts of the roots of the stinging nettle (*Urtica dioica*) on the interaction of SHBG with its receptor on human prostatic membranes. *Planta Med.* 1995; 61: 31–2.
65. Kirby R.S., Christmas T.J. Benign Prostatic Hyperplasia. Hong Kong, MosbyYearbook Europe Ltd., 1994.
66. Engelmann U., Boss G., Kres H. Therapie der benignen Prostathyperplasia mit Bazoton Liquidum. *Urologe V.* 1996; 36:287–291.
67. Ahmed H.H., Fayed M., Diab A., El-Badry A.A. Effect of beta-sitosterol alone and in combination with naloxone or L-dopa on serum prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone of female ovariectomised rate. *J. Egypt Vet. Med. Ass.* 1987; 47: 453–60.
68. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *J Herb Pharmacother.* 2005;5(4):1–11.
69. Zeng H., Wu M., Botnen J.H. Methylselenol, a selenium metabolite, induces cell cycle arrest in G1 phase and apoptosis via the extracellular-regulated kinase 1/2 pathway and other cancer signaling genes F // *Journal of Nutrition*, 2009, 139(9), 1613–1618.
70. Zeng H., Briske-Anderson M., Wu M., Moyer M.P. Methylselenol, a selenium metabolite, plays common and different roles in cancerous colon HCT116 cell and noncancerous NCM460 colon cell proliferation // *Nutrition and Cancer*, 2012. 64, 128–135.
71. Чопик В.И., Дудченко Л.Г., Краснова А.Н. Дикорастущие полезные растения Украины. Справочник. – К.: Наукова думка, 1983. – 400 с.
72. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Нестраганеaceae – Haloragaceae. – Л., 1987.
73. Antwi S.O., Steck S.E., Su L.J. et al. Dietary, supplement, and adipose tissue tocopherol levels in relation to prostate cancer aggressiveness among African and European Americans: The North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP). *Prostate.* 2015 Sep;75(13):1419–35.
74. Fajardo A.M., MacKenzie D.A., Olguin S.L. et al. Antioxidants Abrogate Alpha-Tocopherol/Quinone-Mediated Down-Regulation of the Androgen Receptor in Androgen-Responsive Prostate Cancer Cells. *PLoS One.* 2016 Mar 17;11(3).