



前列腺生物调节多PROSTATILEN: 药理学性质和30年泌尿科临床经验

PROSTATIC BIOREGULATORY POLYPEPTIDE PROSTATILEN: PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND 30-YEAR EXPERIENCE OF CLINICAL APPLICATION IN UROLOGY

© I.V. Kuzmin, S.Yu. Borovets, A.G. Gorbachev, S.Kh. Al-Shukri

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kuzmin IV, Borovets SYu, Gorbachev AG, Al-Shukri SKh. Prostatic bioregulatory polypeptide prostatilen: pharmacological properties and 30-year experience of clinical application in urology. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(3):243-258. <https://doi.org/10.17816/uroved42472>

Received: 18.08.2020

Revised: 08.09.2020

Accepted: 23.09.2020

文章总结了前列腺生物调节肽Prostatilen 30年临床使用的结果。所报告的试验研究表明,该药物的生物活性很高,并描述了其治疗机制。提供了临床研究结果,证明了用于治疗慢性前列腺炎的用途的有效性和病原性,良好的前列腺增生,肾脏和膀胱感染炎症和其他疾病。在巴甫洛夫第一圣彼得堡国立医科大学中显示了使用Prostatilen的经验。

关键词: 慢性前列腺炎; 前列腺增生; 肾盂肾炎; 膀胱炎; 男性生育前列腺肽; Prostatilen。

The review summarizes the results of 30-year clinical application of the prostatic bioregulatory peptide Prostatilen. The data from experimental studies, testifying for the high biological activity of the drug is shown, the mechanisms of its therapeutic action are described. The review presents the results of clinical studies demonstrating the effectiveness and pathogenetic justification of the prescription of Prostatilen in the treatment of chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, infectious and inflammatory diseases of the kidneys and urinary bladder, as well as of several other diseases. The experience of Prostatilen application in the urological clinic of First Pavlov Saint Petersburg State Medical University is shown.

Keywords: chronic prostatitis; benign prostatic hyperplasia; pyelonephritis; cystitis; male fertility; prostate peptides; Prostatilen.

绪论

从组织获得的动物提取物用于治疗目的的使用植根于遥远的过去。许多世纪和千年以来,所有已知文明的代表都将其用作药物。因此在传统中药中有1500多种消耗动物的药物。相当多的描述在古代印度的医学文献中。古埃及和前哥伦布时期的美国医者使用了各种提取物和生物起源的提取物。古斯拉夫人的动物组织药物也在医生的武库中占有重要地位。1778年建立了俄罗斯第一个制药登记册Pharmacopea Rossica, 其中很大一部分专门用于描述动物来源的药品,可以被官方的国

家医学认可[1]。在19世纪进行动物组织提取物的功效的第一次科学研究,并与法国生理学家的名字相关联S. Brown-Sequara和我们著名的同胞I.I. Mechnikov,研究了“精胺”的生物学特性。该术语是指从睾丸,卵巢,脾脏和其他器官的组织中获得的底物。

肽调节生物过程的一般原理和调节肽的生物活性机制

目前,有数百种动物源性药物用于治疗目的,生物调节肽在其中占有重要地位[2]。他们研究的现代历史可以追溯到1970年代,当V.Kh. Khavinson和V.G. Morozov国内研究

人员开发了一种从动物组织中获得具有肽性质的特殊生物活性物质-细胞分裂素的方法[3]。随后发现,这些物质几乎包含在所有器官和组织中,功能上属于生物调节系统的介导环节,其生物活性由氨基酸组成的特定寡聚分子决定-低分子量肽[4]。进一步的研究表明,细胞学对各种生理功能的调节作用,就是它们归因于调节肽类别的基础。

调节肽的理论基于生理过程中肽调节的概念,由俄罗斯杰出的生理学家和生物化学家被I.P. Ashmarin提出了。根据这个概念,肽调节被认为是协调重要活动的最重要和最古老的机制,它是在多细胞生物进化过程中产生的,其中肽本身是细胞间信息的载体和传递者[5]。调节肽具有多功能性,每个类型的分子都有自己独特的程序,定义为他们作为活化剂或生理过程抑制剂的直接作用。这也就意味着有能力诱导具有这种特性的其他物质的释放。体内合成内源性或外源性调节肽后,将释放出新的生物活性物质部分,从而又开始释放下一组肽调节剂。因此,形成了由术语“肽级联”表示的过程。结果肽的生物调节具有非凡的灵活性,并允许在正确的位置在短时间内形成所需量的所需调节物质[6]。

在临床实践中应用生物调节肽有着根本的科学依据。治疗效果的最重要目标是在所需方向上对细胞功能活性的校正。细胞间介体的功能是作为分泌蛋白-细胞因子,和支持细胞群体结构和功能稳态的肽生物调节剂[7]。分子水平上生物调节肽的生物活性机理可以表示如下。寡聚肽通过细胞质和核膜进入细胞核。这些肽与基因启动子区的互补相互作用是核糖体上蛋白质转录,翻译和合成的信号。这些过程有助于改变各种器官和组织的功能,从而提供必要的治疗效果[8]。

外源肽生物调节剂用于治疗目的的使用具有许多独特的特征。一方面,它们的治疗作用并不局限于接受药物的直接时间。由于存在肽级联,治疗效果在药物停止进入人体后

保持很长时间。相对较短的5-10天疗程可触发持续2、4级的级联反应,而一些报告甚至长达6个月。肽生物调节剂临床应用的另一个特点是其最终作用不会随着引入人体的肽制剂量的增加而增加,因为每种肽都有一定的限制,此后剂量的增加不再引起临床作用的增加[9]。该作用归因于生物调节的级联原理,其中一定量(通常不重要)的底物足以触发链反应。与肽调节级联的存在也与调节肽效应的不可调节性有关,当最低剂量的药物能够有助于实现重要的临床结果时。

最初动物产生的肽制剂只用于恢复和正常的器官和组织的功能,他们是从中产生的。随后发现这些肽在最重要的生理过程中也具有显着的全身作用,并在细胞和分子水平发挥作用[3]。正是由于这个原因,组织肽提取物后来被称为生物调节肽。强调了他们参与调节人体基本生理过程-细胞分化和增殖、机体发育和衰老的可能性,遗传信息的交换和复制。

来自前列腺PROSTATILEN的多肽制剂的 药理特性

到今天为止临床实践中使用了来自胸腺,大脑皮层和许多其他器官和组织的肽制剂,但是最普遍的是基于前列腺的药物。1980年代中期,首先从牛前列腺中获得了前列腺肽[10]。像其他生物调节肽一样,他们缺乏物种特异性,但是显示出明显的组织特异性,即在这种情况下对前列腺组织有向性。因此,具有显着的全身作用,前列腺肽已显示出在其靶器官-前列腺上发挥最大作用的能力。随后,通过超滤前列腺肽复合物,分离出药物的治疗形式-Prostatilen。

最初的实验研究结果揭示了Prostatilen的多种生物学特性,后来获得了临床证实。发现了抗炎和免疫作用,改善血液的血液动力学和流变性的能力以及直接的肌收缩作用[11-16]。

