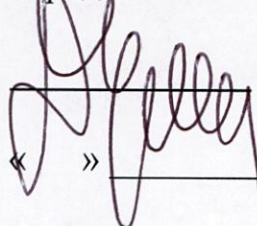


**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист уролог
Департамента здравоохранения
города Москвы

 **Д.Ю. Пушкарь**
_____ 2021г.

УТВЕРЖДЕНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 1
от «22» МАЯ 2021г.



**КОМПЛЕМЕНТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫЕ СРЕДСТВА В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Методические рекомендации № 3

МОСКВА - 2021 г.

УДК:

ББК:

Учреждения-разработчики:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России, Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И.Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы»,

Авторский коллектив: Пушкарь Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Касян Геворг Рудикович- доктор медицинских наук, профессор, Ахвледиани Ника Джумберович – доктор медицинских наук, профессор, Саенко Владимир Степанович – доктор медицинских наук, профессор, Ходырева Любовь Алексеевна – доктор медицинских наук.

Рецензенты:

Лоран Олег Борисович – заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, академик РАН, профессор, д.м.н.
Григорьев Николай Александрович -доктор медицинских наук, профессор, руководитель урологической клиники Европейского медицинского центра

Предназначение: для врачей урологов, нефрологов, терапевтов, ВОП, студентов, ординаторов, аспирантов медицинских ВУЗов.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

Авторы несут персональную ответственность за представленные данные в методических рекомендациях.

ISBN...

Комплементарные препараты и биологически активные средства в урологической практике

Авторы: Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р., Ахвледиани Н.Д., Саенко В.С., Ходырева Л.А.

Оглавление

Воспаления мочевых путей	4
D-манноза	4
Препараты клюквы	4
Витамин D	5
Комбинированные препараты D-маннозы, клюквы и витамина D.....	6
Препараты толокнянки	6
Зеленый чай и его компоненты.....	6
Другие растительные отвары	7
Отвар петрушки	7
Ромашковый чай	7
Мятный чай	7
Иммуномодуляторы	8
Пидотимод	8
Рак простаты	8
Ликопин.....	8
Витамин D	8
Селен	9
Зеленый чай	9
Экстракт граната и гранатовый сок.....	10
Простатит	11
Кверцетин	11
Тыквенное масло	12
Гиперплазия простаты	12
<i>Serenoa repens</i>	12
Ситостерол	12
<i>Pygeum africanum</i>	13
<i>Secale cereale</i>	14

Secale cereale.....	14
Эректильная дисфункция и гипогонадизм	14
Женьшень.....	14
L-аргинин.....	15
Тонгкат Али.....	16
Горянка	17
Якорцы стелющиеся.....	17
Перуанская Мака	18
Муира пуама	18
Карликовая пальма	19
Пажитник.....	19
Йохимбин	19
Цинк	20
Болезнь Пейрони	20
Витамин Е	20
L-карнитин.....	21
Омега-3	21
Коэнзим Q10	21
Мужской фактор бесплодия.....	21
Мочекаменная болезнь.....	25
Корень Любистока.....	26
Марена красильная экстракт (<i>Rubia cordifolia</i>)	26
Экстракт корней Родиолы розовой (<i>Rhodiola rosea</i>)	26
Экстракт травы Эпимедиума (Горянка)	27
Экстракт корней солодки.....	27
Экстракт листьев Гингко билоба	27
Ресвератрол	27
Петрушка (<i>Petroselinum crispum</i>)	28
Гранат (<i>Punica granatum</i>).....	28
Фисташка лентискус (<i>Anacardiaceae</i>)	28
<i>Solanum xanthocarpum</i>	28
Крапива двудомная (<i>Urtica dioica</i>)	29
Долихос двухцветковый (<i>Dolichos biflorus</i>)	29

Черника (<i>Vaccinium angustifolium</i>) и брусника (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	29
Розелла или Гибискус сабдариффа (<i>Hibiscus sabdariffa</i>)	29
Амми зубная, или Виснага (<i>Ammi visnaga</i>)	29
Орегано, душица обыкновенная (<i>Origanum vulgare</i>)	30
Черный тмин (<i>Nigella sativa</i>)	30
Зеленый чай (<i>Camellia sinensis</i>)	30
Малина (<i>Rubusidaeus</i> , из семейства розоцветных)	30
Тритерпены	31
Чеснок (<i>Allium sativum</i> L.)	31
Клюква	31
Витамин D	32
Витамин B6	32
Магний	33
Цитраты	33
Список литературы	34

Воспаления мочевых путей

D-манноза

D-манноза - это изомер сахара, который часто используется для профилактики и лечения легких форм инфекций мочевых путей (ИМП). Она встречается в различных продуктах, включая клюкву, яблоки и апельсины, но обычно употребляется в виде порошка или таблеток для лечения ИМП.

Не так много известно о том, как работает D-манноза, но многие эксперты считают, что она подавляет способность некоторых инфекционных бактерий адгезировать к клеткам мочевыводящего тракта, что облегчает их вымывание до того, как они могут вызвать воспаление.

Безусловно, нужны полноценные клинические исследования эффективности D-маннозы в лечении и профилактике ИМП. Однако несколько предварительных небольших исследований дали многообещающие результаты. В одном из них оценивалось влияние D-маннозы у 43 женщин с острыми и рецидивирующими ИМП. В течение первых 3 дней пациенты принимали 1,5 грамм D-маннозы два раза в день, а затем одну ежедневную 1,5-граммовую дозу в течение 10 дополнительных дней. Через 15 дней у 90% больных мочевиная инфекция была купирована. [1]

В исследовании Алтараса и соавторов (2013), проведенном на 308 женщинах, сравнивалась эффективность ежедневной 2-граммовой дозы D-маннозы и стандартной антибактериальной терапии, используемой для предотвращения рецидива мочевиной инфекции. Через 6 месяцев результаты показали, что D-манноза была столь же эффективна, как и антибиотик, в предотвращении рецидива ИМП, и она была связана с меньшим количеством побочных эффектов. [2]

Для большинства пациентов прием D-маннозы не представляет серьезной опасности для здоровья. Наиболее частым побочным эффектом является легкая диарея. Однако, поскольку D-манноза является одним из видов сахара, она может не подходить пациентам с диабетом. В настоящее время нет достаточных доказательств, чтобы установить идеальную дозу D-маннозы, но в большинстве случаев применялись дозы 1,5–2 грамма до 3 раз в день.

Препараты клюквы

Клюквенные продукты, включая соки и экстракты, являются одним из самых популярных вариантов естественного и альтернативного лечения ИМП. Клюква содержит большое разнообразие химических соединений, таких как D-манноза, гиппуровая кислота и антоцианы, которые могут играть определенную роль в ограничении способности инфекционных бактерий прилипать к мочевыводящим путям, тем самым препятствуя их росту и способности вызывать инфекцию.

Исследования *in vitro* и на животных показали, что клюква предотвращает ИМП, но исследования на пациентах дали значительно менее убедительные результаты. Мета-

анализ литературы, посвященный способности продуктов из клюквы лечить и предотвращать ИМП, показал, что в настоящий момент нет убедительных фактов того, что клюква оказывает такое воздействие [3]. Однако авторы публикации отметили, что сделать окончательные выводы было трудно, так как многие исследования были плохо разработаны, не имели стандартной дозировки и использовали различные клюквенные продукты. Другой обзор литературы показал, что, хотя лечение клюквой может помочь уменьшить возникновение ИМП и симптомы ИМП в некоторых случаях, оно не так эффективно, как другие методы лечения, такие как D-манноза в сочетании с фосфомицином [4].

Клюквенные соки и пищевые добавки безопасны для большинства людей, но они могут вызвать расстройство желудка. Кроме того, длительное употребление может увеличить риск развития камней в почках. Кроме того, избыточное потребление калорий из клюквенного сока может способствовать ненужному увеличению веса, а большие дозы клюквенных добавок могут снижать эффект некоторых антикоагулянтов [5].

Витамин D

Впервые на связь между рецидивирующим циститом у женщин в пременопаузе и дефицитом витамина D указали W. Nseir et al. [6]. Исследование, проведенное в Нидерландах van der Starre et al. [7], показало, что у большинства взрослых пациентов с ИМП имелся дефицит витамина D и его уровень был ниже у респондентов, чем в контрольной группе. S. Javadi Nia et al. [8] в перекрестном исследовании сравнили уровень витамина D у 25 детей с ИМП и 40 здоровых. Уровень витамина D был ниже у детей с ИМП, чем в контрольной группе, но разница не была статистически значимой. Авторы пришли к выводу, что дефицит витамина D может играть роль в предрасположенности детей к ИМП, но для более точных результатов необходимо проведение хорошо спланированных исследований на больших когортах.

M. Tekin et al. [9] в обсервационном исследовании сравнивали уровень концентрации витамина D в сыворотке у детей с и без ИМП и показали, что частота появления ИМП у детей с уровнем витамина D ниже 20 нг/мл в 3,5 раза выше, чем у детей с нормальным уровнем витамина D.

Исследования *in vitro* показали, что эпителий мочевого пузыря у женщин, прошедших лечение с использованием витамина D3, обладает способностью вырабатывать большее количество кателицидина и β -дефензинов, которые являются антимикробными пептидами и оказывают защитное иммунопротективное действие, предотвращая развитие ИМП [10].

Таким образом, в клинических исследованиях подтверждена обоснованность назначения витамина D3 в лечении и профилактике воспалительных заболеваний ИМП. Более эффективная профилактика ИМП возможна при использовании сочетания нескольких компонентов, каждый из которых показал в клинических исследованиях свою эффективность.

Комбинированные препараты D-маннозы, клюквы и витамина D

Применение комбинации активных компонентов D-маннозы, проантоцианидина и витамина D3 подтвердило свою эффективность и отличный профиль безопасности в рамках международных клинических исследований и показало снижение частоты рецидивов цистита в 4 раза. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании продолжительностью 45 дней приняло участие 120 пациенток, имевших в анамнезе более 6 эпизодов ИМП за последние 12 мес., развивавшихся после полового контакта. Пациенток случайным образом распределили в три группы. В течение 6 ч после полового акта каждой пациентке 1-й группы требовалось принять 1 капсулу с порошком клюквы, полученным в соответствии с методикой Bioshield (CranMax); пациенткам 2-й группы — 1 капсулу

сухого экстракта клюквы с содержанием проантоцианидинов А в количестве 36 мг; 3-й группы — 1 капсулу плацебо (магния стеарат и красный оксид железа). В течение периода исследования в 1-й группе рецидив ИМП наблюдали у 10,8% пациенток, во 2-й и 3-й — у 18,9% и 43,2% пациенток соответственно [11].

Препараты толокнянки

Uva Ursi, или лист толокнянки — это травяное средство от ИМП, которое многие годы использовалось в традиционной и народной медицине. После того, как листья собраны, их можно высушить и замачивать для приготовления чая. Экстракт листьев толокнянки так же доступен капсулах или таблетках. Современные исследования, подтверждающие использование *uva ursi* для лечения ИМП, ограничены, хотя некоторые соединения, присутствующие в растении, продемонстрировали мощные антимикробные возможности в условиях лабораторий [12]. Арбутин является основным соединением, которому приписывают ИМП-лечебный потенциал толокнянки, благодаря его антибактериальному действию на кишечную палочку.

Одно более раннее исследование у 57 женщин показало, что дополнительное использование *uva ursi* с корнем одуванчика значительно уменьшило рецидив ИМП по сравнению с плацебо [13]. Однако недавняя работа, проведенная более чем у 300 женщин, не выявило никакой разницы между *Uva Ursi* и плацебо, когда они использовались в качестве лечения обострений хронического цистита. Имеющиеся исследования показывают, что толокнянка безопасна при суточных дозах 200-840 мг производных гидрохинона, рассчитанных как безводный арбутин. Однако долгосрочная безопасность не была установлена, и его не следует принимать более 1-2 недель подряд из-за потенциального риска повреждения печени и почек.

Зеленый чай и его компоненты

Зеленый чай получают из листьев растения, известного как *Camellia sinensis*. Имея широкий фармакологический потенциал, зеленый чай применяется в различных рецептах традиционной медицины на протяжении многих веков. Зеленый чай содержит богатый запас растительных соединений, называемых полифенолами, которые хорошо известны своим сильным антимикробным и противовоспалительным действием.

Эпигаллокатехин (ЭГК) - компонент зеленого чая, продемонстрировал мощные антибактериальные эффекты против вызывающих ИМП штаммов кишечной палочки в исследованиях пробирок [14]. Тем не менее, исследования на пациентах, оценивающие способность зеленого чая лечить и предотвращать ИМП, отсутствуют.

Одна чашка (250 мл) заваренного зеленого чая содержит приблизительно 150 мг ЭГК. Современные исследования показывают, что всего 3-5 мг ЭГК может быть достаточно, чтобы помочь подавить рост бактерий в мочевыводящих путях, но эта теория еще не была доказана пациентами, а изучена только в лабораторных условиях. [15]

Умеренное потребление зеленого чая безопасно для большинства людей. Однако он, естественно, содержит кофеин, который может способствовать нарушению сна и беспокойству. Высокие дозы некоторых добавок с экстрактом зеленого чая были связаны с проблемами печени, но неясно, вызвали ли именно компоненты чая эти проблемы.

Другие растительные отвары

Отвар петрушки

Петрушка обладает мягким мочегонным действием, которое, как предполагается, помогает вымыть вызывающие ИМП бактерии из мочевыводящих путей. Два исследования показали, что сочетание чая из петрушки, чеснока и клюквенного экстракта предотвращает рецидив ИМП у женщин с хроническим ИМП. Однако необходимы дополнительные данные, чтобы определить, могут ли эти результаты быть воспроизведены среди более многочисленных групп пациентов [16,17].

