

А. В. Кузьменко, В. В. Кузьменко, Т. А. Гяургиев, Г. А. Кузьменко

**ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ
ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТОМОЛОГИЧЕСКОГО
ПРЕПАРАТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ
ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ И ХРОНИЧЕСКИМ
ПРОСТАТИТОМ**

Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж, Россия

Автор для связи: А. В. Кузьменко – д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия; e-mail: kuzmenkoav09@yandex.ru

Для цитирования: Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Кузьменко Г.А. Оценка отдаленных результатов применения энтомологического препарата в комплексной терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. Урология. 2022;6:30–35 Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.6.30-35>

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хронический простатит (ХП) входят в число наиболее значимых урологических заболеваний. Выбор правильной тактики лечения мужчин с ДГПЖ и ХП продолжает вызывать массу вопросов. В последнее время все шире применяется новая группа энтомологических препаратов, одним из которых является Аденопросин.

Цель исследования: изучить эффективность применения Аденопросина в составе комплексной терапии, а также оценить отдаленные результаты лечения пациентов с ДГПЖ и ХП.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациентов с ДГПЖ и ХП, рандомизированных в две группы по 30 человек. В группе сравнения (ГС) проводилась традиционная терапия α -адреноблокаторами и фторхинолонами. В основной группе (ОГ) проводилась аналогичная терапия в сочетании с Аденопросином в течение 6 мес. Период наблюдения составил 12 мес.

Результаты. Исходно группы были однородными. Ко второму визиту выявлены значимые различия между результатами в ОГ и ГС. К завершению наблюдения количество дневных и ночных мочеиспусканий были меньше на 25 и 38% соответственно, по шкале NIH-CPSI средний балл был меньше на 5,5, по шкале IPSS – на 4,5 балла, а качество жизни, по данным шкалы QoL, было лучше на 1,3 балла. Qmax в основной группе была выше на 25,2%, Vпж был меньше на 15,1%, а Vom – на 28,9%. Через 3 и 6 мес. результаты в ГС значимо не улучшились, выявлена отрицательная динамика по основным показателям на визите 4. Результаты, полученные в ОГ на визитах 3 и 4, также статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от показателей в ГС. За 12 мес. наблюдения зафиксировано 7 (23,3%) случаев рецидива ХП в группе сравнения и 1 (3,3%) – в основной группе.

Заключение. По результатам проведенного исследования применение препарата Аденопросин® позволило более эффективно купировать СНМП и воспаление в предстательной железе в ОГ в течение 6 мес. Полученный эффект сохранялся в течение следующих 6 мес. после применения, о чем свидетельствует динамика исследуемых показателей и частота рецидивов хронического простатита.

Ключевые слова: Аденопросин, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, энтомологические препараты

Введение. В течение многих лет доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хронический простатит (ХП) считаются одними из наиболее частых причин развития симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) и входят в число наиболее значимых урологических заболеваний [1–5]. ДГПЖ выявляют у 42% мужчин до 60 лет и у 90% в возрасте старше 90 лет. Более 30% из них переносят хирургические операции по поводу данного заболевания [6–9]. ХП диагностируется у 25% мужчин, страдающих заболеваниями органов мочевыделительной системы, что превышает 9% всей мужской популяции, а по некоторым данным, распространенность заболевания может быть даже выше [1–5]. При этом ДГПЖ и ХП имеют ряд общих патогенетических механизмов развития и зачастую являются составляющими патологических изменений предстательной железы.

Гиперплазия простаты часто протекает на фоне воспалительных изменений, которые обычно носят очаговый характер и ограничены парауретральной зоной. По данным морфологического исследования, у 96,7% мужчин с ДГПЖ в ткани простаты выявлены признаки хронического воспаления различной степени выраженности [10]. Согласно результатам ряда других исследований, ДГПЖ выявлена у 57,2% мужчин с ХП, ХП – у 38,7% пациентов с ДГПЖ [6–9, 11].