前列腺对微循环的影响有几个因素。Prostatilen有降凝作用并降低血小板聚集程度[10, 11]。实验的1周内选择Prostatilen会导致血液凝固时间显著延长,并且血管壁的抗凝集活性增加[11]。前列腺素在内皮损伤的情况下防止血小板粘附并导致血小板聚集减少。前列腺肽也直接影响血栓形成。发现实验动物的小静脉血栓形成频率,并且暴露于Prostatilen时血凝块的横截面积显著降低比对照组[11, 12, 17]。小静脉血栓抵抗力增加可能与调节肽对血管壁前列环素生物合成的作用有关[18]。此外,还发现了前列腺肽增强血液纤溶活性的能力[19]。因此,前列腺肽对止血系统的作用是由于对血液凝固和纤维蛋白溶解过程的影响,以及血小板-血管机制。这些作用决定了Prostatilen恢复血液流变特性并改善受影响器官中微循环的能力。血流动力学正常化是成功治疗炎症性疾病的最重要因素。

Prostatilen也具有直接的抗炎作用。一方面,这归因于Prostatilen增强抗组胺药和抗5-羟色胺抗体合成的能力[13]。前列腺提取物抗炎作用的另一个可能原因是据称存在抑制MCP1刺激的细胞迁移的药物。考虑到MCP1 (monocyte chemotactic protein1)是确保单核细胞/巨噬细胞, NK-细胞和活化T-淋巴细胞向炎症灶迁移的主要趋化因子之一[20],因此这种抗前列腺肽抗炎作用的机制的存在可能具有重要的现实意义。

Prostatilen的高生物活性表现在调节代谢过程的能力上。实验表明,每隔一天将0.02 mg的Prostatilen在1 ml盐水中每隔三周引入小型实验动物中,会导致甘油三酸酯水平降低,血清中的总胆固醇和尿酸以及睾丸中5-羟色胺和儿茶酚胺的增加[21-23]。

Prostatilen的免疫亲和作用表现为调节和刺激作用,具有重要的临床意义[14, 15]。Prostatilen促进T淋巴细胞, NK细胞和吞噬细胞的功能活性增加[15, 24]。

前列腺肽对膀胱平滑肌具有直接的肌营养作用。Prostatilen在*in vitro*增加逼尿肌的基调和收缩活动,增加其相收缩的幅度[12, 16]。这种情况下,前列腺肽会导致逼尿肌的自发收缩活性降低。这可能与肽对膀胱起搏器平滑肌细胞的作用有关[16]。因此,Prostatilen对逼尿肌有调节作用,就增强减少的收缩活动并抑制其增加。Prostatilen独特效应具有本质的临床意义。

Prostatilen具有其他肽生物调节器所特有的一系列重要特性。其中之一是显著的抗保护作用。研究表明,该药物可刺激从幼年 and 老年动物身上获得的前列腺细胞培养物的生长,证明了高组织特异性和衰老过程中对前列腺组织再生作用的分子机制的选择性。因此,Prostatilen对前列腺的渐进过程具有抑制作用,这是过早衰老的特征,并有助于与年龄有关的前列腺病理的发展[25, 26]。

目前,用于治疗泌尿系统疾病的几种药物属于前列腺肽类—Vitaprost, Uroprost, Samprost[27-30],但是Prostatilen是第一种在医学实践中得到广泛应用的前列腺肽生物调节剂。2020年从临床应用开始到现在已经30年了。在1990年代初期,发表了第一批临床结果。在前列腺疾病的治疗Prostatilen表现出高效率[31-33]。随后,该药物开始积极成功地用于治疗其他泌尿系统疾病[24, 34-36]。

PROSTATILEN在治疗前列腺炎性疾病

在治疗慢性前列腺炎时广泛使用前列腺肽。Prostatilen高效率与药物对前列腺炎发展的主要致病机制的作用有关。这主要是指恢复前列腺的血液动力学,但也有一个重要的抗炎和免疫性的影响。为微循环障碍和前列腺的充血过程拨出慢性前列腺炎发展中起主导作用[37-39]。此外,血液动力学异常不仅在慢性非细菌性前列腺炎的发病机理中(根据NIH分类为III类),而且在急性和慢性细菌性前列腺炎(根据NIH分类为I和II类)中也很重要[40]。

实验表明前列腺的炎症最开始是无菌的,但是在近四分之一的情况下已经在急性期的炎症过程发展为细菌性前列腺炎的发展可能是由于前列腺的抗药性降低,这可能是由于前列腺的结合性紊乱引起的,也包括,降低前列腺输出管的张力,产生尿道-前列腺反射,并降低前列腺分泌的杀菌性能,随后感染。Prostatilen研究中在急慢性前列腺炎实验模型上的有效性时,发现以0.1毫克/100克体重的剂量对动物给药Prostatilen 5-10天可减少前列腺组织的白细胞浸润,改善了腺泡上皮的功能活性并消除了小静脉血栓形成。这种效应研究非细菌性,并伴有细菌性前列腺炎[17]。

1991年首次大规模临床试验的结果发表了,被V.N.Tkachuk教授的指导下进行。关于治疗慢性前列腺炎的有效性研究。307位在18至70岁之间的年龄男性被研究了。每天10个天指定Prostatilen, 5或10毫克肌肉注射。几乎所有病人都看到临床上的改善,表现为疼痛和痢疾的减少或消失,性功能的改善,其中55.4%具有持久性,在所有6个月期间都有记录[31]。抱怨性功能障碍的230位患者中,有的102位表明其完全康复,有的96位表明有所改善。主观数据被已确认实验室和仪器研究的结果。注意到前列腺大小和一致性的正常化,尿液,射精和前列腺分泌物中白细胞数量减少,改善排尿指标。其他研究人员也获得了类似的结果。95%使用Prostatilen治疗的患者观察临床改善[32, 33]。实验揭示的功效并在临床条件下得到证实,前列腺肽已成为治疗非细菌性和细菌性前列腺炎患者的主要药物之一。既有单一疗法的形式,也有与其他药物组合的形式。

巴甫洛夫第一圣彼得堡国立医科大学中,泌尿外科系进行的研究显示,在慢性细菌性前列腺炎患者中,前列腺素和胸腺肽(胸腺原)的合成类似物联合使用具有很高的效率[41]。共有63名病人接受了治疗,分为三组。第一组的患者按每日100 μg的剂量服用Timogen,第二组一直肠栓剂中Prostatilen

每天30毫克,第三组一以上剂量的胸腺原和Prostatilen组合。治疗期为5天。同时根据前列腺快速反应抗生素方案的结果,所有患者都接受了抗药性治疗。指定前列腺和胸腺肽生物调节器的组合时,效率最高。第二组中有75%的患者在治疗结束后保持临床效果的持续时间超过4个月,第三组中84%的患者-5个月。这项研究结果使我们得出结论,与单独使用Prostatilen和胸腺激素联合使用相比,与每种药物联合使用的最佳临床结果对前列腺炎的发病机理和免疫稳态指标均具有更深的影

PROSTATILEN治疗生殖疾病的患者

前列腺炎对精子图参数和男性遗传能力有不利影响[42, 43]。R. A. Condorelli和合著者发布[44]荟萃分析表明,患有慢性细菌性前列腺炎的患者存在精子浓度降低,生存力,全身和进行性运动降低的趋势,以及慢性非细菌性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征-射精量,精子浓度,进行性运动性和形态改变的趋势精子,以及射精中锌浓度的降低和其中抗精子抗体数量的增加。

