https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.1.008

Ниткин Д.М.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Липосомальные нанотехнологии в лечении заболеваний предстательной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 13.01.2025
Принята: 27.01.2025
Контакты: nitkin@tut.by

Резюме

В статье рассматриваются перспективы использования липосом в роли транспортной системы доставки лекарственных средств к органам-мишеням и возможность применения липосомальных нанотехнологий в урологии при лечении болезней предстательной железы. Отдельное внимание уделяется доказательной базе практического использования субстанций: липосомального эпигаллокатехина, дииндолилметана, бета-ситостерола, липосомального кверцетина, липосомального ресвератрола, липосомального пиридоксина, а также экстрактов лекарственных растений для лечения таких заболеваний, как хронический простатит, доброкачественная гиперплазия простаты, и для профилактики неопластических процессов в предстательной железе.
Ключевые слова: хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, липосомы

Nitkin D.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Liposomal Nanotechnology in the Treatment of Prostate Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 13.01.2025
Accepted: 27.01.2025
Contacts: nitkin@tut.by

Abstract

The article discusses the prospects of using liposomes as a transport system for delivering drugs to target organs and the possibility of using liposomal nanotechnology in urology in the treatment of prostate diseases. Special attention is paid to the evidence base for the practical use of substances: liposomal epigallocatechin, diindolylmethane, beta-sitosterol, liposomal quercetin, liposomal resveratrol, liposomal pyridoxine, as well as extracts of

medicinal plants for the treatment of diseases such as chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia and for the prevention of neoplastic processes in the prostate.
Keywords: chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, liposomes

Липосомы – одна из наиболее известных и перспективных наноразмерных систем доставки лекарственных средств. Липосомальные формы лекарственных средств активно применяются в терапии инфекционных заболеваний, онкологии, неврологии, дерматологии, эндокринологии. В последнее время растет интерес к их использованию в урологии и андрологии при лечении болезней предстательной железы и мужского бесплодия.

Липосомы представляют собой полые сферические гетерофазные везикулы, образующиеся в смесях фосфолипидов с водой и имеющие один или несколько липидных бислоев. Диаметр липосом составляет от 20 нм (моноламеллярные везикулы) до 50 мкм (мультиламеллярные везикулы). В 1963 году А. Бэнгхемом была обнаружена способность фосфолипидов самостоятельно образовывать в воде замкнутые оболочки, внутри которых создается заполненное водой пространство с растворенным лекарственным средством. Водная фаза липосом окружена амфифильными фосфолипидами мембраны. Такие частицы обладают достаточно большой механической прочностью и способностью сохранять целостность при различных механических воздействиях. Гидрофильные лекарственные средства инкапсулируют в водную фазу везикулы, а гидрофобные в билипидный слой мембраны липосом [1, 2].

Фактически липосомы – это транспортная система для активной лекарственной субстанции, позволяющая обеспечить ее направленную доставку клетке-мишени, ткани или органу. Липосомальная технология доставки веществ обеспечивает эффективную защиту транспортируемых субстанций от разрушающего воздействия ферментов пищеварительной системы и активаторов иммунной системы. Кроме того, липосомы защищают лекарственное средство от деградации in vivo и обеспечивают контролируемое высвобождение активного вещества. Инкапсуляция лекарственного средства в липосомы может помочь в терапии заболеваний, требующих длительного лечения, поскольку появляется возможность защиты от разрушения в биологических средах организма. Вышеназванные аспекты в итоге приводят к повышению биодоступности лекарственного средства. Кроме того, некоторые лекарства характеризуются неудовлетворительным фармакокинетическим профилем и неспецифическим распределением в органах и тканях, что вызывает серьезные побочные явления и системную токсичность [2].

После попадания в организм большая часть липосом поглощается клетками системы мононуклеарных фагоцитов, состоящей в основном из макрофагов. Наибольшее скопление этих клеток находится в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, кровотоке, а также в очагах воспаления. Поэтому липосомы как транспортную систему можно использовать при инфекционно-воспалительных процессах [1, 2].

Липосомы успешно используются как носители лекарств, поскольку по химическому составу сходны с природными мембранами клеток. При этом важную роль играет характер взаимодействия липосом с клеточной мембраной: липосома может

увеличить проницаемость мембраны – вызвать образование дополнительных каналов; может прикрепиться к мембране – адсорбироваться; может поглотиться клеткой (в этом случае вещество, принесенное липосомой, попадает непосредственно в клетку); иногда клеточная мембрана и липосома обмениваются липидами, а в других случаях мембраны липосомы и клетки сливаются [2].