Ромашковый чай

Ромашковый чай используется в практике фитотерапевтов для лечения широкого спектра физических заболеваний, включая ИМП. Как и петрушка, ромашка обладает слабым мочегонным действием и содержит растительные соединения с противовоспалительными и антибактериальными свойствами [18]. Считается, что эти функции помогают уменьшить воспаление, подавляют рост бактерий и очищают мочевыводящие пути от бактерий.

Мятный чай

Чаи, приготовленные из мяты перечной и других видов дикой мяты, также иногда используются в качестве естественного средства от ИМП. Некоторые лабораторные исследования показали, что листья мяты обладают антибактериальным действием против различных бактерий, вызывающих ИМП, таких как кишечная палочка. Некоторые соединения, содержащиеся в листьях мяты, также могут помочь снизить резистентность бактерий к антибиотикам [19]. Однако в настоящее время нет полноценных данных, подтверждающих использование мятного чая для борьбы с ИМП у людей.

Иммуномодуляторы

Пидотимод

Пидотимод представляет собой высокоочищенную синтетическую субстанцию пептидной структуры, воздействующую одновременно на несколько звеньев иммунного ответа. По механизму действия можно выделить несколько звеньев, таких как активация фагоцитов, нейтрофилов, цитотоксической функции NK-клеток, стимуляция выработки Т и В-лимфоцитов, нормализация соотношения между Т-хелперами и Т-супрессорами, продукции лимфокинов (IL-2) и экспрессии специфических рецепторов лимфоцитами, выработки гамма-интерферона, образования антител (секреторного IgA).

Рак простаты

Ликопин

Ликопин - это каротиноид, природный пигмент, вырабатываемый растениями и различными фруктами и овощами, включая помидоры, абрикосы, гуавы и арбузы. Поглощение ликопина улучшается при одновременном потреблении жирной пищи.

Ликопин ингибирует экспрессию андрогенных рецепторов в клетках рака предстательной железы *in vitro* и, наряду с некоторыми своими метаболитами, уменьшает пролиферацию клеток рака предстательной железы и может модулировать прогрессирование клеточного цикла. Ликопин также может влиять на внутриклеточный путь инсулиноподобного фактора роста в клетках рака предстательной железы. (20,21)

Результаты нескольких исследований *in vitro* и на животных показали, что ликопин может оказывать химиопрофилактическое действие при раке предстательной железы, кожи, молочной железы, легких и печени; однако исследования на людях были противоречивы в своих выводах. (22,23)

Клинические испытания с использованием ликопина у пациентов с раком предстательной железы с различными клиническими проявлениями (например, ранняя стадия, рецидив простат-специфического антигена, прогрессирующее заболевание) дали противоречивые результаты. (24,25)

Витамин D

В рандомизированном контролируемом исследовании 2018 года витамин D3 (холекальциферол) и добавки омега-3 жирных кислот были даны мужчинам в возрасте 50 лет и старше и женщинам в возрасте 55 лет и старше для профилактики рака и сердечно-сосудистых заболеваний. Добавка витамина D не приводила к снижению заболеваемости

каким-либо раком, включая рак предстательной железы, или сердечными заболеваниями по сравнению с плацебо. (26)

Проведенный в 2008 году метаанализ 45 наблюдательных исследований не выявил никакой связи между потреблением витамина D и риском развития рака предстательной железы. (27) В мета-анализе, опубликованном в 2011 году, были рассмотрены 25 исследований, изучающих связь между заболеваемостью раком предстательной железы и показателями витамина D. Анализ этих исследований не выявил никакой связи между диетическим витамином D или циркулирующими концентрациями витамина D и риском развития рака предстательной железы. (28) Однако была выявлена обратная корреляция между коэффициентом пролиферации опухоли Ki-67 в ткани предстательной железы, и сывороточным гидроксидом (1,25) витамином D. Возможно это указывает на некие антипролиферативные свойства витамина D. (29)

Селен

Селен — это незаменимый микроэлемент, участвующий в ряде биологических процессов, включая регуляцию ферментов, экспрессию генов и иммунную функцию. Исследования на животных и эпидемиологические исследования показали, что существует обратная зависимость между содержанием в организме селена и риском развития рака. (30)

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о некоторой сложности связи между уровнем селена в крови и риском развития рака предстательной железы. Большое многоцентровое клиническое исследование Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) было инициировано для изучения влияния селена и/или витамина E на развитие рака предстательной железы. Первоначальные результаты SELECT, опубликованные в 2009 году, не показали статистически значимой разницы в частоте развития рака предстательной железы у мужчин, которые были рандомизированы для получения добавок селена. (31)

В 2011 году обновленные результаты SELECT не показали существенного влияния добавок Селена на риск, но у мужчин, принимавших только витамин E, риск развития рака предстательной железы увеличился на 17% по сравнению с мужчинами, принимавшими плацебо. (32)

В 2014 году анализ выборочных результатов показал, что мужчины, которые имели высокий уровень селена в исходном состоянии и которые были рандомизированы для получения добавок селена, имели повышенный риск развития рака предстательной железы высокой степени. (33)

Зеленый чай

Некоторые исследования показывают, что зеленый чай может оказывать защитное действие против сердечно-сосудистых заболеваний и против различных форм рака, включая рак предстательной железы. Катехины-это полифенольные соединения в чае, которые связаны со многими предполагаемыми преимуществами чая для здоровья. Катехины зеленого чая включают эпигаллокатехин-3-галлат (ЭГКГ), эпикатехин (ЭК), эпигаллокатехин (ЭГК),

эпикатехин-3-галлат (ЭКГ) и олигомерные проантоцианидины, полученные из этих мономеров катехина.⁽³⁴⁾

Лабораторные, доклинические и предварительные клинические исследования выявили EGCG как один из наиболее мощных модуляторов молекулярных путей, которые, как считается, имеют отношение к канцерогенезу предстательной железы. Было показано, что ЭКГГ действует как антагонист андрогенов и может подавлять пролиферацию клеток рака предстательной железы, подавлять выработку простат-специфического антигена клетками рака предстательной железы и демонстрировать мощную и селективную про-апоптотическую активность в клеточных линиях рака предстательной железы *in vitro*.^(35,36)

В азиатских странах с высоким потреблением зеленого чая на душу населения смертность от рака предстательной железы является одной из самых низких в мире, и риск развития рака предстательной железы, по-видимому, увеличивается среди азиатских мужчин, которые отказываются от своих первоначальных диетических привычек после миграции, например, в США.⁽³⁷⁾

Исследования случай-контроль и когортные исследования до сих пор по-разному показывали полезные или нейтральные результаты, за исключением одного исследования, которое показало повышенный риск развития прогрессирующего рака предстательной железы при потреблении зеленого чая.⁽³⁸⁾

По крайней мере два рандомизированных контролируемых исследования показали общее снижение скорости прогрессирования атипичной малой ацинарной пролиферации или рака предстательной железы у мужчин с простатической интраэпителиальной неоплазией высокого риска, получавших катехин. Катехин хорошо переносится в клинических исследованиях. Наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с катехином, были легкие желудочно-кишечные симптомы.^(39,40)

Экстракт граната и гранатовый сок

Различные компоненты плодов граната содержат минералы и биологически активные полифенольные соединения, в частности структурно отличные эллагитаннины и производные, такие как альфа-/бета-пуникалагин, пуникалин и пуниглюконин. Гранатовый сок и экстракт, а также некоторые из их биологически активных компонентов ингибируют пролиферацию различных линий клеток рака предстательной железы *in vitro* и индуцируют апоптотическую гибель клеток дозозависимым образом. Ингибирование фермента цитохрома P450 и его влияние на инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-3 (IGFBP-3), были идентифицированы как участвующие в активности *in vitro*.

Исследования на моделях рака предстательной железы у грызунов показали, что употребление гранатового сока может снизить скорость развития, роста и распространения рака предстательной железы.

Единственное зарегистрированное клиническое исследование использования гранатового сока у мужчин с раком предстательной железы показало, что в среднем у участников исследования, которые пили сок, увеличивалось время удвоения простатспецифического

антигена, и это было связано с улучшением выживаемости (т. е. более медленным прогрессированием заболевания).⁽⁴¹⁾

В клинических испытаниях приема гранатового сока (250 мл в день в течение 33 месяцев) не было зарегистрировано никаких серьезных побочных эффектов. Исследование фазы II показало, что экстракт граната был связан с увеличением по крайней мере на 6 месяцев времени удвоения ПСА в обеих группах лечения (различные дозы) без побочных эффектов.⁽⁴²⁾ Однако плацебо-контролируемое исследование III фазы гранатового сока и экстракта не показало значительного увеличения времени удвоения ПСА.⁽⁴³⁾

Простатит

Кверцетин

По использованию кверцетина в лечении хронического простатита (ХП) и хронической тазовой боли (ХТБ) у мужчин было опубликовано рандомизированное двойное слепое исследование. В нем приняли участие 28 мужчин с ХП/ХТБ, принимавших либо плацебо, либо 500 мг кверцетина два раза в день в течение одного месяца. Авторы также провели последующее открытое исследование, в котором приняли участие еще 17 мужчин, получавших добавку, содержащую кверцетин, а также другие ингредиенты. В конце месяца международный балл симптомов простаты у мужчин (IPSS) снизился с 21,0 до 13,1 в группе кверцетина и с 20,2 до 18,8 в группе плацебо. Улучшение симптомов по крайней мере на 25% было отмечено у 20% пациентов, принимавших плацебо, и у 67% пациентов, принимавших кверцетин. В целом авторы отметили, что кверцетин “обеспечивает значительное симптоматическое улучшение” у мужчин, страдающих ХП/ХТБ.⁽⁴⁴⁾ В последующем, те же исследователи продолжили изучение влияния кверцетина у 100 мужчин с ХП/ХТБ. Они обнаружили, что кверцетин существенно устраняет симптомы, связанные с ХП/ХТБ.

Недавно опубликованное 26-недельное исследование из клиники Кливленда, включало 100 мужчин с ХП/ХТБ. В исследовании использовалась мультимодальная терапия основанная на фенотипе UPOINT: при симптомах нижних мочевых путей незначались альфа-блокатор или холинолитики, в качестве орган-специфической терапии – кверцетин, при болевом синдроме – физиотерапия. Основной конечной точкой оценки эффективности было минимальное 6-балльное снижение индекса симптомов хронического простатита (CPSI). Медиана из 3 доменов UPOINT была положительной: органоспецифическая (70%), болезненность (64%) и мочевого (59%). При среднем 50-недельном наблюдении у 84% мужчин наблюдалось снижение CPSI по крайней мере на 6 пунктов. Количество задействованных доменов и начальный CPSI не были предикторами успеха. Но, несмотря на это, использование кверцетина было связано с большим снижением CPSI.⁽⁴⁵⁾

Во многих исследованиях по применению кверцетина участники принимали по 500 мг препарата в день. Не следует принимать более 1 грамма кверцетина в день. Побочные эффекты могут включать головную боль и расстройство желудка. Важно также иметь в виду,

что кверцетин не желательно назначать одновременно с фторхинолонами. Кверцетин может снижать эффективность этих препаратов. Кверцетин также может увеличить риск кровотечения у мужчин, которые принимают антикоагулянты.

Тыквенное масло

Во многих исследованиях было показано, что тыквенное масло, полученное из *Cucurbita pepo*, полезно для лечения ноктурии у пациентов с расстройствами мочеиспускания. Нишимура и соавторы изучили влияние тыквенного масла при симптомах гиперактивного мочевого пузыря у мужчин. Пациенты, страдающие гиперактивным мочевым пузырем, принимали 10 мл масла семян тыквы ежедневно и перорально в течение 12 недель. В результате лечения отмечено снижение интенсивности жалоб, в частности, баллы по всем частям опросника OABSS (поллакиурия, ноктурия, urgency и urgency недержание мочи) значительно улучшились у испытуемых, получавших тыквенное масло. [46]

Гиперплазия простаты

Serenoa repens

Serenoa repens - это экстракт ягоды американской ползучей пальмы или карликовой пальмы, экстракт который широко используется для облегчения симптомов, связанных с ДГПЖ. В нескольких обзорах литературы оценивались преимущества и недостатки этого фитотерапевтического соединения [47, 48]. Бойл и др. оценили один из препаратов *Serenoa repens* - Пермиксон, который представляет собой липидостерольный экстракт, и авторы сообщили о положительном эффекте *Serenoa repens* в улучшении пиковой максимальной скорости потока мочи и снижении выраженности ноктурии по сравнению с плацебо. Wilt и соавторы провели анализ различных медикаментов, содержащий это растительное вещество. По данным исследования эти препараты оказывали позитивный эффект на симптомы нижних мочевых путей и скорость потока мочи [49]. С другой стороны, относительно недавний Кохрановский обзор Tacklind и соавторами пришел к выводу, что *Serenoa repens* не улучшает скорость мочеиспускания и не уменьшает размер простаты [50]. Это несоответствие с предыдущими данными было связано с негативными результатами двух недавних высококачественных, крупномасштабных, долгосрочных последующих клинических исследований, которые Tacklind проанализировал в своем обзоре. Однако, следует отметить, что количество пациентов, добровольно прервавших прием препарата не различалось между группой *Serenoa repens* и группой, принимавшей плацебо. Согласно авторам, это объясняется тем, что побочные эффекты, связанные с этим фитотерапевтическим соединением, не являются серьезными и существенными.

Ситостерол

Ситостерол или бета-ситостерин – это один из главных субкомпонентов из группы фитостеринов. Ситостерол - это фитотерапевтический экстракт, главным образом

выделяющийся из гипоксиса – растения, известного еще как южноафриканская звездная трава. Ситостерол состоит из фитостеролов, связанных с глюкозидами.