对前列腺肽对慢性前列腺炎患者生殖功能的影响进行了若干临床研究。S. A. Sel' kov和等人合著者研究结果证实了任命Prostatilen的致病性有效性和临床疗效。[45]观察到32例慢性前列腺炎并发勃起和生殖功能受损。检查组的病人得到标准的治疗,而主要群体的病人则在10天内每天增加两次直肠栓塞。治疗结束后,接受前列腺素治疗的患者的精子浓度从35.3增加到4420万/毫升(+9%),而对对照组则从34.1增加到3530万/毫升(+4%)。Prostatilen吃时候,注意到A和B类精子运动性指标的更明显的积极动态。前列腺素组中形态正常形式的数量从53%增加到73% ($p < 0.05$),而在比较组中,形态上几乎没有变化。除了使用Prostatilen治疗的患者的精子图参数的积极变化外,勃起功能也得到了更明显的改善[45]。

为了在先前注册的药物“Prostatilen”（直肠栓剂，30毫克，RU LS000925，日期为2010年5月31日）的基础上提高对生殖系统疾病患者的治疗效果，开发了一种特殊形式的药物“Prostatilen AC”（直肠栓剂），其中包括除前列腺素的调节肽外，还有精氨酸锌甘氨酸螯合化合物（180毫克）形式的L-精氨酸（100毫克）和锌（23毫克）组成。使用Prostatilen AC进行实验研究的第一批结果显示了令人鼓舞的结果[46]。对患有诱发性慢性前列腺炎的小型实验动物按190毫克/公斤动物体重的剂量开具Prostatilen AC处方。炎症发生28天后，使用无创伤探针以熔融形式在30天内注射药物。研究结果表明，Prostatilen AC具有明显的促有机体抗炎作用，表现为前列腺量减少，尿液中蛋白质含量降低，酸性磷酸酶活性，血清中铜蓝蛋白和C反应蛋白浓度降低。

实验研究的积极结果已在临床上得到证实。在一项多中心临床研究中，观察到98位25-45岁之间年龄的男性，其确诊为慢性非细菌性前列腺炎并伴有相关的生殖功能障碍[47]。Prostatilen AC患者的预约导致射精中抗精子抗体含量减少。到研究结束时，射精中抗精子抗体患者的比例下降了22.4%。该研究的结果具有重要的现实意义，因为射精中抗精子抗体的含量过高是自身免疫性男性不育症的实验室表现。

另一项研究中举行在巴甫洛夫第一圣彼得堡国立医科大学，泌尿外科系研究了Prostatilen AC对精子DNA片段化程度的影响[48]。这种疾病是对雄配子DNA的遗传损伤的一种特殊形式，可导致生育力和胚胎发育的问题。病变的数量越高，遗传物质的完整性和怀孕的可能性就越低[49]。该研究纳入了25名患有慢性非细菌性前列腺炎的患者，他们申请了在早孕期结冰的配偶（性伴侣）。每天患者接受直肠栓剂形式的Prostatilen AC，疗程为10个栓剂，并在20天内重复治疗。治疗前精子中DNA断裂的平均水平为 $18.99 \pm 6.87\%$ ，

治疗后为 $9.76 \pm 4.32\%$ 。破坏精子DNA的完整性会降低其受精能力，这是导致在自然生殖周期和辅助生殖技术程序实施过程中，在胚胎发生早期阻止胚胎发育和消除胚胎的主要原因之一。研究结果得出的结论是，Prostatilen AC用于治疗慢性非细菌性前列腺炎的患者可改善射精的可育性，使精子DNA片段正常化，可建议用于人工授精程序的准备。Prostatilen AC在这类患者中的持续积极作用持续了2个月。在第3个月末有减弱的趋势，因此有可能建议在2个月后重复疗程自治疗结束以来[50]。O.B. Zhukova研究结果[51]证实在计划中的男性准备使用辅助生殖技术期间，Prostatilen AC可被视为治疗男性不育的首选药物。开药后1毫升精子的浓度增加32.5%，正常形态形式的数量增加20%，快移精子的比例增加18%[51]。其他O.B. Zhukova研究和合著者[52]表明，慢性细菌性前列腺炎和生殖功能受损的患者接受Prostatilen AC治疗20天，与初始水平相比，逐步移动形式的精子比例增加了62%，射精中活性氧含量和精子比例减少了DNA碎片。还注意到射精中白细胞数量的减少，这与Prostatilen AC的抗炎作用有关[52]。获得的临床结果显示治疗慢性前列腺炎和精子症时使用Prostatilen有病原性并在临床上有效。

PROSTATILEN良性增生治疗

临床使用Prostatilen 的重要领域是对前列腺增生症（BPH）患者的治疗。BPH与前列腺的慢性炎症（慢性前列腺炎）之间的联系已在众多研究中得到证实。因此，在先前被诊断患有慢性前列腺炎的患者中，BPH的检测频率是其2.4倍[53]。慢性炎症对BPH发展的作用机理可以描述如下。前列腺组织发炎时，会形成浸润，主要由T-细胞和巨噬细胞组成。这些炎性浸润物中，产生细胞因子（IL2, IL6, IL8, IL15和干扰素 γ ），从而增强前列腺细胞（主要是成纤维细胞）的增殖。毗邻于炎症灶的前列腺细胞死于不明原因，其位置被间质增生区占据[54]。前列腺上皮细胞的增殖受

到促炎性趋化因子单核细胞趋化蛋白1(MCP1)的刺激,在增生过程中,其在前列腺组织和分泌物中的含量增加[55]。炎症对前列腺组织增殖的这种影响与年龄相关的免疫系统减弱有关。伴随着荷尔蒙失调,它会导致抑制细胞的破坏,导致淋巴细胞逐渐浸润前列腺,并引发一系列导致BPH发生的事件。

BPH患者使用Prostatilen的致病基础是该药物具有抗炎,抗增殖和免疫调节作用。另外已经提出前列腺肽的组成包含对趋化因子MCP1具有抑制作用的物质,该物质也抑制前列腺细胞的增殖。小型实验动物中诱导BPH的实验研究结果非常具有说服力,该研究结果表明,以1毫克/公斤的剂量服用前列腺素可防止前列腺的质量和体积增加[56]。这方面在Prostatilen增生症患者中使用前列腺素进行生物调节治疗似乎在病原学上是合理的。临床研究表明,Prostatilen治疗BPH的效率很高,这在许多出版物中都有反映[36, 57-60]。最合适的方法是在短期疗程中以小剂量单剂量(每次注射5-10毫克或每个直肠栓剂最多30毫克)给患有BPH的患者开药,并以3-6个月的间隔持续5-15天[59]。研究结果表明在巴甫洛夫第一圣彼得堡国立医科大学进行了。该研究纳入了56位BPH患者,他们没有严重的膀胱出口梗阻迹象,没有手术治疗的迹象。所有患者均在含有30毫克药物和90毫克Dimexide的直肠栓剂中开处方15天,晚上栓剂1次。每三个月重复一次治疗过程。一年之内共开设了4门课程。第一个疗程后,所有患者均注意到排尿困难的程度有所减轻。每天排尿次数从 9.4 ± 1.4 降低至 5.3 ± 1.1 ($p < 0.05$),膀胱中残留尿量减少了一半以上,最大尿流量从 7.9 ± 2.5 至 17.8 ± 1.7 毫升/s ($p < 0.001$)。根据国际IPSS量表,总分的显著减少证实了临床改善。治疗后临床效果一直持续到下一疗程开始。治疗的第一个过程中,阻塞性和刺激性症状逆发展的强度更加明显,这显然与治疗开始时前列腺活动性炎症的抑制有关。治疗开始一年后,观察到的病人的最大排尿速度得到了可靠的提高,剩余的尿量也比基线水平下降了。