Кроме того, важно отметить, что ДГПЖ и ХП существенно влияют на качество жизни мужчин и могут приводить к таким серьезным осложнениям, как острая задержка мочи и поражение верхних мочевыводящих путей, а также к эректильной дисфункции и психоэмоциональным нарушениям [12–14]. При этом сочетание этих заболеваний увеличивает риск развития осложнений [13–15]. Воспалительные изменения в простате на фоне ДГПЖ могут усиливать как ирритативные, так и обструктивные симптомы

нижних мочевыводящих путей. Очень часто недооценка симптомов простатита становится причиной низкой эффективности медикаментозной терапии, а также приводит к увеличению числа осложнений после хирургического лечения [15–17].

В настоящее время в нашем арсенале имеется широкий выбор медикаментозных и немедикаментозных методов лечения ДГПЖ и ХП. Препаратом первой линии в терапии мужчин с ДГПЖ являются α -адреноблокаторы. Терапия ХП может включать достаточно большое количество различных препаратов, основными среди которых можно выделить антибактериальные и противовоспалительные средства. Кроме того, активно применяются фитопрепараты и физиотерапевтические методы лечения [1, 2]. Однако выбор правильной тактики лечения мужчин с ДГПЖ и ХП продолжает вызывать массу вопросов. Преобладание ирритативной симптоматики, отсутствие стойкого эффекта от приема α -адреноблокаторов, частые обострения ХП требуют использования дополнительных методов в лечении таких пациентов [18, 19].

В последнее время все шире применяется новая группа энтомологических препаратов, представляющих собой биологически активные субстанции с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, полученные из биомассы определенных насекомых [20–22].

Аденопросин® – это энтомологический препарат, который получен из личинок непарного шелкопряда (*Lymantria dispar*) с использованием современных биотехнологий. Биологически активные компоненты препарата снижают образование фосфолипазы A2 и высвобождение арахидоновой кислоты, активность провоспалительных факторов ИЛ-6 и ИЛ-8, оказывают антипролиферативное действие, при этом уменьшается проницаемость капилляров, улучшается микроциркуляция в предстательной железе, редуцируется отек простаты, что позволяет использовать его как вспомогательное средство в лечении пациентов с ДГПЖ и ХП [23–26].

Цель исследования: изучить эффективность применения энтомологического препарата Аденопросин® в составе комплексной терапии, а также оценить отдаленные результаты лечения пациентов с ДГПЖ и ХП.

Материалы и методы. Нами проведено обследование и лечение 60 пациентов с ДГПЖ в сочетании с хроническим бактериальным простатитом категории II в стадии обострения, согласно классификации Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH, 1995). Диагноз был установлен на основании анамнеза, результатов пальцевого ректального исследования простаты (ПРИ), трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), урофлоуметрии, анализа крови на простатоспецифический антиген (ПСА), микроскопии и бактериологического исследования секрета предстательной железы (ПЖ).

Пациенты были включены в исследование согласно следующим критериям: суммарный балл по шкале IPSS от 8 до 19, объем остаточной мочи (Vom) от 30 до 100 мл, объем предстательной железы (Vпж) более 30 см³, уровень ПСА в крови не более 4 нг/мл, максимальная скорость потока мочи по данным урофлоуметрии (Qmax) менее 15 мл/с, бактериальный характер воспаления (микробное число >10⁴ КОЕ/мл), отсутствие сопутствующей медикаментозной терапии, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: камни мочевого пузыря и мочеточников, гематурия, подозрение на рак простаты или мочевого пузыря, аллергические реакции на используемые препараты, оперативные пособия на органах малого таза, инфекции мочевыводящих путей, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, врожденные аномалии развития мочеполовой системы, онкологические и тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, гипогонадизм.

Методом случайной выборки пациенты были распределены в две группы по 30 человек.

В группу сравнения (ГС) были включены пациенты, которым проводилась традиционная терапия препаратом из группы α -адреноблокаторов (тамсулозин 0,4 мг 1 раз в день в течение всего периода наблюдения) и антибактериальным препаратом группы фторхинолонов (левофлоксацин 500 мг 1 раз в день в течение 4 нед.). В основной группе (ОГ) проводилась аналогичная традиционная терапия, но в сочетании с Аденопросином по 1 свече 1 раз в день в течение 6 мес.