В Кохрановском мета-анализе Wilt и соавторы проанализировал лечебные эффекты ситостерина на функцию нижних мочевых путей у мужчин и пришли к выводу, что субстанция улучшает субъективные показатели симптомов нижних мочевых путей (IPSS) и уродинамические показатели, такие как максимальная скорость мочеиспускания и количество остаточной мочи [51]. Был проведен анализ результатов лечения 519 мужчин из 4 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований (с продолжительностью от 4 до 26 недель). В трех исследованиях использовались негликозидные в-ситостеролы, а в одном-препарат, содержащий 100% в-ситостерил-В-D-глюкозид.

В целом, ситостерол устранял симптомы нижних мочевых путей связанные с гиперплазией простаты. Исследование с использованием 100% ситостерил-В-D-глюкозида (WA184) показало улучшение скорости мочеиспускания. Ситостеролы не уменьшали размер простаты. Данные свидетельствуют о том, что негликозидные ситостеролы уменьшают выраженность симптомов нижних мочевых путей у мужчин и могут увеличивать скорость мочеиспускания. В настоящий момент нет исследований, сравнивающих действие экстракта со стандартным медикаментозным лечением. Их долгосрочная эффективность, безопасность и способность предотвращать осложнения ДГПЖ неизвестны.

Pygeum africanum

Pygeum africanum - это экстракт из коры африканского чернослива. В Кохрановском мета-анализе обобщены результаты 18 рандомизированных контролируемых исследований по применению этого экстракта у 1562 мужчин [52]. Не было никаких исследований, сравнивающих *Pygeum africanum* со стандартными фармакологическими вмешательствами, такими как альфа-адреноблокаторы или ингибиторы 5-альфа-редуктазы, во всех случаях в качестве сравнения применялось плацебо. Средняя продолжительность исследования составила 64 дня (диапазон 30-122 дня). По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, *Pygeum africanum* оказывал положительное действие на состояние пациентов с гиперплазией простаты, уменьшая выраженность симптомов и улучшая скорость потока мочи. Мужчины, принимавшие *Pygeum africanum*, более чем в два раза чаще сообщали об улучшении общих симптомов (ОШ=2,1, 95% Ди = 1,4, 3,1). Интенсивность ноктурии снижалась на 19%, объем остаточной мочи на 24%, а максимальная скорость мочеиспускания - на 23%. Побочные эффекты, вызванные *Pygeum africanum*, были умеренными и сравнимыми с плацебо. Согласно выводам мета-анализа, *Pygeum africanum* может быть использован для лечения мужчин с симптомами нижних мочевых путей, связанными с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Однако анализированные исследования были небольшими по объему включенных пациентов, имели короткую продолжительность, использовали различные дозы экстракта. В целом считается, что в настоящий момент необходимы дополнительные плацебо-контролируемые исследования, а также исследования, сравнивающие *Pygeum africanum* со стандартными препаратами для лечения ДГПЖ, такими как а-блокаторы. Эти исследования должны иметь

достаточную выборку и продолжительность с применением стандартизированных методов оценки эффективности и безопасности.

Secale cereale

Это фитотерапевтический продукт, экстракт которого выделяют из ржаной пыльцы. Он состоит из водорастворимой пыльцевой фракции, а также ацетонорастворимой экстрактной фракции, содержащей различные стеринны. Систематический мета-анализ, опубликованный в британском журнале урологии в общей сложности включил в себя в два плацебо-контролируемых и два сравнительных исследования продолжительностью 12-24 недели, а общее количество пациентов составило 444 пациента. В трех исследованиях использовался двойной слепой сравнительный анализ. Экстракт *Secale cereale* уменьшал интенсивность симптомов нижних мочевых путей по сравнению с плацебо и другим растительным продуктом, таденаном. Экстракт *Secale cereale* снижал ноктурию по сравнению с плацебо или парапростом (смесь аминокислот); по сравнению с плацебо взвешенный RR составлял 2,05 (1,41-3,00), а по сравнению с парапростом средневзвешенная разница для ноктурии составляла - 0,40 раза за вечер (- 0,73-0,07). Экстракт *Secale cereale* не улучшал скорость мочеиспускания, остаточный объем или размер простаты по сравнению с плацебо или другими препаратами. Побочные эффекты были редкими и умеренными.

Анализируемые исследования *Secale cereale* ограничены их короткой продолжительностью, ограниченным количеством пациентов в исследованиях, неоднородными результатами и неизвестным качеством используемых препаратов. Сравнительные испытания не имели подтвержденного активного контроля. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что экстракт ржаной пыльцы хорошо переносится и немного устраняет общие урологические симптомы, включая ноктурию. Для оценки долгосрочной клинической эффективности и безопасности необходимы дополнительные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, а также сравнения со стандартными медикаментами для лечения ДГПЖ.

Эректильная дисфункция и гипогонадизм

Женьшень

Женьшень является лекарственным растением из рода аралиевых. В разговорной речи его именуют по-разному в зависимости от места произрастания. Чаще всего в медицинских целях применяют азиатский (*Panax ginseng*) или американский (*Panax quinquefolium*) женьшень. Указанное растение младше 4 лет классифицируется как свежий женьшень, тогда как белый его вид обычно имеет возраст от 4 до 6 лет, а красная разновидность старше 6 лет. (1)

Экстракты и порошки полученные из женьшеня исторически использовались в азиатской культуре как афродизиаки и лечебные травы для усиления сексуальности и полового удовлетворения. (2) В настоящее время данное растение по-прежнему

применяется для улучшения половой производительности и является наиболее частым ингредиентом в мужских пищевых добавках для лечения эректильной дисфункции (ЭД). (3)

Женьшень состоит из биологически активных соединений, именуемых гинсенозидами и сапонинами женьшеня. Оба соединения увеличивают активность синтазы оксида азота (NO-синтазы) и улучшают приток крови к кавернозным телам полового члена. (4) Оценка влияния экстракта женьшеня у крыс продемонстрировала дозозависимое увеличение давления в кавернозных телах полового члена. (5)

D.J.Jang и соавт. (2008) провели мета-анализ влияния женьшеня на эректильную функцию, включивший 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ). Оценка результатов базировалась на динамике балла Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) в результате лечения. (6) В 6 из 7 РКИ сообщалось о статистически значимых улучшениях эректильной функции, несмотря на применение разных режимов дозирования, схем приема и гетерогенность исследуемых групп. (7) (8) (9)

При оценке профиля безопасности отмечались легкие побочные эффекты, такие как головная боль, бессонница, боль в животе и запоры. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось. (6)

Ключевым ограничением в использовании женьшеня для лечения ЭД является неравномерное распределение сапонинов и гинсенозидов женьшеня в данном растении, которое приводит к несоответствиям в дозировке и концентрации действующих веществ при производстве лекарственной формы. (10) Тем не менее, женьшень остается наиболее распространенным растительным ингредиентом в рекламируемых продуктах для улучшения сексуальной активности и эректильной функции, протестированным в ряде клинических исследований. (11)

Женьшень предположительно эффективней плацебо при лечении ЭД. Однако качество существующих исследований, изучающих его эффективность следует признать недостаточным и требует дополнительного изучения. (6)

L-аргинин

Аминокислота L-аргинин является предшественником NO и преобразуется в него ферментом NO-синтазой. (12) L-аргинин предположительно увеличивает продукцию NO и циклического гуанозинмонофосфат (цГМФ), что улучшает эрекцию и именно поэтому обсуждаемая субстанция является частым ингредиентом, биологически активных добавок (БАД), применяемых при ЭД.

При введении в дозах, превышающих физиологическую концентрацию в организме, дополнительный L-аргинин может увеличить соматические концентрации NO. (3) Исследования, посвященные долгосрочным эффектам применения L-аргинина крысам показали, что данная аминокислота значительно увеличивает максимальное внутрикавернозное давление с 86 ± 6 до 104 ± 4 мм рт. ст. ($P=0,04$). При этом исследователи установили, что активность NO-синтазы у крыс, получавших L-аргинин, в половом члене увеличивалась. (13)

Успешные исследования на животных моделях побудили к дальнейшему изучению эффективности обсуждаемой субстанции у людей. Плацебо-контролируемое РКИ, проведенное J. Chen и соавт. (1999) на 50 мужчинах с ЭД продемонстрировало эффективность ежедневного приема 5 грамм L-аргинина в течение 2 недель у 31% исследуемых, против 12%

при оценке по опроснику О'Лири. (14) Другое РКИ показало, что пациенты с ЭД отметили улучшение эрекции при анкетировании по сокращенной анкете МИЭФ (МИЭФ-5) с $15,2 \pm 6,6$ до $27,1 \pm 2,1$ баллов через 6 месяцев от начала приема БАДа, содержащего L-аргинин ($p < 0,05$). В группе плацебо указанный показатель возрос не так значительно (с $15,1 \pm 7,0$ до $19,0 \pm 3,1$ балла). (15)

Chang и соавт. (2019) провели первый систематический обзор и мета-анализ по эффективности приема L-аргинина при ЭД, включивший 10 РКИ, соответствующих строгим критериям включения. Было установлено, что добавление указанной аминокислоты приводило к значительному улучшению субъективной оценки эректильной функции по сравнению с группой плацебо.

Вместе с тем, применение L-аргинина сопровождалось более частой встречаемостью таких нежелательных явлений, как головная боль, зуд и бессонница. Однако, степень выраженности указанных побочных эффектов была минимальной. (16)

Примечательно, что несмотря на высокую степень неоднородности исследуемых групп в указанном мета-анализе, результаты по эффективности применения обсуждаемой аминокислоты при ЭД весьма достоверны. В то же время дополнительное накопление данных в отношении L-аргинина следует продолжить для более четкого определения режима дозирования и профиля безопасности у пациентов с ЭД. (17)

Тонгкат Али

Тонгкат Али - это растительная добавка, получаемая из *Eurycoma longifolia* (Эврикома длиннолистая), произрастающей в Юго-Восточной Азии. Традиционно она использовалась как афродизиак из-за вероятной способности увеличивать уровень тестостерона. (18) Ряд активных химических соединений были выделены из тонгкат али, включая алкалоиды кантин-6-один, кваассиноиды, производные сквалена и эврикалктон. (19) Специальные исследования, показавшие положительное влияние обсуждаемой субстанции на либидо, описаны в литературе, но не объясняют их механизм действия. (20) В экспериментах на крысах было отмечено, что тонгкат али повышает копулятивную активность у самцов среднего и пожилого возраста. (21) (22) (23)

Информация по влиянию данной субстанции на людей ограничена. S.Kotirum и соавт. (2015) в своем мета-анализе, включившем всего 2 РКИ с методологическими дефектами, предположили, что тонгкат али может положительно влиять на эректильную функцию пациентов. (20) S.B.Ismail и соавт. (2012) включили в работу пациентов с исходно высокой эректильной функцией, получив при этом парадоксальный статистически достоверный рост показателя МИЭФ (с $25,37 \pm 0,48$ до $26,79 \pm 0,44$ баллов, $p < 0,001$). (24) В противоположность этому в работе J.K.Udani и соавт. (2014) продемонстрировано значительное повышение в 7 из 11 категорий оценки полового акта ($p < 0,05$). Как показал последующий анализ, это было связано более низкой частотой половых актов до начала лечения тонгкат али. (25)

Никаких побочных эффектов в результате приема экстракта Эврикомы длиннолистной отмечено не было. (20)

Таким образом для получения убедительных доказательств положительного влияния тонгкат али на пациентов с ЭД необходимы новые высококачественные исследования. А на данный момент, можно лишь достоверно утверждать о безопасности обсуждаемой растительной субстанции.

Горянка

Экстракт горянки получают из Эпимедиум крупноцветковой (*Epimedium grandiflorum*). В древности было отмечено стимулирующее влияние данной субстанции на копулятивную активность коз. Горянка достаточно часто входит в состав БАД обычно используемых в комплементарной сексуальной медицине у мужчин. Биоактивный ингредиент горянки икариин исторически использовался как растительный афродизиак при ЭД в Китае. (26)

Предполагается, что икариин обладает свойством ингибировать фосфодиэстеразу-5 (ФДЭ5) *in vitro* и может имитировать некоторые эффекты тестостерона. (3)

В ряде исследований показано, что данная биологически активная субстанция также усиливает пролиферацию гладких мышц и оказывает нейротрофическое действие, что может быть полезно при резистентной к лечению ЭД у пациентов с гипертонией или эндотелиальной дисфункцией, нередко ассоциированных с сахарным диабетом. (27) (28) (29)

A.W. Shindel и соавт. (2010) изучали эффект 4-недельного курса различных доз икариина (1 мг / кг, 5 мг / кг и 10 мг / кг) на внутрикавернозное давление у крыс с хирургическими повреждениями кавернозных нервов. Икариин повышал давление в пещеристых телах у крыс, получавших его в дозировке 1 мг / кг и 10 мг/кг. В группе, которой давали по 5 мг/кг указанной субстанции разница в изменении внутрикавернозной гемодинамики не была достоверной. Примечательно, что икариин увеличивал экспрессию нейрональной NO-синтазы полового члена. (27)

Несмотря на обнадеживающие результаты данного исследования, на данный момент нет публикаций убедительно доказывающих полезность или безопасность икариина при ЭД. В связи с этим, сохраняется необходимость в дальнейшем изучении действенности экстракта горянки у пациентов с расстройствами эрекции.

Якорцы стелющиеся

Якорцы стелющиеся (*Tribulus terrestris*) – это травянистое растение, обнаруженное в некоторых областях Греции, Китая и Индии. Исторически трибулус применялся для улучшения фертильности, повышения либидо и эректильная функции. (30).