一年的观察期间,没有一个病人患急性尿潴留、血尿或尿残量增加的情况,而且也没有必要进行迅速干预。该治疗耐受性良好,未发现与治疗相关的不良事件[59]。该研究的结果以及许多其他进行的研究表明,Prostatilen在治疗BPH患者中的有效性不仅不低,而且还超过了使用主要药物治疗BPH— 5α -还原酶抑制剂和 α 受体阻滞剂的结果[60]。治疗过程中,下尿路症状的严重程度降低,患者的生活质量提高,膀胱的排空功能改善,最大尿流率增加和残余尿量减少证明了这一点。

Prostatilen的特点是对逼尿肌有直接的肌支作用,具有其独特的特征。实验表明,随着膀胱肌细胞收缩活性的降低,Prostatilen具有刺激作用,而在逼尿肌具有非自愿活性(过度活跃)的情况下,前列腺素具有抑制作用[16, 34]。药物的这种多方向作用的存在与调节肽的基本生物学特性有关—发挥归一化作用的能力取决于器官中病理变化的性质。这种作用具有重要的临床意义,因为在补偿期的BPH患者中,逼尿肌的收缩活动经常被发现,在临床上表现为膀胱过度活动,而逼尿肌的代偿能力降低,其机能减退[61, 62]。这方面,Prostatilen增生症在BPH患者中的使用效果非常显著,一方面有助于减轻刺激性症状的严重程度,另一方面有助于改善尿液从膀胱的流出。除了直接的肌营养作用外,引起前列腺肽这种作用的可能原因是膀胱中血流的影响。已经确定,无论其功能补偿的阶段如何,都有膀胱梗阻的迹象表明存在膀胱缺血的迹象[62-65]。任命Prostatilen可改善膀胱壁的血流,同时减少临床症状的严重程度。

预防和治疗膀胱气泡牵引功能紊乱后,对细胞色素的调节能力得到了实际应用。严重尿潴留的外科干预。手术患者中开处方Prostatilen预防尿潴留或有助于其独立排尿的恢复,这可能是由于逼尿肌的收缩活动增加[34, 66]。

使用PROSTATILEN治疗肾脏和膀胱的传染性和炎症性疾病

Prostatilen治疗能力被用于治疗肾脏和膀胱的感染性和炎症性疾病。临床应用之前,对该药物的有效性进行了实验验证。每100 g体重0.1mg前列腺素的影响下,在小型实验动物的慢性肾盂肾炎模型中,注意到肾脏慢性炎症的实验室症状和体征消失或急剧下降。实验性慢性肾盂肾炎与Prostatilen的单药治疗结果不逊于麻风疗法[19]。临床研究表明。每个5天,5毫克肌内注射5天的慢性肾盂肾炎潜伏期炎症患者的复杂治疗中应包括Prostatilen,就导致肾脏炎症过程活性降低,包括那些以前的抗生素治疗未导致阳性结果的患者。对慢性肾盂肾炎患者开具Prostatilen治疗后,血凝参数恢复正常,血液纤溶活性增加,流变性改善,有助于肾脏微循环的恢复[19, 24]。Prostatilen免疫作用是CD3⁺和CD2⁺DR⁺表型的淋巴细胞数量增加,ConA(伴刀豆球蛋白A抑制淋巴细胞迁移的反应)增加RTML指数的值,增加T-淋巴细胞的功能活性,B-淋巴细胞亚群的含量增加和比例正常化。Prostatilen的免疫调节作用的重要指标是CD4⁺/CD8⁺比率的变化治疗后原发性肾盂肾炎患者减少到 1.02 ± 0.11 指标值达到 1.52 ± 0.21 ($p < 0.05$),继发性肾盂肾炎时,CD4⁺/CD8⁺的比率从 1.06 ± 0.12 增加到 1.39 ± 0.18 ($p < 0.05$) [24]。揭示了Prostatilen增强吞噬细胞代谢活性的能力—NBT-试验(用硝基蓝四唑鎓试验)的值显著增加,表明该药物具有增加吞噬细胞氧依赖性酶系统的功能活性和储备能力的的能力[15]。因此,Prostatilen对慢性肾盂肾炎的治疗作用由于改善肾血流量和有意义免疫作用。获得的数据为推荐将Prostatilen纳入慢性肾盂肾炎患者的综合疗法中,以准备包括远程碎石术在内的选择性外科手术[19, 24]。

小型实验动物中进行的急性膀胱炎实验模型显示出Prostatilen具有明显的抗炎作用[35]。10天内一天一次制剂注射剂量

为每100克动物体重0.1毫克。实验中用Prostatilen治疗产生了结果,实验室和形态学参数上可与使用抗菌药物进行比较。临床环境中,研究了Prostatilen在治疗单纯性急性膀胱炎妇女中的有效性。5个天,晚上/药它通过栓剂经阴道内给药。Prostatilen治疗的结果并不逊色于使用抗菌药物的结果先前在使用草药的研究中显示了放弃抗生素的能力[67],先前在使用草药的研究中显示了放弃抗生素的能力[67]Prostatilen在治疗膀胱炎中的治疗作用是基于抗炎作用和改善膀胱壁微循环的能力,这在此类患者中受到显著影响[35, 68]。

PROSTATILEN的生产工艺和剂型特点

临床研究结果证实了Prostatilen在泌尿科患者治疗中的高效性和致病性。从治疗安全性的角度来看,非常重要的事实是,尽管前列腺肽具有很高的生物学活性,但它们对器官和身体系统的结构和功能没有任何副作用,也没有诱变作用[69]。

临床使用Prostatilen有效性和安全性与其生产的特性直接相关。产生Prostatilen技术包括对初始生物级分进行顺序过滤的原理,最终过滤器的微米等级为13 kDa。这允许分子量大于该值的肽被切除。Prostatilen组合中不存在高分子量化合物有助于治疗的良好耐受性。这是由于使用低分子量的肽馏分时降低了发生过敏反应的风险,并确保病毒的安全性。正常形式的of病毒蛋白的分子量为33-35 kDa,致病形式的分子量为27-30 kDa [70]。尽管将前列腺组织归类为“无病毒污染风险的组织”(类别IC),但不能完全排除原材料污染的风险,因此过滤是确保安全性和防止the病毒疾病发展的另一种措施。

Prostatilen中包含的低分子量肽段增加了该药物经直肠剂型的生物利用度,从而提高了其临床疗效。当使用直肠栓剂吸收药物时,存在一些障碍:顶膜,细胞体和紧密的细胞间接触。克服这些障碍的能力取决于分离因子,

即物质在两相中的浓度, 电荷, 分子的亲水性和亲脂性, 形成氢键的能力以及分子量的比率[71]。分离系数越低, 分子量越高, 物质的吸收越差。电荷的存在和形成氢键的能力也降低了药物的吸收[72]。肽的亲水性对其穿透能力和生物利用度产生负面影响[73]。特别是, 已经证明, 与小分子肽相比, 只有小分子(小于0.075–0.100 kDa)可以通过粘膜细胞相当快地扩散[73]。这是由于这样的事实, 即仅通过跨细胞或旁细胞途径使用通过细胞本身或细胞间间隙的被动转运, 才可能在直肠粘膜中吸收物质。成年人中, 在胃肠道的这一部分中, 主动转运和松果体吸收以及肽酶活性极少或根本没有[74]。肽的亲水性质及其分子大小不允许它们在没有赋形剂帮助的情况下渗入肠上皮细胞。因此, 为了改善生物利用度, 使用了所谓的增强剂-直肠粘膜细胞通透性增强剂, 它可以改善细胞膜的流动性指数, 增加细胞间隙的大小, 降低与直肠粘膜相邻的粘液层的黏度并增加水的渗透性[72]。直肠栓剂的组成“Prostatilen”中有二甲基亚砷制剂用作增强剂, 通过增加细胞膜的渗透性来增强穿透力[75]。