Формы взаимодействия липосом с клетками во многом объясняют их способность преодолевать анатомические барьеры организма. Это особенно актуально для доставки лекарственных средств в те области, куда без липосом доступ затруднен, например, в органы малого таза. В урологии это может быть использовано для лечения заболеваний предстательной железы, а при длительном применении липосомы помогут сохранить высокий уровень концентрации лекарственного средства в органе.

С позиции вышеизложенного представляет интерес применение липосомальных препаратов для лечения пациентов с патологией предстательной железы – хроническим простатитом, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, а также изучение возможности применения для профилактики неопластических процессов.

Липосомальный эпигаллокатехин из листьев зеленого чая (Camellia sinensis). Эпигаллокатехин – это тип катехина, содержащийся в больших количествах в чае. Данное полифенольное соединение является мощным антиоксидантом. Эпигаллокатехин способен деактивировать свободные радикалы до их соприкосновения с клетками. Также это вещество активно препятствует росту онкоцитов путем индукции апоптоза клеток с аномальной пролиферативной активностью. Все эти свойства делают его мощным онкопротектором [5, 8].

К настоящему времени в мире накоплен интересный экспериментальный и практический материал, свидетельствующий о потенциальной значимости противоопухолевой активности эпигаллокатехина в отношении опухолей эпителиального происхождения. Экспериментально и клинически обоснована их способность осуществлять множественное блокирование молекулярных механизмов, стимулирующих патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез [5, 8].

Установлено, что эпигаллокатехин блокирует внутриклеточные сигнальные пути, индуцируемые полипептидными ростовыми факторами. Эпигаллокатехин блокирует цитокин-зависимые пути стимуляции опухолевого роста и патологические воспалительные реакции. На эпителиальных опухолевых клетках различного происхождения установлено, что эпигаллокатехин в физиологических концентрациях эффективно ингибирует экспрессию ключевого фермента цикла арахидоновой кислоты – циклооксигеназы-2. Кроме того, есть данные, что эпигаллокатехин ингибирует TNF-индуцируемую активацию ядерного фактора транскрипции NF-kB, который является конечным эффектором сигнальных путей, индуцируемых не только ростовыми факторами, но и провоспалительными цитокинами. Из всего вышесказанного можно заключить, что эпигаллокатехин эффективно блокирует основные сигнальные механизмы патологической клеточной пролиферации, индуцирует апоптоз трансформированных клеток, а также подавляет воспалительные реакции и патологический рост кровеносных сосудов, т. е. осуществляет множественное блокирование основных звеньев патогенеза гиперпластических процессов в тканях предстательной железы [3, 8].

Исследования фармакокинетики катехинов указывают на их низкую биодоступность при пероральном приеме, что не позволяет достичь необходимых концентраций и добиться устойчивого эффекта. Инновационная форма липосомальной доставки эпигаллокатехина дает возможность успешно справиться с этой проблемой.

DIM (3,3-дииндолилметан). Дииндолилметан – фитохимическое вещество, которое является естественным метаболитом соединений, содержащихся в крестоцветных овощах, таких как брокколи, брюссельская капуста и кочанная капуста. Дииндолилметан является основным производным индол-3-карбинола, чья активность обусловлена действием DIM. Индол-3-карбинол менее стабилен в организме, концентрация получаемого в результате трансформации DIM напрямую связана с pH желудка. Дииндолилметан является более активным и стабильным веществом по сравнению с индол-3-карбинолом.

3,3-дииндолилметан – селективный ингибитор активности опухолевых стволовых клеток. Он также обладает антифибротическими, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Дииндолилметан действует как противовоспалительное средство, активируя различные сигнальные пути.

DIM активирует детоксикацию и снижает активность канцерогенов, подавляет неоангиогенез, ингибирует активность киназы Akt, регулирующую пролиферацию и рост клеток, и ядерного фактора kappaB (NF-kappaB), благодаря чему тормозит рост клеток и индуцирует апоптотические процессы в поврежденных клетках предстательной железы. Ингибирование ДНК метилтрансферазы под действием DIM приводило к снижению экспрессии онкогенов и увеличению генов – супрессоров опухолей.