Трибулус состоит из биологически активных соединений: сапонинов и дубильных веществ. (31) Известно, что сапонины увеличивают NO-зависимые процессы. (4)

P.G. Adaikan и соавт. (2000) сообщили о проэректильном эффекте на кавернозную ткань у кроликов при 8-недельном лечении якорцами стелющимся. (32) Трибулус также увеличивал либидо и сывороточный тестостерон у крыс. (33)

Несмотря на многообещающий характер описанных исследований на животных, A. Qureshi и соавт. (2014) в своем систематическом обзоре не смогли подтвердить повышение уровня основного андрогена при применении якорцев стелющихся у людей. (34) Более того, G.A. Santos и соавт. (2014) не обнаружили уменьшения выраженности ЭД (в баллах по шкале МИЭФ) у мужчин, прошедших лечение трибулусом в РКИ (35) В более современном РКИ Z. Kamenov и соавт. (2017) сообщили, что применение 1500 мг *Tribulus Terrestris* ежедневно в

течение 12 недель не повышало уровень сывороточного тестостерона, но достоверно (по сравнению с плацебо) улучшало эректильную функцию (средний рост балла МИЭФ составил 2,7). При этом, между группами не было отмечено разницы в профиле переносимости. (36)

К сожалению, других исследований, посвященных эффективности трибулуса при сексуальных дисфункциях у мужчин в настоящий момент нет. В дополнении к сказанному, есть единичные сообщения о документально подтвержденной почечной и печеночной недостаточности на фон длительного приема экстрактов *Tribulus Terrestris*. (37) (38) Все это вынуждает считать якорцы стелющиеся недостаточно изученной растительной субстанцией с потенциально опасными побочными эффектами и требует детализации в последующих исследованиях высокого качества.

Перуанская Мака

Перуанская мака (*Lepidium meyenii*) является корнеплодом, который издревле использовался для усиления фертильности. (39)

Экстракт, полученный из *Lepidium meyenii*, повышал сексуальную активность у самцов мышей и крыс на 3-х-часовой период. (40) Но, на сегодняшний день, специальных исследований по влиянию маки перуанской на ЭД у животных нет.

В.С. Shin и соавт. (2010) провели систематический обзор литературы для выявления исследований, оценивающих воздействие маки перуанской на человека, в который вошли 4 РКИ в 3 из которых обсуждались эффекты данного растения у здоровых мужчин, женщин в постменопаузе и спортсменов (41) Но в 1 работе были представлены результаты плацебо-контролируемого применения 2400 мг экстракта *Lepidium meyenii* в течение 12 недель у мужчин с ЭД. Пациенты, принимавшие маку, сообщали о более выраженном улучшении показателей МИЭФ, чем в группе, получавшей плацебо ($1,6 \pm 1,1$ против $0,5 \pm 0,6$ баллов, $p < 0,001$) (42) Но несмотря на такие обнадеживающие результаты эти результаты В.С. Shin и соавт. (2010) признали доказательность указанного исследования недостаточной ввиду малой выборки исследуемых и различающихся схем лечения.

Таким образом, убедительных свидетельств действенности перуанской маки при ЭД не существует, а безопасность данного растения и его экстрактов не изучалась вовсе, что несомненно обуславливает потребность в новых исследованиях.

Муира пуама

Муира пуама произрастает преимущественно в Бразилии. В народной медицине Амазонии данное растение имеет репутацию афродизиака, применяемого у мужчин и женщин, механизм которого не изучен. (43)

Исследование на животных, проведенное в 2015 году с применением муира пуамы в сочетании с L-цитруллином, имбирем и гуараной продемонстрировало положительное влияние на эрекцию и экспрессию NO-синтазы. По мнению авторов, указанные явления были сравнимы по выраженности с эффектом ингибиторов ФДЭ-5. ингибиторную терапию на моделях крыс. (44)

S. Nguyen и соавт. (2018) изучали эффективность БАД ревактина, который основан на смеси экстракта муира пуамы, имбиря, гуараны и L-цитруллина у больных ЭД. В исследование было включено 54 мужчины среднего возраста, получавших в течение 3 месяцев ревактин

два раза в день с ежемесячной оценкой эректильной функции с помощью МИЭФ. Показатель эректильной функции на фоне лечения составил 21, 22 и 19 баллов через 1, 2 и 3 месяца, соответственно, что было достоверно больше исходного значения (14,5 баллов). Только 5 пациентов сообщили о таких побочных эффектах как: бессонница, головные боли и изжога, выраженность которых была незначительной. Тем не менее результаты описанной работы ограничены тем фактом, что ревактин содержит несколько ингредиентов, которые могут положительно повлиять на эректильную функцию. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы более точно определить влияние муира пуамы на пациентов с ЭД. (45)

Карликовая пальма

Американская вееролистная или карликовая пальма по результатам исследований на животных обладает свойством ингибировать ФДЭ-5 повышать концентрацию NO в кавернозной ткани кроликов и крыс. (46) Вместе с тем, работ, посвященных эффективности данной растительной субстанции у людей не существует, что требует проведения дополнительной научных изысканий в указанном направлении.

Пажитник

Пажитник сенной (*Trigonella foenum graecum*) широко используется в аюрведической и китайской медицине. Предполагается, что он улучшает либидо, контроль над глюкозой и уровнем холестерина крови, а так же балансирует циркадный ритм. (3)

Экстракт пажитника состоит из множества ферментов, аминокислот (включая аргинин), витаминов и липидов. (47)

U. Aswar и соавт. (2010) сравнили эффекты экстракта *Trigonella foenum graecum* на развитие яичек у неполовозрелых крыс. Было отмечено увеличение анаболической активности на фоне применения данной фитосубстанции с увеличением мышечной массы, при отсутствии динамики тестостерона и изменений гистологической структуры яичек.

Влияние экстракта пажитника на эрекцию изучены в 1 РКИ. Употребление 200 мг экстракта пажитника в течение 8 недель позволило значительно уменьшить симптомы гипогонадизма и улучшить эректильную функцию (показатель МИЭФ возрос на $4,66 \pm 10,30$ балла, против $3,82 \pm 9,15$ баллов в группе плацебо). При этом значимых побочных эффектов не выявлено (48)

Несмотря на свои афродизиакальные и лечебные свойства, долгое употребление пажитника может иметь токсические эффекты. M. Ouzir и соавт. сообщили о тератогенном, сперматотоксичном и нейрорповреждающем эффектах означенной фитосубстанции при исследовании на крысах, мышах и кроликах. (49)

Таким образом в связи с ограниченными сведениями об эффективности пажитника при ЭД и наличием сведений о возможной его токсичности, применение указанного растительного препарата в андрологической практике не показано до проведения уточняющих исследований.

Йохимбин

Йохимбин (или квебрахин) является основным алкалоидом дерева йохимбе (*Pausinystalia johimbe* Pierre ex Veille). Йохимбин является антагонистом альфа-2-

адренорецепторов и широко использовался в качестве стимулятора сексуальной функции до появления ингибиторов ФДЭ-5. В последние годы его эффективность не изучалась. Самый поздний мета-анализ по применению йохимбина при ЭД относится к 1998 году. Согласно ему, указанный фитокомпонент является действенным средством улучшения эрекции по сравнению с плацебо, безопасность которого проверена в многолетней практике. (50) Вместе с тем, он не может составить сегодня сколько-нибудь достойную конкуренцию высокоэффективным ингибиторам ФДЭ-5 и потому его нельзя рекомендовать в качестве лечения ЭД первой линии.

Цинк

Цинк является микроэлементом, влияющим на половую функцию мужчин. В исследованиях на крысах подтверждено положительное влияние описанного микроэлемента на сексуальное желание, но при этом не изучалось его эффективность при ЭД. (51)

Легкий дефицит цинка ассоциируется со снижением уровня тестостерона в сыворотке крови и олигоспермией у мужчин. (52) Умеренная недостаточность указанного микроэлемента связана с более тяжелыми симптомами гипогонадизма. (52) (53)

Применение цинка, может повысить уровень тестостерона в сыворотке крови и уменьшить проявления тестостеронового дефицита у пациентов с низким содержанием описанного металла в организме. (54)

Несмотря на ожидаемую пользу от применения БАДов с цинком, следует признать достаточным его содержание в стандартном повседневном рационе человека. Именно поэтому на данный момент существуют ограниченные доказательства того, что добавление цинка увеличивает уровень тестостерона и улучшает сексуальную функцию у мужчин, питающихся полноценно.

Учитывая ограниченный объем литературы, посвященной биологическим эффектам описанного микроэлемента, требуются дополнительные исследования для оценки его воздействия на копулятивную функцию мужчин.

Болезнь Пейрони

Витамин Е

Токоферол является жирорастворимым витамином, который с 1949 года является наиболее применяемым при лечении болезни Пейрони медикаментом. (55) Но обоснованность такого подхода подвергнута существенным сомнениям в последние годы.

По данным РКИ, которое провел M.R. Safarinejad и соавт. (2007) витамин Е в дозировке 300 мг, принимаемый 2 раза в день, не приводил к статистически значимым изменениям размеров бляшки, болезненности и степени искривления полового члена. (56) Вместе с тем, в 2 более поздних исследованиях малого объема при назначениях токоферола в составе комбинированной терапии совместно с внутривенными инъекциями верапамила, получено достоверное улучшение по всем вышеуказанным показателям, по сравнению с монотерапией кальциевым блокатором. (57) (58)

Таким образом, убедительных доказательств эффективности витамина Е при лечении болезни Пейрони не существует, а популярность данной субстанции объясняется ее низкой стоимостью, малым числом побочных эффектов и простой схемой применения.

L-карнитин

Пропионил-L-карнитин (PLC) представляет собой короткоцепочечное ацильное производное карнитина, оказывающее антипролиферативное действие на эндотелиальные клетки человека. (56)

В одном исследовании малого объема карнитин был более эффективен, чем тамоксифен, в отношении уменьшения боли и замедления прогрессирования искривления полового члена при болезни Пейрони. (59) Согласно другой работе, назначение L-карнитина в сочетании с внутривенными инъекциями верапамила, приводило к значимому уменьшению искривления полового члена, размеров бляшки и конечной диастолической скорости кровотока в кавернозных артериях, а так же снижало необходимость хирургического лечения. (60)

Однако, в более позднем РКИ было показано, что применение L-карнитина в дозировке 1 г дважды в день не влияло на проявления болезни Перони. (56)

Таким образом, с учетом противоречивых результатов приведенных исследования, целесообразно дополнительное эффективности обсуждаемой субстанции при болезни фибропластической индурации полового члена.

Омега-3

Омега-3 представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту, которая стимулирует синтез коллагеназы. Последняя может способствовать уменьшению пролиферативных процессов в бляшке при болезни Пейрони. Однако, по данным единственного РКИ назначение омега-3 не привело к значимому изменению искривления полового члена, а так же боли в органе во время эрекции. (61)

В связи с этим, применение указанной жирной кислоты при болезни Пейрони не рекомендовано.

Коэнзим Q10

Коэнзим Q10 является весьма мощным антиоксидантом. В РКИ пероральное 24-недельное назначение данного вещества в ежедневной дозировке 300 мг пациентам с ранней нестабильной стадией болезни Пейрони приводило к статистически значимому уменьшению размера бляшки, степени искривления полового члена, а так же сопровождалось улучшением эректильной функции.

Таким образом, коэнзим Q10 можно рекомендовать при консервативном лечении обсуждаемого заболевания. (62)

Мужской фактор бесплодия

подавляющее большинство БАДов, применяемых при мужском факторе бесплодия, содержат многим более, чем 1 активный ингредиент. Но согласно мета-анализу высокая и низкая эффективность при infertility у мужчин доказаны в отношении лишь 9,52% и

19,05% субстанций. А отсутствие эффекта установлено у 71,43% часто используемых в лечении мужского фактора бесплодия ингредиентов. (63) В связи с этим, мы посчитали наиболее разумным рассмотреть только те биологические субстанции, которые действенны при обсуждаемом страдании с позиции доказательной медицины. Степени доказательности эффективности (СДЭ) ингредиентов подразделена согласно буквенному коду:

- А – положительное влияние на сперматологические параметры доказано в нескольких РКИ или мета-анализе;
- В – эффективность подтверждена только в 1 РКИ;
- С – действенность субстанции противоречива, согласно результатам нескольких РКИ;
- D - эффективность не доказана или существуют сведения о негативном влиянии на мужскую фертильность.

К веществам, которые, однозначно принадлежат категории D, относятся: сухие растительные экстракты астрагала, дамиана, крапивы, катубы, водорослей *Ecklonia bicyclis*, а так же L-таурин, глутатион, супероксиддисмутаза, глюкозамин, витамин D3, витамин B1, рибофлавин, ниацин, витамин B5, витамин B6, биотин и марганец. (63)

Эффективность А-С по отдельным биологическим субстанциям приведена в таблице 1.

Таблица 1. Эффективность БАДов при мужском факторе бесплодия.