Оценка эффективности лечения проводилась при обращении (визит 1), через 4 нед. (визит 2), 3 мес. (визит 3), 6 мес. (визит 4), 12 мес. (визит 5) от начала лечения. Оценивали частоту мочеиспусканий в дневное и ночное время (ноктурия), средний балл по шкалам Международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах (International Prostate Symptom Score, IPSS), оценки качества жизни (Quality of Life, QoL), Индекс шкалы симптомов хронического простатита (National Institute Of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI), максимальную скорость потока мочи (Qmax), объем предстательной железы (Vпж) и объем остаточной мочи (Vom), результаты микроскопического и бактериологического исследования секрета простаты.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы MS Excel 11.0 из стандартного пакета MS Office 2013, а также программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0. При проверке статистических гипотез применяли методы параметрической (*t*-test Стьюдента) статистики.

При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок рассчитывали параметр p , вероятность справедливости нулевой гипотезы была принята равной 5 % ($p < 0,05$).

Результаты. Сравнительная характеристика результатов исследования, полученных в течение 12 мес. в двух группах, представлена в таблице.

Согласно полученным в ходе исследования данным (см. таблицу), исходно группы были однородными, в исследуемых показателях не было выявлено достоверных различий. У всех пациентов, включенных в исследование, по результатам бактериологического исследования секрета простаты подтвержден бактериальный характер воспаления. В группе сравнения была выявлена *E. coli*, *Ent. faecalis*. В ОГ результаты были сопоставимыми: *E. coli*, *Ent. faecalis*, *St. epidermidis*. Все микроорганизмы были чувствительными к левофлоксацину.

Полученные в ходе визита 2 данные свидетельствуют об эффективности антибактериальной терапии, проведенной в обеих группах. По результатам бактериологического исследования секрета простаты у всех пациентов обеих групп не был выявлен рост микрофлоры.

За 12 мес. наблюдения зафиксировано 7 (23,3%) случаев рецидива ХП в группе сравнения и 1 (3,3%) – в основной. В обеих группах не было зафиксировано ни одного эпизода острой задержки мочи и случаев необходимости выполнения хирургического лечения. Кроме того, за весь период наблюдения не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Аденопросин®.

Обсуждение. На сегодняшний день доказана роль воспаления в развитии ДГПЖ: клетки воспалительных инфильтратов (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, продуцируют цитокины (IL-6, -8, -21), фактор роста фибробластов, что приводит к усилению пролиферации фибробластов и нарушению метаболических процессов в предстательной железе. Наличие простатита ускоряет рост гиперплазированной ткани простаты и усиливает выраженность клинической симптоматики заболевания [15, 16].

На фармацевтический рынок России Аденопросин® вышел в 2019 г., тем не менее он уже широко применяется в урологии при лечении ДГПЖ и ХП, а его эффективность подтверждена в ряде исследований, в которых были продемонстрированы противовоспалительные, антиоксидантные, ангиопротективные, иммуномодулирующие свойства препарата [20–26].

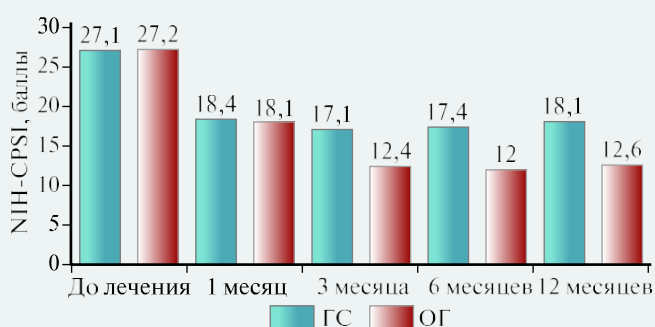


Рис. 1. Динамика среднего балла по шкале NIH-CPSI в двух группах в течение 12-ти месяцев наблюдения