Дииндолилметан также влияет на метаболизм эстрогенов, с одной стороны, модулируя рецепторы эстрогенов, с другой стороны, обладая антиароматазной активностью. Антиэстрогенная активность DIM имеет большое значение для ограничения влияния эстрогенов как патогенетического фактора развития гиперплазии предстательной железы. Указанные эффекты способствуют нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [3–5].

Бета-ситостерол. Это фитостерин, который представляет собой соединение, присутствующее в некоторых растительных продуктах (орехах, семенах, бобах). Бета-ситостерол наиболее популярен благодаря своей способности снижать количество усваиваемого в кишечнике холестерина. Таким образом, пищевые добавки и продукты, богатые этим веществом, обладают гипохолестеринемическим действием, что обуславливает их применение для профилактики атеросклероза и ишемической болезни сердца. В исследованиях прием бета-ситостерола в дозе 100 мг в течение 2 месяцев приводил к снижению концентрации холестерина на 42%, а концентрации липопротеидов низкой плотности на 56,2%.

В урологии бета-ситостерол известен как биологически активная субстанция в профилактике и лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы и симптомов нижних мочевых путей. Антигиперпластические эффекты на предстательную железу обусловлены ингибицией ароматазы, липооксигеназы, снижением синтеза простатических факторов роста, а также модуляцией альфа-1-адренорецепторов, рецепторов дигидропиридина и ваниллоидных рецепторов. Метаанализ, направленный на оценку влияния бета-ситостерола на процесс мочеиспускания у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы,

заключил, что бета-ситостерол положительно влияет на симптомы нижних мочевых путей, однако не способствует уменьшению размера простаты [3, 5].

Обладая противоотечным и противовоспалительным действием, бета-ситостерол может быть эффективен в лечении пациентов с хроническим простатитом, эффективно устраняя симптомы нарушенного мочеиспускания.

Липосомальный кверцетин. Кверцетин – природное биохимическое вещество группы флавоноидов (витамин группы Р), являющееся по своим биологическим свойствам модулятором активности ферментов с выраженными антиоксидантным и противовоспалительным эффектами. Указанные свойства обуславливают применение кверцетина в терапии некоторых воспалительных заболеваний малого таза. Несколько исследователей сообщают о том, что кверцетин может быть использован для лечения хронического простатита категорий IIIa и IIIb и синдрома хронической тазовой боли. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в группе пациентов, принимавших кверцетин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, наблюдалось существенное улучшение симптоматики (на 25% в баллах по шкале NIH-CS) у 82% пациентов. Кроме того, в отношении механизма действия кверцетина на синдром хронической тазовой боли были предприняты попытки изучения генетических полиморфизмов, которые могли бы обуславливать его эффективность. Было обнаружено, что определенные полиморфизмы, изменяющие экспрессию генов цитокина, влияют на степень улучшения симптоматики у таких пациентов. У всех пациентов, не отвечающих на терапию кверцетином, генотип ассоциируется с низкой продукцией TNF либо цитокина IL-10 [3–6].

Учитывая важную роль окислительного стресса в патогенезе хронического простатита, кверцетин может применяться в комплексной терапии данного заболевания. При хроническом простатите существует прямая зависимость между количеством лейкоцитов и уровнем образования активных форм кислорода. Кроме того, патогенные микроорганизмы в секрете предстательной железы при инфекционном простатите могут быть важнейшими продуцентами активных форм кислорода. Под влиянием активных форм кислорода в клетке развиваются ключевые патофизиологические процессы, приводящие сначала к ее дисфункции, а затем к гибели. Прежде всего усиливаются процессы перекисного окисления липидов, в том числе входящих в состав клеточных мембран.

Кверцетин обладает антимикробной активностью за счет ингибирования ДНК-гиразы патогенных микроорганизмов. Обработка кверцетином клеток E. coli 46R641, несущих плазмиду TP181 с множественной лекарственной устойчивостью, приводит к одновременной потере всех шести маркеров устойчивости к антибактериальным препаратам, связанных с плазмидой. Кроме того, подавляет образование биопленки разнообразными бактериальными патогенами, такими как: Enterococcus faecalis, E. coli, Streptococcus mutans, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus [3, 5].

Европейская ассоциация урологов рекомендует применять кверцетин в качестве антиоксидантной поддержки в комплексной терапии хронического простатита.