Субстанция	Влияние на сперму	Минимально эффективная суточная доза	СДЭ
Экстракт ашваганды	Уменьшает оксидативный стресс и улучшает качество спермы. (64) (65)	-	А
Коэнзим Q10	Улучшает количество, подвижность и морфологию сперматозоидов. (66) (67) (68)	200 мг	А
Фолиевая кислота	Увеличивает содержание протамина, количество и целостность ДНК сперматозоидов. (69) (70)	400 мкг	А
L-аргинин	Увеличивает подвижность сперматозоидов. (71)	1,4 г	В
L-карнитин	Увеличивает скорость сперматозоидов, улучшает характер их подвижности и концентрацию. (72) (73) (74)	1 г	А
L-глутатион	Улучшает подвижность сперматозоидов. (75)	30 мг	В
Ликопин	Увеличивает концентрацию сперматозоидов. (76)	4 мг	В
Перуанская Мака	Увеличивает подвижность и концентрацию сперматозоидов. (77)	-	В

Магний	Противоречивые данные по влиянию на семенную жидкость. (78)	-	С
N-ацетилцистеин	Улучшает концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов. (79) (80)	600 мг	А
Женьшень	Улучшает концентрацию, подвижность, морфологию и жизнеспособность сперматозоидов. (81) (82)	-	А
Сосновая кора	Улучшает концентрацию, подвижность, морфологию и жизнеспособность сперматозоидов. (83)	-	В
Селен	Противоречивые данные по влиянию на подвижность сперматозоидов. (84) (85)	50 мкг	С
Мумиё	Увеличивает количество сперматозоидов и снижает содержание в сперме малонового диальдегида (маркера окислительного стресса). (86)	-	В
Подсолнечное масло	Не улучшает параметры спермограммы. (87)	-	С
Витамин В12	Противоречивые данные о влиянии на количество и подвижность сперматозоидов. (88)	25 мкг	С
Витамин С	Улучшает концентрацию, подвижность, и морфологию сперматозоидов. (89) (90) (91)	0,5 г	А
Витамин D3	Противоречивые данные по влиянию на качество спермы. (92)	-	С
Витамин Е	Улучшает концентрацию, подвижность, морфологию и жизнеспособность сперматозоидов, а так же снижает содержание в сперме малонового диальдегида. (93) (94)	20 мг	А
Цинк	Улучшает подвижность и количество сперматозоидов, увеличивает оплодотворяющую способность спермы и снижает долю антиспермальных.	50 мг	А

	антител. Уменьшает окислительный стресс, апоптоз сперматозоидов, а также индекс фрагментации их ДНК. (95) (96) (97)		
Докозагексаеновая кислота	Увеличивает концентрацию и подвижность сперматозоидов и уменьшает фрагментацию их ДНК. (98) (99)	480 мг	A

Таким образом, как минимум в отношении 10 субстанций имеются доказательные сведения по эффективности при мужском факторе бесплодия. Вместе с тем, в подавляющем большинстве исследований оценивалось влияние на спермограмму, а не на частоту беременностей. В связи с этим, требуются дополнительные, более длительные исследовательские работы по изучению конечной действенности указанных веществ при infertility у мужчин.

Мочекаменная болезнь

Ведущие теории камнеобразования определяют ведущие факторы развития мочекаменной болезни. Ключевым фактором образования камня является пресыщение мочи камнеобразующими веществами, создающее условия для нуклеации* и образования кристаллов. (*-первая стадия кристаллизации, когда растворенные молекулы начинают группироваться). Пресыщение мочи литогенными ионами и анионами, приводит к развитию оксидативного стресса, повреждению канальцевого эпителия и базальной мембраны петли Генле, прямых кровеносных или лимфатических сосудов. Повреждающее действие обусловлено развитием митохондриальной дисфункции, приводящей к повышению уровня внутриклеточного реактивного кислорода, снижению потенциала митохондриальной мембраны. Повреждение эпителиальных клеток почечных канальцев является основным фактором образования камня, будучи ключевым условием для адгезии кристаллов к базальной мембране и канальцевым клеткам. Основным регионом для камнеобразования является проксимальный отдел почечного канальца, где происходит тесное взаимодействие кристалла с поврежденным эпителием. И многие исследователи обращают внимание на влияние изменений сосудистого эндотелия на повреждение клеток проксимального канальцевого эпителия. [2] Нарушение интратенального кровотока может привести к развитию гипоксии, активации оксидативного стресса, воспалению, атеросклеротическим изменениям в стенке сосуда и базальной мембране петли Генле. Пульсация внутрипочечных сосудов также создает пульсовую волну в канальцах, способствуя продвижению мочи в сторону наименьшего сопротивления. А чем дольше перенасыщенный раствор находится в покое, тем выше вероятность осаждения и агрегации кристаллов. Важное значение в кристаллизации уделяется таким факторам как дефицит ингибиторов и избыток активаторов кристаллизации и агрегации кристаллов, и стойкие изменения pH мочи. После образования кристаллы имеют тенденцию к агрегации в крупные конгломераты за счет притяжения сил Ван-дер-Ваальса. Однако все кристаллы покрыты слоем уромолекул, которые могут замедлять их агглютинацию. К процессу кристаллизации важную роль также играют хелаторы, такие как цитрат и/или магний, уменьшают концентрацию свободных ионов Ca и Oх и снижают силу химической активности ионов. Кроме того, pH мочи является важным фактором, который может модулировать образование различных камней в почках, поскольку он определяет наличие либо фосфата кальция, либо оксалата кальция, либо содержания мочевой кислоты в камнях и играть ключевую роль в экскреции мочевого цитрата.

Препараты на основе растительного сырья широко применяются для лечения и предупреждения развития мочекаменной болезни в разных странах и культурах из-за их влияния на ведущие факторы патофизиологии мочекаменной болезни. Фитохимические вещества включают пребиотики и пробиотики, а также несколько химических соединений, таких как полифенолы и производные, каротиноиды и тиосульфаты. Наибольшая группа из них включает полифенолы, которые можно подразделить на четыре основные группы: флавоноиды (включая восемь подгрупп), фенольные кислоты (такие как куркумин), стилбеноиды (такие как ресвератрол) и лигнаны. Полифенолы в лекарственных растениях содержат антоцианы, хальконы, флавоны, изофлавоны, флавонолы, фенольные кислоты и стильбеноиды (ресвератрол). [3] Многочисленные современные исследования убедительно показывают, что растительные препараты обеспечивают комбинированный

антиоксидантный, противовоспалительный мочегонный и эстрогеноподобный эффект, являются ингибиторами АПФ. Их механизмы действия включают увеличение выведения цитрата с мочой, уменьшение выведения кальция и оксалата с мочой, ингибирование зародышеобразования и роста кристаллов оксалата кальция, растворение камней, повышение уровня гликозаминогликана, цитопротекторное, нефропротекторное, антиоксидантное и мочегонное действие.[4] Растительные фитохимические вещества положительно влияют на микробиом кишечника и широко применяются в качестве профилактики и лечения ожирения, заболеваний печени, кишечника и воспалительных заболеваний.[5]

В урологической практике активно применяются как лекарственные препараты на основе растительного сырья, так и множественные БАДы и отдельно взятые части растений.

Корень Любистока

Содержит эфирное масло, в состав которого входят D- α -терпинеол, цинеол, уксусная, изовалериановая и бензойная кислоты. В корнях также обнаружены смолы, кислоты-ангеликовая и яблочная, крахмал, карвакрол, севкитерпены, фурукумарины – псорален и бергаптены, дубильные и минеральные вещества.

Эффекты компонентов препарата хорошо изучены и определяют антимикробный, противовоспалительный, антиадгезивный, антиоксидантный, диуретический, спазмолитический эффекты, подавляет патологическую кристаллизацию камнеобразующих веществ, не являясь при этом специфичным для определенного вида уролитиаза, и в комплексе определяет профилактическое и противорецидивное действие при мочекаменной болезни.[6-9]

Марена красильная экстракт (*Rubia cordifolia*)

Фитохимический скрининг *R. cordifolia* выявил наличие различных биоактивных фитохимических веществ, включая гликозиды, тритерпеноиды, антрахиноны, сапонины, хиноны и дубильные вещества, органические и фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, рутин, которые - изменяют pH мочи, обладают диуретическими и бактерицидными свойствами, понижают тонус циркулярной мускулатуры и усиливает сокращения продольной мускулатуры мочевых путей, успешно подавляет выведение кальция из организма, предотвращает гипероксалурию и гипоцитратурию. Ее пигменты - ализарин, пурпурин обладают антиоксидантной активностью. Наиболее эффективна марена красильная при CaOx и фосфатном типе камнеобразования. [10]

Экстракт листьев Ортосифона (*Orthosiphon grandifloras*/почечный чай) содержит сапонины, флавоноиды, органические и фенолкарбоновые кислоты - мочегонное средство. Усиливает выведение из организма мочевины, мочевой кислоты и хлоридов. Оказывает антиспастическое действие на гладкую мускулатуру мочевых путей. Проявляет нефропротекторные, антибактериальные и антиоксидантные свойства. [11]

Экстракт корней Родиолы розовой (*Rhodiola rosea*) содержит около 140 компонентов – фенолы, органические кислоты, терпеноиды, оказывает общеоздоровительное действие,

регулирует обмен веществ, защищает организм от окислительного стресса и является хорошим адаптогеном.

Экстракт травы Эпимедиума (Горянка) обладает антиоксидантным, тонизирующим и общеукрепляющим свойствами, положительно влияет на состояние тонуса сосудов, оказывает противовирусное действие. Приводит к повышению жизненного тонуса, улучшение работы мочевой системы, повышение сексуального влечения. Антиоксидантные свойства растения связаны с индукцией активности эндогенных антиоксидантных ферментов.

Экстракт корней солодки содержит сапонины, 27 флавоноидов, аскорбиновую кислоту, стероиды, эстриол, органические кислоты – фумаровая, яблочная, лимонная, янтарная, является сильным антиоксидантным и противовоспалительным средством с мягким мочегонным эффектом. Оказывает бактериостатическое действие по отношению к стрептококку, стафилококку, вирусам, простейшим, грибам.

Экстракт листьев Гинкго билоба улучшает микроциркуляцию крови в тканях и органах, нормализует тонус кровеносных сосудов, снижает проницаемость капилляров, улучшает реологические характеристики крови, связывает свободные радикалы, нормализует обмен веществ в организме.

Ресвератрол

Ресвератрол - (3,5,40-тригидрокси-транс-натрибен) представляет собой полифенол, принадлежащий к семейству стильбеноидов, основанный на общей структуре двух фенильных групп, связанных двухуглеродным метиленовый мостиком.[12] Ресвератрол содержится в кожуре винограда, ягод и арахиса, причем высокий уровень в виноградном соке (0,19–0,96 мг/л) и красном вине (1,9–7,7 мг/л). [13-15] Клеточные защитные свойства ресвератрола могут быть объяснены его способностью либо непосредственно нейтрализовать реакционноспособные виды кислорода / реактивные виды азота (ROS / RNS), либо косвенно усиливать экспрессию клеточных защитных генов. В качестве прямого антиоксидантного агента ресвератрол поглощает разнообразные ROS / RNS, а также вторичные органические радикалы с механизмами переноса атома водорода и последовательным переносом электронов по протонным потерям, тем самым защищая клеточные биомолекулы от окислительного повреждения. Ресвератрол также усиливает экспрессию различных антиоксидантных защитных ферментов, таких как гемоксигеназа 1, каталаза, глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза, а также индукция уровня глутатиона, ответственного за поддержание клеточного редокс-баланса.[16] Эффекты ресвератрола при заболеваниях почек оценены *in vivo* и *in vitro*. Исследование Uchida et al. (2005) проведенное *in vitro*, продемонстрировало его потенциальные противовоспалительные эффекты на состояние клубочковых мезангиальных клеток и проксимальных отделов почечного канальца. [17] В клинических исследованиях на людях Lin и соавторы показали улучшение ангиогенеза и ультрафильтрационной функции почек. [18] В рандомизированном двойном слепом исследовании Brasnuo и соавторов (2011) у пациентов с диабетом 2 типа (СД 2) отмечено значительное повышение чувствительности к инсулину, снижение уровень глюкозы, холестерина и креатинина в сыворотке крови при сохранении, что свидетельствует об улучшении функции почек.[19-20] Ресвератрол предотвращает расщепление eNOS и регулирует экспрессию и активность eNOS, инициирует биогенез митохондрий, улучшая статус биоэнергетики, связанный с митохондриями в клетках млекопитающих и повышает

активность антиоксидантных ферментов и приводит к усилению митохондриальной активности. [21-25] Применение ресвератрола может уменьшать фиброз, мезангиальное расширение, окислительный стресс, и уровень воспалительных цитокинов, улучшить структуру, антиоксидантную и митохондриальную активность, функцию почек и производство АФК [26-28] и может быть потенциальным кандидатом как лекарственное средство для лечения различных заболеваний из-за его сильных антиоксидантных свойств. [29]

Петрушка (*Petroselinum crispum*) - полезные действия связаны с биологически активными составляющими, включая флавоноиды, каротиноиды, кумарины, токоферол и аскорбиновая кислота [30], которые определяют антиоксидантное, противовоспалительное, мочегонное, нефропротекторное, ферментномодулирующее и антигипертензивное действия. Высокое содержание хлорофилла и магния в петрушке является причиной ее ингибирующего действия на обезвоживание оксалата кальция и гипероксалурию. Петрушка эффективна в регулировании рН мочи на уровне, при котором кристаллы кальций оксалата могут сохраняться в виде диспергированных частиц. [31]

Гранат (*Punica granatum*) - является богатым источником полифенолов, алкалоидов и антоцианов (флавоноидов, антиоксиданты), которые обладают высокой способностью улавливать свободные радикалы. [32-33] Метанольный экстракт граната дозозависимо подавляет воспаление, опосредованное этиленгликолем, и регулирует уровни оксалатов, кальция, фосфатов и мочевой кислоты в моче. Экстракты и сок граната существенно ингибирует вызванное гипероксалурией окислительное повреждение почечных канальцев (за счет его антиоксидантов, ингибирования анти-липид-перекисного окисление [34], снижения уровней активных форм кислорода (АФК), индуцибельной азотной оксидсинтаза (iNOS), ядерный фактор- κ B (NF- κ B) и протеина, активированный митогеном р38 киназы (p38-MAPK). [35-36] При исследовании на людях в возрасте 18-70 лет, добавление экстракта граната вызвало значительное снижение в сыворотке уровня активности параоксоназы1 (PON1) арилэстеразы вместе с уменьшением перенасыщения мочи оксалатом кальция, это указывало на возможность успешного контроля риска образования камней в почках. [37]

Фисташка лентискус (*Anacardiaceae*) – оказывает антиоксидантное, антимикробное, мочегонное, антиперекисное окисление липидов и обладает эффектом предупреждения камнеобразования. [38-39] В исследованиях *in vitro* показан эффект защиты клеток проксимальных почечных канальцев от повреждения, обусловленное моногидратом оксалата кальция (COM). Применение экстракта фисташек значительно угнетало клеточную смерть, подавляло уровень E-кадгерина, а также H₂O₂. Что приводило к ослаблению вероятности прикрепление и интернализации кристаллов моногидрата оксалата кальция в клетки эпителиальных канальцев. Взаимодействие активных фитохимических веществ экстракта (в основном полифенолов) с клетками ингибировало связывание кристалла с поверхностью клеток. [40] Следовательно, *P. lentiscus* можно считать многообещающим природным средством предупреждения камнеобразования.