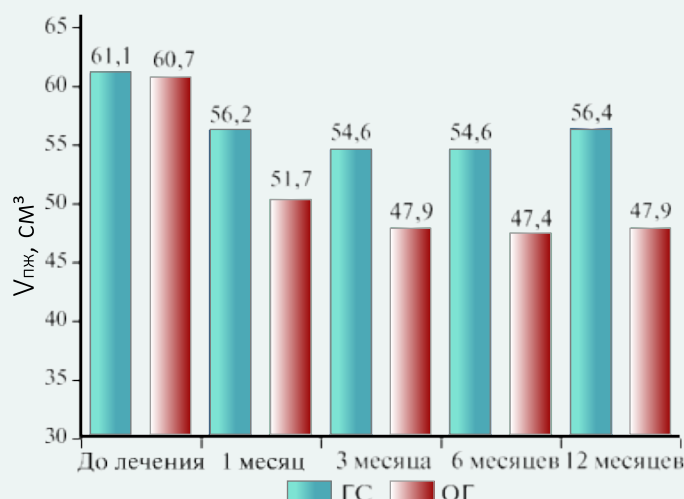


Рис. 2. Динамика объема предстательной железы в двух группах в течение 12-ти месяцев наблюдения

L. Olariu et al. выявили антиоксидантный эффект, связанный с уменьшением внутриклеточного пероксида водорода в клетках гиперплазии предстательной железы, а также значительное уменьшение активности внеклеточных IL-6 и IL-8, что подтверждает наличие противовоспалительного эффекта Аденопросин® [20].

В своем исследовании I. Dumbraveanu et al. назначали Аденопросин® мужчинам с хроническим простатитом и возникшей на его фоне эректильной дисфункцией. По результатам исследования у пациентов отмечено значительное уменьшение симптоматики хронического простатита [21].

Ghicavii V. et al. по результатам клинического исследования заключили, что Аденопросин® может уменьшать фиброзные изменения в простате и уменьшать ее объем при ДГПЖ. Данный препарат может быстро и эффективно влиять на устранение симптомов заболевания и улучшать уродинамические показатели уже в первые 3–4 нед. лечения. По мнению авторов, уменьшение объема предстательной железы происходит за счет как уменьшения парапростатического отека и венозной задержки в ткани предстательной железы, так и влияния на сосудистую фазу проницаемости капилляров при воспалении [23].

Согласно полученным в ходе нашего исследования данным, уже ко второму визиту были выявлены значимые различия между результатами в основной группе и группе сравнения. Так, количество дневных и ночных мочеиспусканий уменьшились, результаты по шкале IPSS, NIH-CPSI и QoL улучшились по сравнению с группой контроля (рис. 1). Через 3 и 6 мес. терапии от ее начала результаты в группе сравнения значимо не улучшились со времени визита 2, более того, выявлена отрицательная динамика по основным показателям на визите 4 по сравнению с визитом 3. В основной группе мы наблюдали положительную динамику, а результаты, полученные на визитах 3 и 4, также статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от показателей в группе сравнения.

Результаты проведенного нами исследования согласуются с данными, представленными в литературе [24–26].

В другом исследовании проф. В. Л. Медведев и проф. М. Е. Ефремов в 2020 г. [25] продемонстрировали эффективность применения препарата Аденопросин® в комплексном лечении пациентов с хроническим бактериальным простатитом. В исследование были включены 60 пациентов, распределенных на 2 группы: 1-я – 30 пациентов, в лечении которых на фоне антибактериальной терапии применялся Аденопросин®, 2-я группа – 30 пациентов, в лечении которых использовали только антибактериальный препарат. Курс лечения составил 30 дней, общее время наблюдения за пациентами – 3 мес. По результатам исследования авторами зафиксировано уменьшение болевого синдрома, снижение общего балла простатических симптомов по NIH-CPSI, улучшение эректильной функции, снижение маркеров воспаления в железе в группе пациентов, получавших Аденопросин®.