因此, 药物“Prostatilen”的生产技术在生物利用度方面为其提供了重要的优势。这些好处归因于两个重要因素。首先, 在Prostatilen栓剂30和50 mg中存在二甲基亚砷制剂。它作为增强剂来增强前列腺肽通过肠壁的渗透。二甲基亚砷制剂具有抗炎作用。其次, Prostatilen的临床效率的提高是由于它由生物活性调节蛋白的低分子量蛋白质-肽部分组成, 而不是由结缔组织和细胞膜的大生理惰性蛋白组成。除前列腺肽外, 直肠栓剂Prostatilen AC的成分还包含影响男性生殖功能的物质-锌和精氨酸。

结论

大量实验和临床研究的结果证实了Prostatilen在泌尿科患者治疗中的致病性。该药物的生产技术提供了一种肽的低分子量活性物质的生产, 由于其获得了高生物利用度, 使用效率和安全性。

REFERENCES

1. Фармакопея России. Pharmacopoea Rossica. – СПб.: Альфарет, 2017. – 158с. [Farmakopeya Rossii. Pharmacopoea Rossica. Saint Petersburg: Al'faret, 2017. 158 p. (In Russ.).]
2. Prokopov IA, Kovaleva EL, Minaeva ED, et al. Animal-derived medicinal products in Russia: Current nomenclature and specific aspects of quality control. *J Ethnopharmacol.* 2019;240:111933. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111933>.
3. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины // Успехи современной биологии. – 1983. – Т. 96. – № 3. – С. 339–352. [Morozov VG, Khavinson VKh. Novyy klass biologicheskikh regulyatorov mnogokletochnykh sistem – tsitomediny. *Usp Sovrem Biol.* 1983;96(3):339-352. (In Russ.)]
4. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Кожемякин А.Л. Цитомедины // Вопросы медицинской химии. – 1982. – Т. 28. – № 4. – С. 114–118. [Morozov VG, Khavinson VKh, Kozhemyakin AL. Tsitomediny. *Vopr Med Khim.* 1982;28(4):114-118. (In Russ.)]
5. Ашмарин И.П. Малые пептиды в норме и при патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1982. – Т. 26. – № 4. – С. 13–27. [Ashmarin IP. Malye peptidy v norme i pri patologii. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1982;26(4):13-27. (In Russ.)]
6. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины и их роль в регуляции физиологических функций // Успехи современной биологии. – 1995. – Т. 115. – № 3. – С. 353–367. [Kuznik BI, Morozov VG, Khavinson VKh. Tsitomediny i ikh rol' v regulyatsii fiziologicheskikh funktsiy. *Usp Sovrem Biol.* 1995;115(3):353-367. (In Russ.)]
7. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П. Пептидергическая регуляция гомеостаза // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122. – № 2. – С. 190–192. [Khavinson VKh, Kvet-

- noy IM, Ashmarin IP. Peptidergicheskaya regulyatsiya gomeostaza. *Usp Sovrem Biol.* 2002;122(2):190-192. (In Russ.)]
8. Федореева Л.И., Киреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Проникновение коротких флуоресцентно-меченых пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибоолигонуклеотидами и ДНК *in vitro* // Биохимия. – 2011. – Т. 76. – № 11. – С. 1505–1516. [Fedoreeva LI, Kireev II, Havinson VH, Vanjushin BF. Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in HELA cells and *in vitro* specific interaction of the peptides with deoxyribooligonucleotides and DNA. *Biokhimiia.* 2011;76(11):1505-1516. (In Russ.)]. <https://doi.org/0.1134/S0006297911110022>.
 9. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22. – № 1. – С. 11–23 [Havinson VKh, Anisimov VN. 35-year experience in study of peptide regulation of aging. *Adv Gerontol.* 2009;22(1):11-23. (In Russ.)]
 10. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Кузник Б.И., и др. Влияние полипептидов предстательной железы на систему гемостаза // Фармакология и токсикология. – 1985. – Т. 48. – № 5. – С. 69–71. [Khavinson VKh, Morozov VG, Kuznik BI, et al. Effect of polypeptides from the prostate on the hemostasis system. *Farmakol Toksikol.* 1985;48(5):69-71. (In Russ.)]
 11. Петрищев Н.Н., Михайлова Н.А., Горбачев А.Г., и др. Влияние комплекса полипептидов, выделенных из предстательной железы животных, на тромбообразование // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1991. – Т. 35. – № 4. – С. 5–6. [Petrishchev NN, Mikhaylova NA, Gorbachev AG, et al. Vliyanie kompleksa polipeptidov, vydelennykh iz predstatel'noy zhelezy zhivotnykh, na tromboobrazovanie. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1991;35(4):5-6. (In Russ.)]
 12. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В., Хавинсон В.Х. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях. – СПб.: Наука, 1996. – 93 с. [Al'-Shukri SKh, Gorbachev AG, Kuz'min IV, Khavinson VKh. Vvedenie v bioreguliruyushchuyu terapiyu pri urologicheskikh boleznyakh. Saint Petersburg: Nauka; 1996. 93 p. (In Russ.)]
 13. Юшков В.В., Хавинсон В.Х. Выявление и анализ противовоспалительной активности иммуномодуляторов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1993. – Т. 37. – № 2. – С. 11–13. [Yushkov VV, Khavinson VKh. Vyyavlenie i analiz protivovospalitel'noy aktivnosti immunomodulyatorov. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1993;37(2):11-13. (In Russ.)]
 14. Горбачев А.Г., Напалков П.Н., Тотолян А.А., Хавинсон В.Х. Влияние полипептидного препарата из предстательной железы (простатилен) на показатели иммунного статуса больных хроническим простатитом / Сб. тезисов IV Всесоюзного съезда урологов; Москва, 10–12 октября 1990 г. – М., 1990. С. 261–262. [Gorbachev AG, Napalkov PN, Totolyan AA, Khavinson VK. Vliyanie polipeptidnogo preparata iz predstatel'noy zhelezy (prostatilen) na pokazateli immunnogo statusa bol'nykh khronicheskim prostatitom. In: Proceedings of the 4th All-Union Congress of urologists; Moscow, 10-12 Oct 1990. Moscow, 1990. P. 261-262. (In Russ.)]
 15. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В. Влияние простатилена на метаболическую активность фагоцитов у больных хроническим пиелонефритом // Казанский медицинский журнал. – 1996. – Т. 77. – № 3. – С. 200–201. [Al'-Shukri SKh, Gorbachev AG, Kuz'min IV. Vliyanie prostatilena na metabolicheskuyu aktivnost' fagotsitov u bol'nykh khronicheskim pielonefritom. *Kazan Med Zh.* 1996;77(3):200-201. (In Russ.)]
 16. Барабанова В.В., Горбачев А.Г., Парастаева М.М., Хавинсон В.Х. Влияние пептидов предстательной железы на сократительную активность гладкомышечных клеток мочевого пузыря // Физиологический журнал имени И.М. Сеченова. – 1993. – Т. 79. – № 2. – С. 90–96. [Barabanova VV, Gorbachev AG,