Solanum xanthocarpum, также известный как «паслен с желтыми плодами» и «тайский зеленый баклажан», богатый источник стероидных гликоль-алкалоидов, кумарина, тритерпенов и сапонинов [41]. Петролейно-эфирный экстракт плодов обладает нефрозащитной активностью, возможно, из-за перекисного окисления липидов и антиоксидантного действия компонентов растений [42]. Метанольный экстракт успешно

предотвращает нефролитиаз, почечную гипероксалурию, кристаллурию и перенасыщение оксалатом кальция. оказывает антиоксидантное, за счет увеличения уровней СОД и глутатиона, и мочегонного действия, и уменьшения выведения фосфора. [41]. Плоды этого растения содержат сапонины с высокой антилитиатической активностью, предотвращая образование зародышей и агрегации кристаллов оксалата кальция в искусственный раствор мочи *in vitro*. Сапонины также увеличивают уровень гликозаминогликана, макромолекул и ускоряют клубочковую фильтрацию. [41]

Крапива двудомная (*Urtica dioica*) - фитохимические вещества включают флавоноиды, антоцианы и сапонины обеспечивают возможность ингибирования отложения кальция и оксалатов и роста кристаллов [41,43]. Экстракт крапивы двудомной потенциально предотвращает камнеобразование уменьшая гипероксалурию и кристаллурию.

Долихос двухцветковый (*Dolichos biflorus*)

В аюрведической литературе семена обладают литолитическими, антиоксидантными и антинефротоксическими эффектами. Фитокомпоненты содержат фенольные соединения (такие как кверцетин), алкалоиды, фитостерины (такие как β -ситостерин), сапонины, глюкозиды (β -галактозидазы и α -маннозиды) [44-45]. Водный экстракт показал самое высокое растворение камней по сравнению с другими экстрактами. [45] Применение *D. biflorus* у пациентов с почечными камнями из оксалата кальция уменьшило рецидивы камней из оксалата кальция и показало лучший результат, чем использование цитрата калия у этих пациентов [46].

Черника (*Vaccinium angustifolium*) и брусника (*Vaccinium vitis-idaea* L.) привлекают большое научное внимание в последние годы, особенно из-за их антиоксидантных и противовоспалительных свойств. Плоды и листья ягод содержат большое количество полифенолов, таких как флавоноиды, которые действуют как активные (мощные) антиоксиданты. [47]

Дикие ягоды рода брусники *Vaccinium* являются популярным средством в области укрепления здоровья человека благодаря своим питательным и лечебным свойствам. Экстракты различных частей растения содержат тритерпеноиды и очень большой класс природных изопреноидов, которые проявляют широкий спектр биологической активности. Свободные тритерпеновые кислоты - олеаноловая и урсоловая, встречаются в плодах и вегетативной части растения, в различных количествах и в разных соотношениях. [48]

Розелла или Гибискус сабдариффа (*Hibiscus sabdariffa*)

Основные активные компоненты этого растения включают полифенолы, антоцианы гибискуса, а также L-аскорбиновая кислота, кверцетин и протокатеховая кислота. Экстракт растения в исследованиях демонстрирует противоуролитическую активность из-за уменьшения отложения камнеобразующих веществ в почках. Также выявлен урикозурический эффект и значительное увеличение экскреции и клиренса мочевой кислоты. [49]

Амми зубная, или Виснага (*Ammi visnaga*)

Водный экстракт плодов этого фрукта ускорял растворение цистиновых камней [50]. Основные фитокомпоненты плодов этого растения - хеллин и виснагин, показали благотворное влияние на лечение почечнокаменной болезни, вызванной гипероксалурией за счет снижения экскреции оксалатов, уменьшения отложения кристаллов оксалата кальция и увеличение экскреции цитрата мочой. [51]

Орегано, душица обыкновенная (*Origanum vulgare*) в традиционной медицине применяется как литотриптик, мочегонное средство и спазмолитик. Профилактический эффект объясняется его активными фитохимическими веществами, включая флавоноиды, терпены, кумаины, сапонины, алкалоиды, стеролы и дубильные вещества.[52] Терапевтическая активность обусловлена возможностью предотвращения кристаллизации кальция оксалатов, защиты почечных эпителиальных клеток, антиоксидантными и спазмолитическими свойствами.

Черный тмин (*Nigella sativa*) - тимохинон, основной компонент семян в исследованиях снижал концентрацию оксалата кальция в моче и количество отложений оксалата кальция в экспериментальных моделях этиленгликоль индуцированного нефролитиаза у крыс. [53]

Зеленый чай (*Camellia sinensis*)

Вопрос о том, увеличивает ли потребление чая риск образования камней в почках, является спорным. Чайные листья являются источником диетических оксалатов, которые могут способствовать развитию гипероксалурии. В результате чего чай часто встречается в списке нерекомендованных к употреблению продуктов. [54] Два крупных эпидемиологических исследования показали, что потребление чая связано с более низким риском образования камней. [55-56] Исследование Zeng G. и соавторов, так же показало способность зеленого чая предотвращать риск возникновения камней в почках на 23% среди городского китайского населения, особенно у мужчин. [54] Содержание оксалатов зависит от типа чая, причем наибольшее содержание имеет черный чай. Исследование среди здоровых добровольцев показало, что потребление зеленого чая связано с повышенным содержанием оксалатов в моче. Защитный эффект зеленого чая, скорее всего, связан с наличием полифенолов и других фитохимических вещества. Катехины зеленого чая, включая галлат эпигаллокатехина, эпигаллокатехин, эпикатехин галлат и эпикатехин обеспечивают защитные эффекты против оксалат-индуцированного повреждения. [57-58]

Снижение риска возникновения камней в почках можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, как жидкость, он снижает риск перенасыщения в отношении всех типов камней, и это преимущество может перевесить изменения оксалата в моче. То есть все же основой диетической профилактики является увеличение потребления жидкости для достижения диуреза > 2,5л в день. Во-вторых, чай содержит кофеин, который оказывает мочегонное и натрийуретическое действие и приводит к увеличению выведения с мочой кальция, магния, калий и хлорид. [59] В-третьих, исследования *in vitro* и на животных показали прямое ингибирующее действие зеленого чая на образование камней из оксалата кальция, связанное с его антиоксидантным эффектом. (57-58,60) Добавка зеленого чая подавляет рост кристаллов в почках крыс, снижает выведение оксалата и оказывает ингибирующее действие на активность -глутамилтранспептидаза и N-ацетил-D-глюкозаминидаза [58]. Это уменьшает пересыщение брушита [61], подавляет экспрессию белка остеопонтина (OPN), повышает уровень супероксида дисмутазы, снижая вероятность камнеобразования.

Малина (*Rubus idaeus*, из семейства розоцветных) - водный экстракт оказывает значительное профилактическое действие на отложение и осаждение оксалата кальция в почках. Производство малонового диальдегида (МДА) и карбонил белок подавлялась у животных, получавших малину. Сопровождалось понижением уровнем кальция и фосфора в моче. Присутствие полифенолов и изменение уровня ингибиторов камнеобразования (таких

как цитрат, магний, и гликозаминогликаны) может участвовать в механизме, с помощью которого малина подавляет рост камнеобразования. [62] Метанольный экстракт малины оказался сильнодействующим мочегонным средством, подавляя активность альдостерона или эпителиальных натриевых каналов [63].

Тритерпены

Тритерпены, входящие в группу фитостеринов, повсеместно распространены в растениях в свободной форме в виде агликонов или в комбинированных формах в виде сложных эфиров или в виде гликозидов (сапонинов) и часто встречаются в виде тетра- или пентациклических структур. Пентациклические тритерпены представляют собой группу природных соединений, которые обладают огромным терапевтическим потенциалом для лечения мочекаменной болезни. Пентациклические тритерпены содержатся в фруктах - яблоко, клюква, клубника, гуава, а также ароматические травы, такие как базилик, орегано и розмарин, деревьях - листья эвкалипта, бересте. [64-65]. Некоторые из пентацикловых тритерпенов демонстрируют высокую активность, к ним относятся лупеол, олеаноловая кислота, бетулин, таракастерин и другие. [66] Эти соединения обладают различными биологическими активностями, такими как противоопухолевые, противовоспалительные, противовирусные и антиоксидантные. [67] Непрерывный и повторяющийся окислительный стресс может вызвать воспаление. [68] Антиоксиданты предотвращают камнеобразование за счет увеличения выживаемости почечных эпителиальных. [69] Применение бетулина и лупеола в экспериментальных условиях снижают уровень перенасыщения мочи СаОх за счет увеличения объема мочи, уменьшают дисфункцию и предотвращают повреждение почечных канальцев. В исследовании лупеола показал более выраженный положительный эффекты по сравнению с бетулином. [70] Оба вещества оказались эффективным при восстановлении тиолового статуса и уровня антиоксидантных ферментов. Антиуролитический эффект осуществляется за счет защиты от оксалат-индуцированного токсического и оксидативного повреждения канальцевого эпителия и образование свободных радикалов, предотвращая агрегацию кристаллов СаОх и увеличивая системы защиты организма. [71] Пентациклический тритерпен - урсоловая кислота способствуют мочегонному действию экстракта травы толокнянки (*Ericaceae*). [72-73.] Экстракты, богатые пентациклическими тритерпенами, обладают сильным действием лечебное средство при мочекаменной болезни. [74.]

Чеснок (*Allium sativum* L.)

Tiwari и соавторы в 2012 сообщили о диуретической активности стероидных и тритерпеноидных сапонинов, содержащихся в чесноке аллицин влияет на множество биологических процессов, в частности он оказывает цитотоксическое действие, приводя к клеточной смерти. В основе механизма действия аллицина лежит его способность взаимодействовать с тиоловыми группами белков, изменяя метаболические процессы в клетках. Более высокая эффективность аллицина по отношению к микроорганизмам объясняется наличием у теплокровных больших количеств глутатиона, нейтрализующего аллицин.

Клюква

Потенциальное влияние клюквенного сока на биохимические и физико-химические факторы риска образования мочевых камней из оксалата кальция оценены в исследовании Т. McHarg и соавторов. [75] Результаты исследования объективно показали, что

употребление клюквенного сока значительно и однозначно оказывало влияние на три ключевых фактора риска развития заболевания. Выведение оксалатов и фосфатов уменьшилось, а выведение цитратов увеличилось. Кроме того, наблюдалось снижение относительного перенасыщения оксалатом кальция. Для профилактики кальциево-фосфатных и струвитных камней мочу следует подкислять; клюквенный сок или бетаин могут снизить pH мочи. [76] Еще одно исследование, целью которого было оценить влияние сока сливы, клюквы и черной смородины на факторы риска ассоциированные с мочекаменной болезнью показало, что клюквенный сок уменьшает pH мочи, увеличивает выделение щавелевой кислоты и относительное перенасыщение мочи мочево́й кислотой, сок черной смородины повышает pH мочи и экскрецию лимонной кислоты (цитрата) и щавелевой кислоты (все изменения статистически значимые), сок сливы не оказывает существенного влияния на состав мочи. Таким образом, сок черной смородины может способствовать метафилактике СаОх и мочекисло́го камнеобразования из-за его подщелачивающего эффекта. А клюквенный сок подкисляет мочу, и он может быть полезен при лечении камней из брушита и струвита, а также инфекции мочевыводящих путей. [77]

Витамин D

Многие врачи неохотно лечат дефицит или недостаточность витамина D из-за теоретического риска увеличения экскреции кальция с мочой. Многочисленные исследования сравнивающие уровни витамина D у лиц страдающих и не страдающих мочекаменной болезнью показывают противоречивы результаты. Тридцать два наблюдательных исследования, 23 228 участников показали, что камнеобразователи имели более высокий уровень вит D и кальциурии. [78] Другие РКИ показывают, что длительный прием витамина D может привести к увеличению риска гиперкальциемии и гиперкальциурии, не зависимо от дозы вит.Д. Однако добавление витамина D не приводит к увеличению риска образования камней в почках.[79] Исследование Ferroni M.C. и соавторов показало, что использование высокой и низкой дозы витамина D у известных камнеобразователей не оказывает существенного влияния на уровень выведения кальция с мочой или пересыщение мочи солями кальция. При этом также отмечалось небольшое увеличение pH мочи в группе получавших высокие дозы вит. Д (50000 ME) с 5,7 до 6,1. [80] Однако исследование проведенное на крысиной модели показывает, что совместное применение витамина D и повышенное потребление кальция играет синергетическую роль камнеобразовании. Следовательно, следует быть осторожным в отношении кумулятивного риска почного камнеобразования у людей при одновременном применении добавок витамина D и высокого потребления кальция. [81] В целом восполнение запасов витамина D приводит к некоторому увеличению экскреции кальция. Однако крупные эпидемиологические исследования не показали связи между приемом добавок витамина D и развитием мочекаменной болезни. Поэтому восполнение уровня витамина D имеет разумные рекомендации. [82]

Витамин B6

Витамин B6 является кофактором играющим определенную роль в обмене оксалата в организме человека. И его назначению придавалась определенная роль в лечении пациентов с СаОх типом камнеобразования. Однако исследование проведенное Р.М. Ferraro с соавторами показало, что потребление витамина B6 не связано с риском