Сравнительная характеристика результатов исследований, полученных в течение 12 месяцев в двух группах

Таблица

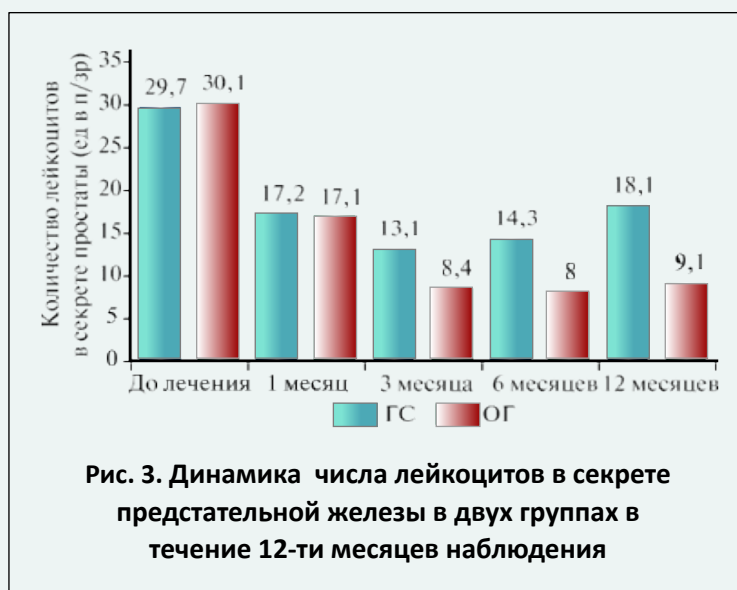
Показатель	Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4		Визит 5	
	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ
Частота микций	13,8±2,1	13,7±2,2	7,2±1,3	7,0±1,1*	6,9±1,1	5,5±1,2*	7,1±1,9	5,4±1,1*	7,6±2,8	5,7±1,1*
Ноктурия (число мочеиспусканий)	4,2±1,4	4,3±1,5	2,0±0,9	1,9±0,9*	1,9±1,0	1,3±1,0*	2,0±1,2	1,2±0,9*	2,1±1,4	1,3±1,1*
IPSS, баллы	18,6±1,2	18,5±1,2	14,1±1,2	14,0±1,1*	14,0±1,0	9,8±1,1*	14,2±1,5	9,6±1,1*	14,4±2,2	9,9±2,1*
QoL, баллы	5,1±0,8	5,2±0,8	3,7±1,2	2,6±1,1*	3,1±0,9	2,3±0,9*	3,4±0,7	2,1±0,7*	3,5±0,9	2,2±0,8*
NIH-CPSI, баллы	27,1±2,0	27,2±2,2	18,4±2,5	18,1±2,1*	17,1±2,0	12,4±2,6*	17,4±2,0	12,0±2,5*	18,1±4,3	12,6±5,9*
Кол-во лейкоцитов в секрете простаты (ЕД в п/зр)	29,7±4,8	30,1±4,7	17,2±3,1	17,1±2,1*	13,1±4,0	8,4±3,6*	14,3±4,1	8,0±3,2*	18,1±4,2	9,1±3,4*
Q _{max} , мл/с	7,8±1,7	7,9±1,8	10,8±2,2	11,0±2,4*	10,9±1,9	13,9±2,3*	10,4±2,1	14,2±2,1*	10,4±2,5	13,9±2,6*
V _{пж} , см ³	61,1±10,7	60,7±10,4	54,2±10,6	51,7±12,1*	54,6±10,8	47,9±10,4*	54,6±10,8	47,4±10,6*	56,4±10,8	47,9±10,8*
V _{ом} , мл	53,4±12,8	53,9±12,2	26,2±9,1	25,4±8,3*	23,3±8,2	19,0±7,2*	25,2±10,5	17,4±6,4*	27,3±14,0	19,4±10,3*

* — статистическая значимость различий по сравнению с ГС при $p < 0,05$.

В исследовании проф. Х. С. Ибишева и соавт. [26] оценивалась эффективность применения препарата Аденопросин® в лечении пациентов с ХРБП с множественной устойчивостью уропатогенов, выделенных из секрета предстательной железы, к антибиотикам. Были включены 58 пациентов с ХРБП, которых верифицированные в секрете предстательной железы (СПЖ) уропатогены обладали множественной лекарственной устойчивостью к рекомендуемым антибактериальным препаратам (АБП). Для оценки клинико-лабораторных показателей на всех этапах исследования (до лечения, через 1, 3, и 6 мес. после терапии) анализировались результаты анкетирования: NIH-CPSI, IPSS, лабораторных и дополнительных методов обследования. Все пациенты получали Аденопросин® в качестве монотерапии (ректально по 1 суппозиторию 1 раз в сутки), но в зависимости от длительности терапии были разделены на 2 группы: 1-я (n=41) – длительность терапии составила 30 дней, 2-я группа (n=17) – 90 дней. Согласно полученным результатам, проводимая терапия в обеих группах сопровождалась достоверным ($p < 0,05$) снижением выраженности симптоматики во всех периодах наблюдения,