Однако кверцетин, являясь липофильным соединением, обладает низкой биодоступностью, которая широко варьируется у разных людей. Поэтому липосомальная форма кверцетина – это один из путей повышения его проницаемости через тканевые барьеры.

Липосомальный ресвератрол. Один из самых известных, хорошо изученных и эффективных современных антиоксидантов. Ресвератрол – природный фитоалексин, относящийся к полифенолам. Он содержится в кожуре винограда и других фруктов, какао и орехах, а также в красном вине (в среднем 0,2–5,8 мг/л). Его также синтезируют некоторые растения в качестве защитной реакции против паразитов, таких как бактерии или грибы. В экспериментах на животных выявлены противоопухолевое, противовоспалительное, кардиопротективное, гипогликемическое и другие положительные свойства ресвератрола [5].

В последние годы появились в основном экспериментальные работы о применении ресвератрола в комплексном лечении хронического простатита для уменьшения выраженности окислительного стресса, но оптимальные дозировки и требуемые курсы терапии при данном заболевании для клинической практики пока не разработаны.

Противовоспалительное действие ресвератрола было продемонстрировано на различных модельных организмах. Преинкубация с ресвератролом уменьшала выделение арахидоновой кислоты и индукцию циклооксигеназы-2 в мышиных перитонеальных макрофагах, стимулируемых опухолевыми промоторами PMA, ROI или липополисахаридами.

Исследования показывают, что ресвератрол подавляет репликацию вируса простого герпеса I и II типов путем ингибирования ранних этапов цикла репликации вируса. Также показано, что ресвератрол подавляет некоторые вирусы гриппа, респираторные вирусы и цитомегаловирус человека.

Кроме того, тетрамер ресвератрола способен ингибировать систему секреции 3-го типа у ряда бактерий, в частности Yersinia pseudotuberculosis и Pseudomonas aeruginosa, а также снижает внутриклеточный рост Chlamydia trachomatis [3, 5].

Однако стоит отметить, что ресвератрол имеет плохую биодоступность по причине низкой растворимости в воде и химической нестабильности. После перорального приема ресвератрол в течение 1,5 ч. метаболизируется в печени с образованием метаболитов с очень низкой или антагонистической активностью [9, 10].

В липосомальной форме ресвератрола липидные наночастицы действуют как транспортное средство для повышения пероральной биодоступности и терапевтического потенциала ресвератрола. Инкапсулированный в липосомы ресвератрол в исследованиях показал более высокую растворимость и стабильность, увеличение биологической активности и концентрации в клетках [11, 12].

Липосомальный витамин B_6. Витамин B_6 (пиридоксин) используется как модулятор обмена веществ. Он является коферментом белков, которые участвуют в переработке аминокислот и регулируют усвоение белка. Биологические функции пиридоксина широко используются в медицинской практике: он принимает участие в синтезе гемоглобина; участвует в равномерном снабжении клеток глюкозой и процессах ее усвоения нервными клетками; необходим для белкового обмена и трансаминирования аминокислот; принимает участие в обмене жиров; оказывает гипохолестеринемический и липотропный эффект; необходим для нормального функционирования печени, а также снижает агрегацию тромбоцитов.

Экстракт из корня шлемника байкальского (Scutellaria baicalensis). В китайской медицине это одно из 50 важнейших растений. Замедляет рост опухолевых клеток и оказывает благотворное влияние на центральную нервную систему.

В подробном обзоре по фитохимии и фармакологии шлемника байкальского указано, что входящие в его состав биологически активные вещества вогонин и байкалин обладают противоопухолевой активностью. Так, сообщено, что содержащиеся в корнях растения флавоны оказывают противовирусное и антиоксидантное действия, участвуя в механизмах защиты клеточных мембран от окисления. В народной медицине шлемник байкальский применяется также для лечения артериальной гипертензии.

Экстракт из корня галангала (Alpinia galanga). Растение, согласно китайской медицине, стимулирует иммунную систему, обладает антиоксидантным действием и противовоспалительными свойствами, участвуя в механизмах защиты клеточных мембран от окисления, способствует сохранению функционального состояния клеточных структур и тканей. В ряде исследований продемонстрировано влияние экстракта галангала на снижение экспрессии ЦОГ-2 и снижение экспрессии генов в индуцированных IL-1β клетках в качестве воспалительной модели, что подтверждает противовоспалительный эффект экстракта растения.