- Parastayeva MM, KhavinsonVKh. Vliyaniye peptidov predstatel'noy zhelezy na sokratitel'nyuyu aktivnost' gladkomyshechnykh kletok mochevogo puzyrya. *Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 1993;79(2): 90-96. (In Russ.)
17. Горбачев А.Г., Тюрин А.Г. Лечение острого и хронического простатита пептидным препаратом из предстательной железы в эксперименте // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5. – № 4. – С. 20–26. [Gorbachev AG, Tyurin AG. The treatment of acute and chronic prostatitis in experiment by peptides of the prostate gland. *Urologicheskie vedomosti*. 2015;5(4): 20-26. (In Russ.)]. <https://journals.eco-vector.com/uroved/article/view/2879>.
18. Аль-Шукри С.Х., Петрищев Н.Н., Горбачев А.Г. Влияние простатилена на показатели гемостаза при хроническом простатите (клинико-экспериментальное исследование) // Урология и нефрология. – 1997. – № 3. – С. 38–41. [Al'-Shukri SKh, Petrishchev NN, Gorbachev AG. Vliyaniye prostatilena na pokazateli gemostaza pri khronicheskom prostatite (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). *Urol Nefrol (Mosk)*. 1997;(3):38-41. (In Russ.)]
19. Кузьмин И.В. Простатилен в лечении хронического пиелонефрита (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1996. [Kuz'min IV. Prostatilen v lechenii khronicheskogo pielonefrita (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie). [dissertation] Saint Petersburg; 1996. (In Russ.)]
20. Mukaida N. Interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1998;9(1):9-23. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(97\)00022-1](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(97)00022-1).
21. Кляшева Р.И., Сергеева В.Е., Клочкова Е.А. Влияние простатилена на содержание триглицеридов в сыворотке крови и ка-
техоламинов в семенниках крыс // Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. – 2013. – № 3. – С. 45–50. [Klyasheva RI, Sergeeva VE, Klochkova EA. Vliyaniye prostatilena na sodержanie triglitseridov v syvorotke krovi i katekholaminov v semennikakh kryss. *Aktual'nye napravleniya nauchnykh issledovaniy XXI veka: teoriya i praktika*. 2013;(3): 45-50. (In Russ.)]
22. Кляшева Р.И., Сергеева В.Е., Клочкова Е.А. Исследование влияния простатилена на содержание общего холестерина в сыворотке крови и серотонина в семенниках // Вестник Чувашского университета. – 2014. – № 2. – С. 266–269. [Klyasheva RI, Sergeeva VE, Klochkova EA. Investigation influence of prostatilen on the content of total cholesterol in serum and serotonin rat testis. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2014;(2):266-269. (In Russ.)]
23. Кляшева Р.И., Сергеева В.Е., Клочкова Е.А. Исследование влияния простатилена на содержание мочевой кислоты в сыворотке крови и гистамина в семенниках крыс // Acta Medica Eurasica. – 2015. – № 1. – С. 1–5. [Klyasheva RI, Sergeeva VE, Klochkova EA. Studying prostatilen's influence on the content of uric acid in blood serum and gistamin in rat's testes. *Acta Medica Eurasica*. 2015;(1):1-5. (In Russ.)]
24. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В. Биорегулирующая терапия больных хроническим пиелонефритом // Урология и нефрология. – 1997. – № 4. – С. 6–8. [Al'-Shukri SKh, Gorbachev AG, Kuz'min IV. Bioreguliruyushchaya terapiya bol'nykh khronicheskim pielonefritom. *Urol Nefrol (Mosk)*. 1997;(4):6-8. (In Russ.)]
25. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 1. Результаты экспериментальных исследований // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25. – № 4. – С. 696–708. [Khavinson VKh, Kuznik BI, Ryzhak GA. Peptide bioregulators: the new

- class of geroprotectors. Message 1. Experimental studies results. *Adv Gerontol.* 2012;25(4):696-708. (In Russ.)
26. Рыжак А.П., Чалисова Н.И., Линькова Н.С., и др. Влияние полипептидов на регенерацию клеток в культуре разных тканей молодых и старых крыс // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28. – № 1. – С. 97–103. [Ryzhak AP, Chalisova NI, Lin'kova NS, et al. Polypeptides influence on tissue cell cultures regeneration of various age rats. *Adv Gerontol.* 2015;28(1):97-103. (In Russ.)]
27. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Лукина Е.Е. Применение комплекса пептидов предстательной железы уропрост у больных с нарушением оттока мочи из мочевого пузыря // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 3. – С. 80–84. [Al'-Shukri SKh, Kuz'min IV, Lukina EE. Uroprost peptide complex in treatment of patients with voiding disturbances. *Experimental & clinical urology.* 2010;(3):80-84. (In Russ.)]
28. Учваткин Г.В., Татаринцева М.Б. Простатические пептиды в лечении заболеваний предстательной железы // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7. – № 3. – С. 44–48. [Uchvatkin GV, Tatarintseva MB. The use of prostatic peptides in the treatment of prostate diseases. *Urologicheskie vedomosti.* 2017;7(3):44-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved7344-48>.
29. Кузьмин И.В., Шабудина Н.О., Аль-Шукри С.Х. Пептиды предстательной железы в лечении больных с симптомами нижних мочевых путей вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 18. – С. 16–22. [Kuz'min IV, Shabudina NO, Al'-Shukri SKh. Prostatic peptides in treatment of patients with lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2015;(18):16-22. (In Russ.)]
30. Кузьмин И.В. Витапрост-форте в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: патогенетические основы и клинические результаты // Урология. – 2019. – № 4. – С. 141–147. [Kuz'min IV. Vitaprost forte in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: pathogenetic basics and clinical results. *Urologiia.* 2019;(4):141-147. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.4.141-147>.
31. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Хавинсон В.Х. Применение простатилена при лечении больных хроническим простатитом // Урология и нефрология. – 1991. – № 6. – С. 40–43. [Tkachuk VN, Gorbachev AG, Khavinson VKh. Primenenie prostatilena pri lechenii bol'nykh khronicheskim prostatitom // *Urol Nefrol (Mosk).* 1991;(6):40-43. (In Russ.)]
32. Возианов А.Ф., Горпинченко И.И., Бойко Н.И., и др. Применение простатилена при лечении больных с заболеваниями предстательной железы // Урология и нефрология. – 1991. – № 6. – С. 43–46. [Voizanov AF, Gorpichenko II, Boyko NI, et al. Primenenie prostatilena pri lechenii bol'nykh s zabolevaniyami predstatel'noy zhelezy. *Urol Nefrol (Mosk).* 1991;(6):43-46. (In Russ.)].
33. Борисенко К.К., Хилинский М.М., Малышев А.М., Медведева И.И. Опыт применения простатилена в терапии хронического простатита // Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. – № 8. – С. 47–50. [Borisenko KK, Khilinskiy MM, Malyshev AM, Medvedeva II. Opyt primeneniya prostatilena v terapii khronicheskogo prostatita. *Vestn Dermatol Venerol.* 1991;(8):47-50. (In Russ.)]
34. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Айвазян И.А., и др. Влияние простатилена на функциональную активность гладкомышечных органов у хирургических больных (клинико-экспериментальное исследование) // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 1999. – № 1. – С. 47–49. [Al'-Shukri SK, Gorbachev AG, Ayvazyan IA, et al. Vliyanie prostatilena na funktsional'nyu aktivnost' gladkomyshechnykh organov u khirurgicheskikh bol'nykh (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). *Khirurgiia (Mosk).* 1999;(1):47-49. (In Russ.)]

35. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю. Эффективность простатилена при остром цистите (экспериментально-клиническое исследование) // Нефрология. – 2009. – Т. 13. – № 2. – С. 92–95. [Al-Shukri SH, Gorbachev AG, Borovets SY. The effectiveness of prostatilen in acute cystitis (clinical and experimental investigation). *Nephrology*. 2009;13(2):92-95. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-2-92-95>.
36. Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А., Горбачев А.Г., и др. Наш опыт применения простатилена в урологии // Урология. – 2003. – № 6. – С. 32–36. [Al-Shukri SKh, Bobkov YuA, Gorbachev AG, et al. Use of prostatilen in urology. *Urologiia*. 2003;(6):32-36. (In Russ.)]
37. Коган М.И., Белоусов И.И., Болоцков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите // Урология. – 2011. – № 3. – С. 22–28. [Kogan MI, Belousov II, Bolotskov AS. Arterial blood flow in the prostate in the syndrome of chronic pelvic pain / chronic prostatitis. *Urologiia*. 2011;(3):22-28. (In Russ.)]
38. Цуканов А.Ю., Ляшев Р.В. Нарушение венозного кровотока как причина хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли) // Урология. – 2014. – № 4. – С. 33–38. [Tsukanov AY, Lyashev RV. Disorders of venous blood flow as a cause of chronic abacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome). *Urologiia*. 2014;(4):37-42. (In Russ.)]
39. Крупин В.Н., Крупин А.В., Белова А.Н., Нашивочникова Н.А. Состояние гемодинамики предстательной железы у больных с миофасциальным болевым синдромом // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7. – № 4. – С. 39–43. [Krupin VN, Krupin AV, Belova AN, Nashivochnikova NA. The state of prostate hemodynamics in patients with myofascial pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;7(4):39-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved7439-43>.
40. Крупин В.Н., Крупин А.В., Нашивочникова Н.А. Оценка кровотока в предстательной железе у больных хроническим бактериальным простатитом // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7. – № 3. – С. 38–43. [Krupin VN, Krupin AV, Nashivochnikova NA. Evaluation of blood flow in prostate in patients with chronic bacterial prostatitis. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;(3):38-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved7338-43>.
41. Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., Аль-Шукри С.Х., Рыбалов М.А. Эффективность сочетанной биорегулирующей терапии (простатилена и тимогена) у больных с инфекционным хроническим простатитом // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – № 6. – С. 49–52. [Gorbachev AG, Borovets SYu, Al-Shukri SKh, Rybalov MA. The efficacy of combined bioregulatory treatment (prostatilen + timogen) in patients with infectious chronic prostatitis. *Nephrology*. 2015;19(6):49-52. (In Russ.)]
42. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol*. 2016;13(7):379-386. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.89>.
43. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели эякулята у больных хроническим простатитом // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5. – № 4. – С. 8–12. [Al-Shukri SKh, Kuz'min IV, Slesarevskaya MN, Sokolov AV. The effect of low-intensity laser radiation on semen parameters in patients with chronic prostatitis. *Urologicheskie vedomosti*. 2015;5(4):8-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved548-12>.
44. Condorelli RA, Russo GI, Calogero AE, et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(11):1209-1218. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0684-0>.

45. Сельков С.А., Петленко С.В., Селькова М.С. Применение препарата простатилена в комплексной терапии хронического простатита, ассоциированного с половыми и репродуктивными нарушениями // Андрология и генитальная хирургия. – 2012. – Т. 13. – № 3. – С. 93–96. [Sel'kov SA, Petlenko SV, Sel'kova MS. Use of prostatilene in the combination therapy of chronic prostatitis associated with sexual and reproductive disorders. *Andrology and genital surgery journal*. 2012;13(3):93-96. (In Russ.)]
46. Саватеева-Любимова Т.Н., Сивак К.В., Малинин В.В. Влияние суппозитория Простатилена АЦ на течение экспериментального простатита // Урология. – 2012. – № 4. – С. 50–54. [Savateeva-Lyubimova TN, Sivak KV, Malinin VV. Effect of Prostatilen® AC suppositories on course of experimental prostatitis. *Urologiya*. 2012;(4):50-54. (In Russ.)]
47. Аль-Шукри С.Х., Петленко С.В., Боровец С.Ю., и др. Влияние препаратов Простатилена® АЦ и Простатилена® на уровень антиспермальных антител в эякуляте при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17. – № 1. – С. 38–41. [Al'-Shukri SKh, Petlenko SV, Borovets SYu, et al. Effect of Prostatilene® AC and Prostatilene® on the ejaculate level of antisperm antibodies in the treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and concomitant reproductive dysfunctions. *Andrology and genital surgery journal*. 2016;17(1):38-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-40-43>.
48. Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Влияние препарата Простатилена® АЦ на фрагментацию ДНК сперматозоидов при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18. – № 3. – С. 54–58. [Borovets SYu, Rybalov MA, Gorbachev AG, Al'-Shukri SKh. Effect of Prostatilene AC on sperm DNA fragmentation in treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and concomitant reproductive disorders. *Andrology and genital surgery journal*. 2017;18(3):54-58. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-3-54-58>.
49. Боровец С.Ю., Егорова В.А., Гзгзян А.М., Аль-Шукри С.Х. Фрагментация ДНК сперматозоидов: клиническая значимость, причины, методы оценки и коррекции // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 173–180. [Borovets SYu, Egorova VA, Gzgzian AM, Al'-Shukri SKh. Fragmentation of sperm DNA: clinical significance, reasons, methods of evaluation and correction. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(2):173-180. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved102173-180>.
50. Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., и др. Отдаленные результаты лечения препаратом Простатилена® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – Т. 19. – № 2. – С. 52–57. [Borovets SYu, Rybalov MA, Gorbachev AG, et al. Long-term results of treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and increased level of sperm DNA fragmentation with the Prostatilene® AC drug. *Andrology and genital surgery journal*. 2018;19(2):52-57. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-52-57>.
51. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Брагина Е.Е. Улучшение качества жизни и морфофункциональных характеристик сперматозоидов у мужчин с хроническим абактериальным простатитом и программы прегравидарной подготовки к отцовству // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18. – № 1. – С. 102–108. [Zhukov OB, Evdokimov VV, Bragina EE. Improvement of life quality and morphofunctional characteristics of spermatozoa in men with chronic nonbacterial prostatitis and programs of preconception preparation to fatherhood. *Andrology and genital surgery journal*. 2017;18(1):102-108. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-1-102-108>.