согласно опросникам NIH-CPSI и IPSS, и улучшением лабораторных показателей микроскопического, бактериологического и иммунологического исследований СПЖ. При общей положительной динамике большинство показателей во 2-й группе значимо ($p<0,05$) отличались от таковых в 1-й.

Несмотря на достаточно большое количество исследований, подтверждающих эффективность Аденопросина в лечении пациентов с ДГПЖ и ХП, в литературе, к сожалению, недостаточно широко представлены отдаленные результаты терапии данным препаратом. В ходе проведенного нами исследования все пациенты находились под наблюдением в течение 12 мес. Результаты, полученные в основной группе на визите 5, были статистически значимо лучше, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Количество дневных и ночных мочеиспусканий были меньше на 25 и 38% соответственно, по шкале NIH-CPSI средний балл был меньше на 5,5, по шкале IPSS – на 4,5 балла, а качество жизни по данным шкалы QoL было лучше на 1,3 балла. Qmax в основной группе была выше на 25,2%, Vпж был меньше на 15,1%, Vom – был меньше 28,9%, а количество лейкоцитов – на 49,7% (рис. 3). При этом в группе сравнения отмечена отрицательная динамика по всем показателям по сравнению с визитом 4, которая, на наш взгляд, может быть связана с дальнейшим увеличением предстательной железы и сопутствующим усилением СНМП. Кроме того, необходимо отметить, что в основной группе зарегистрировано меньше на 85,7% наблюдений обострений ХП за период наблюдения.



Заключение. По результатам проведенного исследования применение препарата Аденопросин® позволило более эффективно купировать симптомы нижних мочевыводящих путей и признаки воспаления в предстательной железе в основной группе в течение 6 мес. после окончания терапии. Полученный эффект сохранялся в течение следующих 6 мес. наблюдения до года, о чем свидетельствует динамика исследуемых показателей и частота рецидивов хронического простатита. Энтеномологические препараты, в частности Аденопросин, с учетом их противовоспалительной, антиоксидантной активности и антипролиферативного эффекта в отношении клеток гиперплазии предстательной железы могут стать новым направлением в комплексной терапии пациентов с ДГПЖ и ХП.

Литература/References

1. Urology. Russian clinical guidelines. Under the editorship of Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. М.: GEOTAR-Media; 2018. 480 s. Russian (Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкар. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 480 с.).
2. Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J. et al. EAU guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). 2018. Available at: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/> Accessed 5 May 2019.
3. Schaeffer A.J. Classification (Traditional and National Institutes of Health) and Demographics of Prostatitis/Urology. 2002 Dec;60(6 Suppl):5–6; discussion 6–7. Doi: 10.1016/s0090-4295(02)02292-6.
4. Nickel J. Prostatitis. CUA Guidelines. Canadian Urol. Assoc. J., 2011;5(5):306–315. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031609>.
5. Rees J., Abrahams M., Doble A., Cooper A. and the Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus

guideline. BJU Int., 2015;116:509–525. <https://doi.org/10.1111/bju.13101>.

6. Gupta N., Rogers T., Holland B., Helo S., Dynda D., McVary K.T. Three-Year Treatment Outcomes of Water Vapor Thermal Therapy Compared to Doxazosin, Finasteride and Combination Drug Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: Cohort Data from the MTOPS Trial. J Urol. 2018 Aug;200(2):405–413. Doi: 10.1016/j.juro.2018.02.3088.

7. Roehrborn C.G., Barkin J., Tubaro A., Emberton M., Wilson T.H., Brotherton B.J., Castro R.P. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. BJU Int. 2014 Apr;113(4):623–635. Doi: 10.1111/bju.12500.