возникновения камней в почках. В однофакторном и многомерном анализах не было выявлено связи между потреблением витамина B6 и наличием мочевых камней. [83] Однако применение витамина B6 может быть эффективно и связано с более низким риском камнеобразования у отдельных лиц - пациентов с первичной гипероксалурией типа 1. [84-85]

Магний

Гипомагнизурия является распространенной биохимической находкой среди пациентов с CaOx нефролитиазом. Применение добавок магния в качестве терапии против CaOx - камней показали смешанные результаты. Silvia Ferrè с соавторами провели 4-фазное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование метаболизма кальция (Ca), экскреции Ca с мочой и насыщение CaOx, проведенное на здоровых добровольцах. В результате которого исследователи показали, что изменения в pH мочи играют более значительную роль в определении насыщения мочи CaOx у здоровых людей, по сравнению с изменениями в уровнях Mg в суточной моче. Магниевые добавки могут снизить насыщение CaOx, если они также повышают pH мочи. [86]

Цитраты

Гипоцитратурия является распространенным метаболическим нарушением у больных мочекаменной болезнью и встречается в 20-65 % всех метаболических нарушений. Кислотно-щелочной баланс регулируется эндогенным производством кислоты в результате влияния подкисляющих и подщелачивающих пищевых продуктов и метаболизмом органических кислот. В исследовании M. Touham и соавторов, на экспериментальной модели показано, что применение лимонного сока приводит к снижению уровней мочевины, креатинина, Ca и P и уменьшению папиллярных CaP инкрустаций в интерстиции почек. [87] Пациенты с гипоцитратурией обычно потребляют мало овощей и фруктов. Применение цитрусовых продуктов может увеличить уровень pH и цитрата в моче, как в популяции здоровых людей, так и при уролитиазе. При этом максимальное повышение уровня цитрата в моче отмечается при терапии цитрусовыми в сочетании с цитратными смесями. [88] Цитрат, абсорбированный из желудочно-кишечного тракта, окисляется в печени с образованием бикарбоната, приводя к системному подщелачиванию, а алкалоз уменьшает реабсорбцию цитрата почечными канальцами, увеличивая экскрецию цитрата в моче. [89]

Список литературы

1. *Oncol, Yun TK. Panax ginseng - a non-organ-specific cancer preventive? Lancet u 2:49-55., 2001.*
2. *Leung KW, Wong AS. Ginseng and male reproductive function. Spermatogenesis 2013 u 3:e26391.*
3. *Cui T, Kovell RC, Brooks DC, et al. A Urologist's Guide to ingredients found in top-selling nutraceuticals for men's sexual health. J Sex Med 2015 u 12:2105-2117.*
4. *Kim JY, Lee HJ, Kim JS, et al. Induction of nitric oxide synthase by saponins of Heat-Processed ginseng. Biosci Biotechnol Biochem 2005 u 69:891-895.*
5. *Su Cho K, Woong Park C, Kim C-K, et al. Effects of Korean ginseng berry extract (GB0710) on penile erection: evidence from in vitro and in vivo studies. Asian J Androl 2013 u 507., 15:503-.*
6. *Jang DJ, Lee MS, Shin BC, et al. Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. Br J Clin Pharmacol 2008 u 66:444-450.*
7. *Choi HK, Seong DH, Rha KH. Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1995 u 507., 15:503-.*
8. *Choi HK, Choi YJ. Evaluation of clinical efficacy of Korea red ginseng for erectile dysfunction by international index of erectile function (IIEF). J Ginseng Res 2001 u 3:112-117.*
9. *Hong B, Ji YH, Hong JH, et al. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of Korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. J Urol 2002 u 168:2070-2073.*
10. *Tamler R, Mechanick JI. Dietary supplements and nutraceuticals in the management of Andrologic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 2007 u 36:533-552.*
11. *Balasubramanian A, Thirumavalavan N, Srivatsav A, et al. An analysis of popular online erectile dysfunction supplements. J Sex Med 2019 u 16:843-852.*
12. *Klotz T, Mathers MJ, Braun M, Bloch W, Engelmann U. Effectiveness of oral L-arginine in first-line treatment of erectile dysfunction in a controlled crossover study. Urol Int. 1999 u 63(4):220-3.*
13. *Moody JA, Vernet D, Laidlaw S, et al. Effects of long-term oral administration of L-arginine on the rat erectile response. J Urol 1997 u 158:942-947.*
14. *Chen J, Wollman Y, Chernichovsky T, et al. Effect of oral administration of high-dose nitric oxide donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of a doubleblind, randomized, placebo-controlled study. BJU Int 1999 u 83:269-273.*
15. *Ledda A, Belcaro G, Cesarone MR, et al. Investigation of a complex plant extract for mild to moderate erectile dysfunction in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelarm study. BJU Int 2010 u 106:1030-1033.*
16. *Rhim HC, Kim MS, Park YJ, Choi WS, Park HK, Kim HG, Kim A, Paick SH. The Potential Role of Arginine Supplements on Erectile Dysfunction: A Systemic Review and Meta-Analysis. J Sex Med. 2019 Feb u 16(2):223-234.*

17. Srivatsav A, Balasubramanian A, Pathak UI, Rivera-Mirabal J, Thirumavalavan N, Hotaling JM, Lipshultz LI, Pastuszak AW. Efficacy and Safety of Common Ingredients in Aphrodisiacs Used for Erectile Dysfunction: A Review. *Sex Med Rev.* 2020 Jul u 8(3):431-442.
18. Kotirum S, Ismail SB, Chaiyakunapruk N. Efficacy of Tongkat Ali (*Eurycoma longifolia*) on erectile function improvement: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2015 Oct u 23(5):693-8.
19. Sobri H, Rusli I, Kiong L A summary of reported chemical constituents and medicinal uses of *Eurycoma longifolia*. *J Trop Med Plants* 2007 u 8:103-110.
20. Kotirum S, Ismail SB, Chaiyakunapruk N. Efficacy of Tongkat Ali (*Eurycoma longifolia*) on erectile function improvement: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2015 u 23:693-698.
21. Ang HH, Cheang HS, Yusof AP. Effects of *Eurycoma longifolia* Jack in maintaining mating behavior of sexually experienced castrated male rats. *Nat Prod Sci* 1999 u 1:35-38.
22. Ang HH, Ngai TH. Aphrodisiac evaluation in non-copulator male rats after chronic administration of *Eurycoma longifolia* Jack. *Fundam Clin Pharmacol* 2001 u 15:265-268.
23. Ang HH, Lee KL, Kiyoshi M. *Eurycoma longifolia* Jack enhances sexual Motivation in middle-aged male mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2003 u 14:301-308.
24. Ismail SB, Wan Mohammad WMZ, George A, et al. Random-ized clinical trial on the Use of PHYSTA Freeze-dried Water extract of *eurycoma longifolia* for the improvement of quality of Life and sexual well-being in men. *Evidence-based Compl. Altern Med* 2012:1-10.
25. Udani JK, George AA, Musthapa M et al. Effects of a Proprietary Freeze-Dried Water Extract of *Eurycoma longifolia* (Physta) and *Polygonum minus* on Sexual Performance and Well-Being in Men. *Evid Based Compl. Alter. Med.* 2014 u 2014:179529.
26. Kuang AK, Chen JL, Chen MD. [Effects of yang-restoring herb medicines on the levels of plasma corticosterone, testosterone and triiodothyronine], *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1989 u 9:737-738.
27. Shindel AW, Xin ZC, Lin G, et al. Erectogenic and neurotrophic effects of icariin, a purified extract of horny goat weed in vitro and in vivo. *J Sex Med* 2010 u 1528., 7:1518-.
28. Zhang J, Li AM, Liu BX, et al. Effect of icarisisid II on diabetic rats with erectile dysfunction and its potential mechanism via assessment of AGEs, autophagy, mTOR and the NO-cGMP pathway. *Asian J Androl* 2013 u 15:143-148.
29. Long H, Jiang J, Xia J, et al. Icariin improves SHR erectile function via inhibiting eNOS uncoupling. *Andrologia* 2018 u 50:e13084.
30. Chhatre S, Nesari T, Kanchan D, et al. Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris*. *Pharmacogn Rev* 2014 u 45-45., 8:.
31. Chhatre S, Nesari T, Kanchan D, et al. Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris*. *Pharmacogn Rev* 2014 u 45-45., 8:.

32. Adaikan PG, Gauthaman K, Prasad RNV, et al. Proerectile pharmacological effects of *Tribulus terrestris* extract on the rabbit corpus cavernosum. *Ann Acad Med Singapore* 2000 u 29:22-26.
33. Singh S, Nair V, Gupta Y. Evaluation of the aphrodisiac activity of *Tribulus terrestris* Linn, in sexually sluggish male albino rats. *J Pharmacol Pharmacother* 2012 u 3:43-47.
34. Qureshi A, Naughton DP, 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 u 11:64-79.
35. Santos GA, Reis LO, Destro-Saade R, et al. *Tribulus terrestris* versus placebo in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blind study. *Aetas Urolog-icas Espaholas (English Ed)* 2014 u 38:244-248.
36. Kamenov Z, Fileva S, Kalinov K, et al. Evaluation of the efficacy and safety of *Tribulus terrestris* in male sexual dysfunction—a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2017 u 99:20-26.
37. Talasaz AH, Abbasi MR, Abkhiz S, et al. *Tribulus terrestris*- induced severe nephrotoxicity in a young healthy male. *Nephrol Dial Transpl* 2010 u 25:3792-3793.
38. Ryan M, Lazar I, Nadasdy GM, et al. Acute kidney injury and hyperbilirubinemia in a young male after ingestion of *Tribulus terrestris*. *Clin Nephrol* 2014 u 83:177-183.
39. Corazza O, Martinotti G, Santacroce R, et al. Sexual enhancement products for sale online: Raising awareness of the Psychoactive effects of yohimbine, maca, horny goat weed, and ginkgo biloba. *Biomed Res Int* 2014 u 2014:1-13.
40. Zheng BL, He K, Kim CH, et al. Effect of a lipidic extract from *Lepidium meyenii* on sexual behavior in mice and rats. *Urology* 2000 u 55:598-602.
41. Shin BC, Lee MS, Yang EJ, et al. Maca (*L meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2010 u 10:44.
42. Zenico T, Cicero AFC, Valmorri U et al. Subjective effects of *Lepidium meyenii* (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomised, double-blind clinical trial. *Andrologia* 2009 u 41:95-99.
43. 2010, Shamloul R. Natural aphrodisiacs. *J Sex Med* u 7:39-49.
44. Ferrini MG. Treatment with a Combination of ginger, L-citru-line, muira puama and Paullinia cupana can Reverse the Progression of corporal smooth muscle Loss, Fibrosis and Veno-Occlusive dysfunction in the aging rat. *Andrology-Open Access* 2015 u 4:13Z.
45. Nguyen S, Rajfer J, Shaheen M. Safety and efficacy of daily RevactinR in men with erectile dysfunction: a 3-month pilot study. *Transl Androl Urol* 2018 u 7:266-273.
46. Yang S et al. *S. palmetto* extract enhances erectile responses by inhibition of PDE-5 activity and increase in inducible nitric oxide synthase messenger RNA expression in rat and rabbit CC. 2013, *Urology*, 81:1380.e7-1380.e13.

47. Varjas T, Nowrasteh G, Bucten F, et al. The effect of fenugreek on the gene expression of arachidonic acid metabolizing enzymes. *Phyther Res* 2011 u 25:221-227.
48. Park HJ, Lee KS, Lee EK, et al. Efficacy and safety of a mixed extract of *T. foenum-graecum* seed and *Lespedeza cuneata* in the treatment of testosterone deficiency Syndrome. *World J Mens Health* 2018 u 36:230-238.
49. Ouzir M, El Bairi K, Amzazi S. Toxicological properties of fenugreek [*Trigonella foenum graecum*]. *Food Chern Toxicol* 2016 u 96:145-154.
50. Ernst E, Pittier MH. Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol* 1998 u 159:433-436.
51. Dissanayake D, Wijesinghe P, Ratnasooriya W, et al. Effects of zinc supplementation on sexual behavior of male rats. *J Hum Reprod Sci* 2009 u 2:57-61.
52. Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2009 u 25:136-143.
53. Sandstead HH, Prasad AS, Schulert AR, et al. Human zinc deficiency, endocrine manifestations and response to treatment. *Am J Clin Nutr* 1967 u 20:422-442.
54. Prasad AS, Mantzoros CS, Beck FWJ, et al. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults. *Nutrition* 1996 u 14:121-144.
55. Scott WW, Scardino P. A new concept in the treatment of Peyronie's disease. *South Med J*. 1948 u 41:173-7.
56. Safarinejad MR, Hosseini S. Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2007 u 178:1398-403.
57. Paulis G, Brancato T. Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease: legend of reality? A controlled study of 70 cases. *Andrology*. 2013 u 1(1):120-8.
58. Paulis G, D'Ascenzo R. Effectiveness of antioxidants (propolis, blueberry, vitamin E) associated with verapamil in the medical management of Peyronie's disease: a study of 151 cases. *Int J Androl*. 2012 u 35(4):521-7.
59. Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int*. 2001 u 63-7., 88:.
60. Cavallini G, Biagiotti G. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int*. 2002 u 89:895.
61. Safarinejad MR. Efficacy and safety of omega-3 for treatment of early-stage Peyronie's disease. A prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Sex Med*. 2009 u 1743-54., 6(6):.
62. Safarinejad MR. Safety and efficacy of coenzyme Q10 supplementation in early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res*. 2010 u 22(5):298-309.