52. Жуков О.Б., Брагина Е.Е., Левина А.В., и др. Сравнение эффективности препаратов, содержащих комбинацию аргинина и цинка, в лечении мужского бесплодия // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21. – № 2. – С. 26–35. [Zhukov OB, Bragina EE, Levina AV, et al. Comparison of the effectiveness of medications containing a combination of zinc and arginine for treatment of male infertility. *Andrology and genital surgery journal*. 2020;21(2):26-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-2-26-35>.
53. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2008;71(3):475-479; discussion 479. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.11.155>.
54. Kramer G, Marberger M. Could Inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol*. 2006;16(1):25-29.
55. Fujita K, Ewing CM, Getzenberg RH, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) is associated with prostatic growth dysregulation and benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2010;70(5):473-481. <https://doi.org/10.1002/pros.21081>.
56. Белостоцкая Л.И., Никитченко Ю.В., Гомон О.Н., и др. Влияние биологически активных веществ животного и растительного происхождения на прооксидантно-антиоксидантный баланс при экспериментальной гиперплазии предстательной железы у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69. – № 4. – С. 66–68. [Belostotskaya LI, Nikitchenko YV, Gomon ON, et al. Influence of biologically active substances of animal and plant origin on prooxidant – antioxidant balance in rats with experimental prostatic hyperplasia. *Eksp Klin Farmakol*. 2006;69(4):66-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2006-69-4-66-68>.
57. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., и др. Лечение больных аденомой предстательной железы простатиленом // Урология. – 2006. – № 6. – С. 22–25. [Al'-Shukri SKh, Gorbachev AG, Borovets SYu, et al. Prostatilen treatment of prostatic adenoma. *Urologiia*. 2006;(6):22-25. (In Russ.)]
58. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., и др. Влияние простатилена на расстройства мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урология. – 2005. – № 5. – С. 25–26. [Al'-Shukri SKh, Gorbachev AG, Borovets SYu, et al. Prostatilen effects on voiding disorders in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologiia*. 2005;(5):25-26. (In Russ.)]
59. Боровец С.Ю., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х., Рыбалов М.А. К патогенетическому обоснованию курсового лечения пептидными биорегуляторами больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 108–111. [Borovets SYu, Gorbachev AG, Al'-Shukri SKh, Rybalov MA. To pathogenetic substantiation of peptide bioregulators treatment courses in patients with benign prostatic hyperplasia. *Nephrology*. 2015;19(4):108-111. (In Russ.)]
60. Сорока И.В., Петленко С.В. Клинико-лабораторная эффективность монотерапии препаратом «Простатилена» (Prostatilenum) доброкачественной гиперплазии предстательной железы с синдромом нижних мочевыводящих путей // Медицинские новости. – 2012. – № 5. – С. 59–61. [Soroka IV, Petlenko SV. Clinical laboratory efficacy of Prostatilene (Prostatilenum) monotherapy of benign prostatic hyperplasia with lower urinary tract syndrome. *Meditinskije novosti*. 2012;(5):59-61. (In Russ.)]
61. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., и др. Уродинамические исследования в диагностике инфравезикальной обструкции у мужчин // Урология и нефрология. – 1998. – № 6. – С. 27–29. [Al'-Shukri SKh, Tkachuk VN, Gorbachev AG, et al. Urodynamic studies in diagnosis of infravesical obstruction in men // *Urol Nefrol (Mosk)*. 1998;(6):27-29. (In Russ.)]

62. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э., Кузьмин И.В. Снижение сократимости мочевого пузыря у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урологические ведомости. – 2011. – Т. 1. – № 1. – С. 3–8. [Al'-Shukri SKh, Amdiy RE, Kuz'min IV. Decrease of urinary bladder contractility in patients with benign prostate hyperplasia. *Urologicheskie vedomosti*. 2011;1(1):3-8. (In Russ.)]
63. Azadzoj KM, Tarcan T, Kozlowski R, et al. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J Urol*. 1999;162(5):1768-1778.
64. Кузьмин И.В., Борискин А.Г., Слесаревская М.Н., Лукина Е.Е. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у больных с гиперактивностью мочевого пузыря // Нефрология. – 2008. – Т. 12. – № 2. – С. 70–74. [Kuz'min IV, Boriskin AG, Slesarevskaya MN, Lukina EE. The state of microcirculation in the urinary bladder wall in patients with hyperactivity of the urinary bladder. *Nephrology*. 2008;12(2):70-74. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2008-12-2-70-74>.
65. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Борискин А.Г., и др. Коррекция нарушений микроциркуляции у больных с гиперактивностью мочевого пузыря // Нефрология. – 2011. – Т. 15. – № 1. – С. 58–64. [Al'-Shukri SKh, Kuz'min IV, Boriskin AG, et al. Correction of microcirculatory disorders in patients with overactive bladder. *Nephrology*. 2011;15(1):58-64. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-1-58-64>.
66. Яицкий Н.А., Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Айвазян И.А. Лечение острой рефлексорной задержки мочи после операций в области сфинктера прямой кишки // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1996. – Т. 155. – № 6. – С. 80–81. [Yaitskiy NA, Al'-Shukri SKh, Gorbachev AG, Ayvazyan IA. A correlation between the duration of post-injectional abscesses and biological features of the microorganisms responsible for them. *Vestn Khir Im II Grek*. 1996;155(6):80-81. (In Russ.)]
67. Амдий Р.Э., Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., и др. Опыт применения канефрона при лечении острого неосложненного цистита у женщин // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – № 2. – С. 16–22. [Amdiy RE, Al'-Shukri SKh, Kuz'min IV, et al. Use of Kanefron in treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(2):16-22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved6216-22>.
68. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Жарких А.В., Шабудина Н.О. Оценка состояния микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом // Урологические ведомости. – 2012. – Т. 2. – № 2. – С. 26–31. [Slesarevskaya MN, Kuz'min IV, Zharkikh AV, Shabudina NO. Assessment of microcirculation's condition of the bladder wall at women with chronic recurrent cystitis. *Urologicheskie vedomosti*. 2012;2(2):26-31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved2226-31>.
69. Михеев В.С., Болонина В.П., Горбачев А.Г. Модификация мутагенности лекарственных препаратов путем их иммобилизации: Эффект иммобилизации простатилена в поливиниловом спирте у мышей // Генетика. – 1992. – Т. 28. – № 8. – С. 80–84. [Mikheev VS, Bolonina VP, Gorbachev AG. Modifikatsiya mutagennosti lekarstvennykh preparatov putem ikh immobilizatsii: Effekt immobilizatsii prostatilena v polivinilovom spirte u myshey. *Genetika*. 1992;28(8):80-84. (In Russ.)]
70. Шкундина И.С., Тер-Аванесян М.Д. Прионы // Успехи биологической химии. – 2006. – Т. 46. – С. 3–42. [Shkundina IS, Ter-Avanesyan MD. Priony. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2006;(46):3-42. (In Russ.)]
71. Baviskar P, Bedse A, Sadique S, et al. Drug delivery on rectal absorption: suppositories. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2013;21(1):70-76.
72. Lakshmi PJ, Deepthi B, Rama Rao N. Rectal drug delivery: a promising route for enhancing drug absorption. *Asian J Res Pharm Sci*. 2012;2(4):143-149.
73. Jitendra, Sharma PK, Sumendha Bansal, Arunabha Banik Noninvasive routes of protein and peptides drug delivery. *Indian J Pharm*

- Sci.* 2011; 73(4): 367-375. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.95608>.
74. Метельский С.Т. Изучение пищеварения и всасывания в клинике // Поликлиника. –2014. – № 2. – С. 3–9. [Metel'skiy ST. Izuchenie pishchevareniya i vsasyvaniya v klinike. *Poliklinika*. 2014;(2):3-9. (In Russ.)]
75. Орлова О.В., Егорова С.Н., Ослопов В.Н. Исследование влияния диметилсульфоксида на проницаемость клеточных мембран // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92. – № 6. – С. 901–904. [Orlova OV, Egorova SN, Oslopov VN. Investigation of the effect of dimethylsulfoxide on the permeability of cell membranes. *Kazan Med Zh*. 2011;92(6):901-904. (In Russ.)]

Information about the authors:

Igor V. Kuzmin – Doctor of Medical Science, Professor of Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kuzminigor@mail.ru.

Sergey Yu. Borovets – Doctor of Medical Science, Professor of Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sborovets@mail.ru.

Anatoliy G. Gorbachev – Candidate of Medical Science, Associate Professor of Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gorbachev1938@yandex.ru.

Salman Kh. Al-Shukri – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: alshukri@mail.ru.