Экстракт из мицелия гриба рейши (Ganoderma lucidum). В Китае, Корее и других азиатских странах гриб рейши известен под названием «лин-чжи», что переводится как «гриб бессмертия». В традиционной китайской медицине его описывают как «дар природы», очищающий организм от токсинов и шлаков, снижающий уровень холестерина, сахара в крови, оказывающий сильное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, успокаивающий нервную систему.

Последние исследования показали, что германий, полисахариды, стерины, аденозин, тритерпен, входящие в состав гриба рейши, помогают предотвращать возникновение и рост раковых клеток. Не случайно биологически активные добавки с экстрактом рейши назначают как дополнительное средство в составе комплексного лечения онкологических заболеваний.

Экстракт из корневища алисмы (Alisma orientale). В корневищах частухи подорожниковой (алисмы) содержатся эфирные масла, сахара, смолы и крахмал, улучшающие обмен глюкозы, липидов и холестерина в крови. Кроме того, экстракт корневища алисмы обладает мочегонным и противовоспалительным эффектами, предотвращая развитие инфекций мочевой системы, что делает его востребованным в урологической практике. По результатам исследований тритерпены в составе алисмы являются антагонистами рецепторов ангиотензина. Поэтому растение обладает гипотензивной активностью и оказывает нефропротекторное действие.

Экстракт из семян черного перца (Piper nigrum). Экстракт черного перца содержит в своем составе сабинен, чавицын, пинен и ланаоол. Экстракт оказывает противомикробное, антисептическое и противовоспалительное действие, ускоряет обменные процессы в организме и улучшает состояние кожных покровов. Однако наиболее активным алкалоидом черного перца является пиперин. В научных исследованиях нашли подтверждение антиоксидантные, противовоспалительные, анальгетические, спазмолитические и иммуностимулирующие свойства черного перца, в ряде экспериментов была продемонстрирована его способность оказывать нейропротекторное, антидиабетическое и гиполипидемическое действие.

Кроме того, пиперин повышает биодоступность других растительных экстрактов. В 2013 г. проведено экспериментальное исследование на мышах, в котором были изучены антиапоптотические свойства экстракта черного перца. С помощью

иммуноблоттинга было показано, что пиперин является ингибитором факторов транскрипции NF-kB и STAT-3, которые играют ключевую роль в регуляции пролиферации клеток эпителия предстательной железы, регуляции апоптоза, ангиогенеза опухолей предстательной железы. В низких дозах пиперин также уменьшает экспрессию ПСА в опухолевых клетках. Установлено, что в условиях in vivo пиперин способен индуцировать апоптоз раковых клеток, что приводит к уменьшению размеров опухоли у крыс [3, 6].

Цинка цитрат. Форма соединения цинка в виде органической соли (цитрата) является легко усваиваемой и имеет самую высокую биодоступность по сравнению с другими соединениями цинка.

Микроэлемент цинк содержится практически в каждой клетке организма, входит в состав более 200 ферментов и является вторым по распространенности (после железа) микроэлементом в тканях человека. Цинк особенно важен для работы иммунной системы, поддержки роста здоровых клеток, здоровья кожи, простаты и репродуктивного здоровья, а также для обоняния, вкуса и зрения. Роль цинка в нормальной функции предстательной железы трудно переоценить. Именно в предстательной железе человека определяется самая высокая концентрация цинка в организме. Так, если в тканях внутренних органов у мужчин концентрация цинка составляет 30 мкг/г, то в простате цинка содержится в 7 раз больше (в среднем 209 мкг/г). В плазме крови у мужчин концентрация цинка составляет 1 мкг/г, тогда как в простатическом секрете его концентрация достигает 590 мкг/г [3, 7].

С возрастом концентрация цинка в предстательной железе и ее секрете существенно снижается, что связано с возраст-ассоциированными нарушениями репродуктивной функции мужчин и заболеваниями предстательной железы. Низкие уровни цинка в простате потенциально способны усиливать пролиферацию и неопластические процессы за счет усиления окисления цитрата и получения большего количества энергии в виде АТФ на выходе.

Механизмы защитных эффектов цинка в ткани простаты неплохо изучены, их можно обобщить следующим образом. Цинк индуцирует митохондриальный апоптогенез в клетках предстательной железы, в результате которого происходит высвобождение из митохондрий цитохрома С, активирующего каспазу-9 и каспазу-3, вызывающие фрагментацию ядерной ДНК [20]. Цинк подавляет активность ядерного фактора NF-kB, отвечающего за репрессию проапоптических генов. Цинк повышает уровень Bax-белка с проапоптической активностью в клетках предстательной железы. Цинк способен непосредственно угнетать синтез антиапоптических белков – Bcl-2 и сурвивина – в клетках предстательной железы [3, 7].