8. Roehrborn C.G., Barkin J., Siami P., Tubaro A., Wilson T.H., Morrill B.B., Gagnier R.P. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. BJU Int. 2011 Mar;107(6):946–954. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10124.x.

9. Roehrborn, C.G., Oyarzabal Perez I., Roos E.P., Calomfirescu N., Brotherton B., Wang F., Palacios J.M., Vasylyev A., Manyak M.J. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int. 2015;7. Doi: 10.1111/bju.13033.

10. Kudryavtsev Yu.V., Sivkov A.V. Morphological changes in prostate tissue in benign hyperplasia. Experimental and clinical urology. 2010;1:18–22.

11. Aboyan I.A., Tolmachev A.N., Lemeshko S.I. Morphological characteristics of hyperplastic prostate tissue in chronic prostatitis. Experimental and clinical urology. 2020;13(4):82–88.

12. Krsmanovic A., Tripp D., Nickel J. et al. Psychosocial mechanisms of the pain and quality of life relationship for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). Canadian Urological Association Journal, 2014;8 (11–12):403–408. <https://doi.org/10.5489/cuaj.2179>

13. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Combined drug therapy of patients with BPH. Urologiia. 2018;1:101–105.

14. Kuzmenko A.V., Gyaurgiev T.A., Kuzmenko G.A. Our experience of using hexane extract of *Serenoa Repens* fruit (Permixon) in the treatment of LUTS in clinical practice Urologiia. 2022;2:84–89.

15. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A., Barannikov I.I. Chronobiological status of patients with chronic prostatitis on the background of prostate adenoma. System analysis and management in biomedical systems. 2017;16(3):513–516.

16. 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. 2013;112(4):432–441. Doi: 10.1111/bju.12118.

17. Alyaev Yu.G., Gadzhieva Z.K., Rapoport L.M., Kazilov Yu.B. Medical treatment of lower urinary tract symptoms in men. The role of uroselectivity in drug selection. Andrology and genital surgery. 2014;1:6–14.

18. Gadzhieva Z.K., Kazilov Yu.B. New possibilities of treatment of combined symptoms of the lower urinary tract in patients with benign prostatic hyperplasia- prerequisites and advantages. Urologiia. 2017;1:95–102.

19. Neymark A.I., Neymark B.A., Torbik D.V. Tactics of managing a patient with benign prostatic hyperplasia with a large volume of it. Bulletin of medical science. 2017;1 (5):44–53.

20. Olariu L. et al. Entomological complex with pro-apoptotic and antiproliferative effect on prostatic dysplasia cells, EUROINVENT Cat., Timisoara, 2017.

21. Dumbraveanu I., Banov P., Arian I., Tanase A. Use of entomological drugs in the complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. Moldovan Journal of Health Sciences. 2017;14(4).

22. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9f4b8b0cd1fd-495e-9cf6-1e837e8870e2

23. Ghicavii V., Tanase A., Ceban E., Dumbraveanu I., Ciuhrii V. New Direction in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia Using Adenoprosin: Biologically Active Entomological Medicine. Urology. 2011;78.

24. Al-Shukri A.S., Kostyukov S.V., Maksimova A.V. Evaluation of the effectiveness of the use of the entomological drug Adenoprosin® in combination therapy of patients with lower urinary tract symptoms caused by benign enlargement of the prostate gland. Urological reports. 2021;11(4):337–344. Doi: 10.17816/uroved89410.

25. Medvedev V.L., Efremov M.E. Efficacy of the drug Adenoprosin® in the complex treatment of patients with chronic bacterial prostatitis. Innovative medicine of Kuban. 2020;(3):45–51. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-19-3-45-51>.

26. Ibishev H.S., Kogan M.I., Naboka Y.L., Ismailov R.S. Efficacy and safety of Adenoprosin in chronic recurrent bacterial prostatitis with multiple resistance of uropathogens isolated from prostate secretions to antibacterial drugs. Questions of urology and andrology. 2021; 9(4): 5–13. Doi: 10.20953/2307- 6631-2021-3-5-13.