63. Garolla A, Petre GC, Francini-Pesenti F, De Toni L, Vitagliano A, Di Nisio A, Foresta C. Dietary Supplements for Male Infertility: A Critical Evaluation of Their Composition. *Nutrients*. 2020 May 19 u 12(5):1472.
64. Ahmad, M.K., et al., *Withania somnifera* improves semen quality by regulating reproductive hormone levels and oxidative stress in seminal plasma of infertile males. *Fertil Steril*, 2010. 94(3): p. 989-96.
65. Gupta, A., et al., Efficacy of *Withania somnifera* on seminal plasma metabolites of infertile males: a proton NMR study at 800 MHz. *J Ethnopharmacol*, 2013. 149(1): p. 208-14.
66. Safarinejad, M.R., et al., Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*, 2012. 188(2): p. 526-31.
67. Lafuente, R., et al., Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*, 2013. 30(9): p. 1147-56.
68. Nadjarzadeh, A., et al., Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Endocrinol Invest*, 2011. 34(8): p. e224-8.
69. Azizollahi, G., et al., Effects of supplement therapy on sperm parameters, protamine content and acrosomal integrity of varicocelectomized subjects. *J Assist Reprod Genet*, 2013. 30(4): p. 593-9.
70. Boonyarangkul, A., et al., Comparative Study of the Effects of Tamoxifen Citrate and Folate on Semen Quality of the Infertile Male with Semen Abnormality. *J Med Assoc Thai*, 2015. 98(11): p. 1057-63.
71. Scibona, M., et al., [L-arginine and male infertility]. *Minerva Urol Nefrol*, 1994. 46(4):.
72. Balercia, G., et al., Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of Lcarnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril*, 2005. 84(3): p. 662-71.
73. Lenzi, A., et al., Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril*, 2003. 79(2): p. 292-300.
74. Garolla, A., et al., Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels. *Fertil Steril*, 2005. 83(2): p. 355-61.
75. Lenzi, A., et al., Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy.
76. Gupta, N.P. and R. Kumar, Lycopene therapy in idiopathic male infertility--a preliminary.
77. Melnikovova, I., et al., Effect of *Lepidium meyenii* Walp. on Semen Parameters and.
78. Zavaczki, Z., et al., Magnesium-orotate supplementation for idiopathic infertile male.

79. Safarinejad, M.R. and S. Safarinejad, *Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study.* *J Urol*, 2009. 181(2): p. 741-51.
80. Ciftci, H., et al., *Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status.* *Urology*, 2009. 74(1): p. 73-6.
81. Park, H.J., S. Choe, and N.C. Park, *Effects of Korean red ginseng on semen parameters in male infertility patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study.* *Chin J Integr Med*, 2016. 22(7): p. 490-5.
82. Mkrtchyan, A., et al., *A phase I clinical study of Andrographis paniculata fixed combination Kan Jang versus ginseng and valerian on the semen quality of healthy male subjects.* *Phytomedicine*, 2005. 12(6-7): p. 403-9.
83. Stanislavov, R. and P. Rohdewald, *Sperm quality in men is improved by supplementation.*
84. Scott, R., et al., *The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility.* *Br J Urol*, 1998. 82(1): p. 76-80.
85. Hawkes, W.C. and P.J. Turek, *Effects of dietary selenium on sperm motility in healthy men.* *J Androl*, 2001. 22(5): p. 764-72.
86. Biswas, T.K., et al., *Clinical evaluation of spermatogenic activity of processed Shilajit in.*
87. Martinez-Soto, J.C., et al., *Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA).*
88. Kumamoto, Y., et al., *[Clinical efficacy of mecobalamin in the treatment of.*
89. Rafiee, B., M.H. Morowvat, and N. Rahimi-Ghalati, *Comparing the Effectiveness of Dietary Vitamin C and Exercise Interventions on Fertility Parameters in Normal Obese Men.* *Urol J*, 2016. 13(2): p. 2635-9.
90. Cyrus, A., et al., *The effect of adjuvant vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: a double blind placebo controlled clinical trial.* *Int Braz J Urol*, 2015. 41(2): p. 230-8.
91. Dawson, E.B., et al., *Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers.* *Fertil Steril*, 1992. 58(5): p. 1034-9.
92. Blomberg Jensen, M., et al., *Effects of Vitamin D Supplementation on Semen Quality,.*
93. Kessopoulou, E., et al., *A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility.* *Fertil Steril*, 1995. 64(4): p. 825-31.
94. Suleiman, S.A., et al., *Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E.* *J Androl*, 1996. 17(5): p. 530-7.

95. Omu, A.E., H. Dashti, and S. Al-Othman, *Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998. 79(2): p. 179-84. 51.
96. Omu, A.E., et al., *Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. Med Princ Pract*, 2008. 17(2): p. 108-16. 52.
97. Ebisch, I.M., et al., *Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? Int J Androl*, 2006. 29(2): p. 339-45.
98. Safarinejad, M.R. MP-11.10: *Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Semen Profile and Enzymatic Anti-Oxidant Capacity of Seminal Plasma in Infertile Men with Idiopathic Oligoasthenoteratospermia: A DB, PC, RS. Urology* 2009,74,S96.
99. Martinez-Soto, J. u et al. *Effect of dietary DHA supplementation on sperm DNA integrity. Fertil. Steril.* 2010, 94, S235–S236.

-
- 1 Domenici L, Monti M, Bracchi C, Giorgini M, Colagiovanni V, Muzii L, Benedetti Panici P. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Jul;20(13):2920-5. PMID: 27424995.
 - 2 Altarac, S. and Papeš, D., Use of d-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int*, 113: 9-10, 2014. <https://doi.org/10.1111/bju.12492>
 - 3 Fu Z, Liska D, Talan D, et al. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Nutrition.* 2017;147(12):2282-2288.
 - 4 Luís Â, Domingues F, Pereira L. Can cranberries contribute to reduce the incidence of urinary tract infections? A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of clinical trials. *Journal of Urology.* 2017;198(3):614-621.
 - 5 Jepson RG, Mihaljevic L, Craig JC. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2000;(4):CD001322. Accessed at <https://www.cochranelibrary.com/> on November 7, 2019.
 - 6 Nseir W., Taha M., Nemarny H., Mograbi J. The association between serum levels of Vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis.* 2013;17: e1121–1124. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.06.007.
 - 7 Van der Starre W.E., van Nieuwkoop C., Thomson U. et al. Urinary proteins, Vitamin D and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: A case control study. *PLoS One.* 2015;10: e0121302. DOI: 10.1371/journal.pone.0121302.
 - 8 Javadi Nia S., Noorbakhsh S., Izadi A. et al. Comparison of Vitamin A, D & zinc serum levels between children with urinary tract infection and control group in two university hospital. *Tehran Univ Med J.* 2013;71:244–249.
 - 9 Tekin M., Konca C., Celik V.A. et al. The association between Vitamin D levels and urinary tract infection in children. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:198–203. DOI: 10.1159/000370046.

-
- 10 Hertting O., Holm Å., Lüthje P. et al. Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS One*. 2010;5: e15580. DOI: 10.1371/journal.pone.0015580.
21. Perret J.L., Lodge C.
- 11 Bohbot J.-M. Results of a randomised, double-blind study on the prevention of recurrent cystitis with GynDelta®. *The Gynaecologist's and Obstetrician's Journal*. Special issue from the C.C.D. Laboratory. 2007.
- 12 Gohari AR, Saeidnia S. The role of herbal medicines in treatment of urinary tract diseases. *J Nephroarmacol*. 2014 Jan 1;3(1):13-14. PMID: 28197453; PMCID: PMC5297587.
- 13 Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Current Therapeutic Research Prophylactic effect of UVA-E in women with recurrent cystitis: A preliminary report. *Current Therapeutic Research* Volume 53, Issue 4, April 1993, Pages 441-443
- 14 Reygaert W, Jusufi I. Green tea as an effective antimicrobial for urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Front Microbiol*. 2013 Jun 18;4:162. doi: 10.3389/fmicb.2013.00162. PMID: 23785367; PMCID: PMC3684790.
- 15 Noormandi A, Dabaghzadeh F. Effects of green tea on *Escherichia coli* as a uropathogen. *J Tradit Complement Med*. 2014 Dec 16;5(1):15-20. doi: 10.1016/j.jtcme.2014.10.005. PMID: 26151004; PMCID: PMC4488178.
- 16 Mansour A, Hariri E, Shelh S, Irani R, Mroueh M. Efficient and cost-effective alternative treatment for recurrent urinary tract infections and interstitial cystitis in women: a two-case report. *Case Rep Med*. 2014;2014:698758. doi: 10.1155/2014/698758. Epub 2014 Dec 21. PMID: 25587284; PMCID: PMC4283390.
- 17 Kreydiyyeh SI, Usta J. Diuretic effect and mechanism of action of parsley. *J Ethnopharmacol*. 2002 Mar;79(3):353-7. doi: 10.1016/s0378-8741(01)00408-1. PMID: 11849841.
- 18 Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Rep*. 2010 Nov 1;3(6):895-901. doi: 10.3892/mmr.2010.377. PMID: 21132119; PMCID: PMC2995283.

-
- 19 Mikaili P, Mojaverrostami S, Moloudizargari M, Aghajanshakeri S. Pharmacological and therapeutic effects of *Mentha Longifolia* L. and its main constituent, menthol. *Anc Sci Life*. 2013 Oct;33(2):131-8. doi: 10.4103/0257-7941.139059. PMID: 25284948; PMCID: PMC4171855.
- 20 Schwenke C, Ubrig B, Thürmann P, et al.: Lycopene for advanced hormone refractory prostate cancer: a prospective, open phase II pilot study. *J Urol* 181 (3): 1098-103, 2009. [PUBMED Abstract]
- 21 Ford NA, Elsen AC, Zuniga K, et al.: Lycopene and apo-12'-lycopenal reduce cell proliferation and alter cell cycle progression in human prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 63 (2): 256-63, 2011
- 22 Kumar NB, Besterman-Dahan K, Kang L, et al.: Results of a Randomized Clinical Trial of the Action of Several Doses of Lycopene in Localized Prostate Cancer: Administration Prior to Radical Prostatectomy. *Clin Med Urol* 1: 1-14, 2008.
- 23 Gann PH, Deaton RJ, Rueter EE, et al.: A Phase II Randomized Trial of Lycopene-Rich Tomato Extract Among Men with High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Nutr Cancer* 67 (7): 1104-12, 2015.
- 24 Ansari MS, Gupta NP: Lycopene: a novel drug therapy in hormone refractory metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 22 (5): 415-20, 2004 Sep-Oct. [PUBMED Abstract]
- 25 Jatoi A, Burch P, Hillman D, et al.: A tomato-based, lycopene-containing intervention for androgen-independent prostate cancer: results of a Phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Urology* 69 (2): 289-94, 2007. [PUBMED Abstract]
- 26 Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al.: Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 380 (1): 33-44, 2019.
- 27 Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B: Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer* 60 (4): 421-41, 2008
- 28 Gilbert R, Martin RM, Beynon R, et al.: Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 22 (3): 319-40, 2011

-
- 29 Rosenberg A, Nettey OS, Gogana P, et al.: Physiologic serum 1,25 dihydroxyvitamin D is inversely associated with prostatic Ki67 staining in a diverse sample of radical prostatectomy patients. *Cancer Causes Control* 30 (2): 207-214, 2019.
- 30 Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, et al.: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 276 (24): 1957-63, 1996. [PUBMED Abstract]
- 31 Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al.: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 301 (1): 39-51, 2009.
- 32 Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al.: Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 306 (14): 1549-56, 2011.
- 33 Kristal AR, Darke AK, Morris JS, et al.: Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 106 (3): djt456, 2014
- 34 Higdon JV, Frei B: Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr* 43 (1): 89-143, 2003.
- 35 Guo Y, Zhi F, Chen P, et al.: Green tea and the risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96 (13): e6426, 2017
- 36 Nguyen MM, Ahmann FR, Nagle RB, et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenon E in prostate cancer patients before prostatectomy: evaluation of potential chemopreventive activities. *Cancer Prev Res (Phila)* 5 (2): 290-8, 2012
- 37 Ito K: Prostate cancer in Asian men. *Nat Rev Urol* 11 (4): 197-212, 2014.
- 38 Jatoi A, Ellison N, Burch PA, et al.: A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 97 (6): 1442-6, 2003
- 39 Henning SM, Wang P, Said JW, et al.: Randomized clinical trial of brewed green and black tea in men with prostate cancer prior to prostatectomy. *Prostate* 75 (5): 550-9, 2015. [PUBMED Abstract]
- 40 Henning SM, Aronson W, Niu Y, et al.: Tea polyphenols and theaflavins are present in prostate tissue of humans and mice after green and black tea consumption. *J Nutr* 136 (7): 1839-43, 2006. [PUBMED Abstract]

-
- 41 Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, et al.: Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 12 (13): 4018-26, 2006.
- 42 Paller CJ, Ye X, Wozniak PJ, et al.: A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 16 (1): 50-5, 2013.
- 43 Pantuck AJ, Pettaway CA, Dreicer R, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of pomegranate extract on rising PSA levels in men following primary therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 18 (3): 242-8, 2015.
- 44 Shoskes DA et al. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 1999; 54(6):960-63
- Shoskes DA et al. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 1999; 54(6):960-63.
- 45 Shoskes DA et al. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology* 2010 Jun; 75(6): 1249-53
- 46 Nishimura M, Ohkawara T, Sato H, Takeda H, Nishihira J. Pumpkin Seed Oil Extracted From *Cucurbita maxima* Improves Urinary Disorder in Human Overactive Bladder. *J Tradit Complement Med*. 2014;4(1):72-74. doi:10.4103/2225-4110.124355
- 47 Wilt TJ, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Lau J, Mulrow C. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Journal of the American Medical Association* 1998;280:1604-9.
- 48 Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU International* 2004;93:751-6.
- 49 Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2002:CD001423
- 50 Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Stanke Judith U, Wilt Timothy J. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001423.pub2>.

51 Wilt T, Ishani A, MacDonald R, Stark G, Mulrow C, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) 2000:CD001043.

52 Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) 2002:CD001044.