В репродуктивном процессе цинк имеет множество важных функций. Он необходим для зачатия, имплантации и благоприятного исхода беременности. Цинк играет многогранную роль в функциональных свойствах сперматозоидов. Цинк влияет на текучесть липидов и, таким образом, на стабильность биологических мембран. Он также влияет на стабильность хроматина в сперматозоидах. Цинк участвует в образовании свободных радикалов кислорода и может играть регуляторную роль в процессе акросомальной реакции. Поэтому прием препаратов, содержащих цинк, оказывает многогранное позитивное воздействие на фертильность.

Таким образом, суммируя доказательную базу, многокомпонентные липосомальные препараты, содержащие эпигаллокатехин, ресвератрол, кверцетин в

липосомальных формах, цинк, бета-ситостерол, DIM и экстракты указанных выше лекарственных растений, можно рассматривать как эффективное дополнение к комплексному лечению пациентов с хроническим простатитом, доброкачественной гиперплазией простаты, симптомами нарушенного мочеиспускания на фоне простатического синдрома.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burdaev N., Nikolaeva L., Kosenko V., Shprakh Z., Bunyatyan N. Liposomes as drug carriers: classification, methods of production and application. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products. Regulatory studies and expertise of drugs*. 2023;13(2-1):316–332.
2. Gorbik V., Shprakh Z., Kozlova Zh., Salova V. Liposomes as a targeted drug delivery system (review). *Russian Journal of Biotherapeutics* 2021;20(1):33–41.
3. Kamalov A., Nizov A., Okhobotov D. Herbal preparations and microelements as an alternative in the treatment of benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Urology.* 2019;3:150–155.
4. Karbyshev M., Abdullaev Sh. *Biochemistry of oxidative stress: a teaching aid.* Moscow: Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. 60 p.
5. Rakova K., Gavrilenko E. Comparative characteristics of the antioxidant properties of biologically active substances: quercetin, epigallocatechin-3-gallate, resveratrol, beta-carotene, lycopene, astaxanthin. *Sakharov Readings 2021: Environmental Problems of the 21st Century: Proceedings of the 21st International Scientific Conference, May 20–21, 2021, Minsk, Republic of Belarus: in 2 parts / Int. State Ecological Inst. named after A. D. Sakharov, Belorussian State University*. Minsk: Information and Computer Center of the Ministry of Finance. 2021;1:239–241.
6. Azimi H., Khakshur A.A., Aghdasi I., Fallah-Tafti M., Abdollahi M. A review of animal and human studies for management of benign prostatic hyperplasia with natural products: perspective of new pharmacological agents. *Inflammation & allergy drug targets.* 2012;11(3):207–221.
7. Leslie C., Costello, Renty B. Franklin. A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Arch BiochemBiophys.* 2016;611:100–112.
8. McLarty J., Bigelow R.L., Smith M. et al. Tea polyphenols decrease serum levels of prostate-specific antigen, hepatocyte growth factor, and vascular endothelial growth factor in prostate cancer patients and inhibit production of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in vitro. *Cancer Prev. Res. (Phila.).* 2009;2(7):673–682.
9. Walle T., Hsieh F., DeLegge M.H., Oatis J.E., Walle U.K. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab. Dispos*. 2004;32:1377–1382. doi: 10.1124/dmd.104.000885
10. Galiniak S., Aebisher D., Bartusik-Aebisher D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochim Pol*. 2019 Feb 28;66(1):13–21. doi: 10.18388/abp.2018_2749
11. Chimento A., De Amicis F., Sirianni R., Sinicropi M.S., Puoci F., Casaburi I., Saturnino C., Pezzi V. Progress to Improve Oral Bioavailability and Beneficial Effects of Resveratrol. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(6):1381. https://doi.org/10.3390/ijms20061381
12. Zu Y., Overby H., Ren G., Fan Z., Zhao L., Wang S. Resveratrol liposomes and lipid nanocarriers: Comparison of characteristics and inducing browning of white adipocytes. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018 Apr 1;164:414–423. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.12.044. Epub 2017 Dec 27.