**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ДУ «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

**АСОЦІАЦІЯ СЕКСОЛОГІЇ ТА АНДРОЛОГІЇ УКРАЇНИ**

+

# «ПОЛІКОМПОНЕНТНА ФІТОТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ ТА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ»

**РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЧИХ ЛІКАРІВ**

**КИЇВ 2021**

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ДУ «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

**АСОЦІАЦІЯ СЕКСОЛОГІЇ ТА АНДРОЛОГІЇ УКРАЇНИ**

**„Погоджено”**
Президент Асоціації сексологів
та андрологів України, професор

_____ І.І. Горпинченко
„03” березня 2021 р.

**„Затверджено”**
Голова Вченої Ради
ДУ «Інститут урології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, професор

_____ С.О. Возіанов
„03” березня 2021 р.

**УДК 616.61-003.7-085.254.7-084**

# «ПОЛІКОМПОНЕНТНА ФІТОТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ ТА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ»

**РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЧИХ ЛІКАРІВ**

**КИЇВ 2021**

**Установа - розробник:**
**ДУ «Інститут урології НАМН України»**

**Автори:**
**ГУРЖЕНКО ЮРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ** - професор, доктор медичних наук, головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України»;
**СПИРИДОНЕНКО ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ** - доцент, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України».
**ГУРЖЕНКО АНДРІЙ ЮРІЙОВИЧ** - кандидат медичних наук, лікар ІІ урологічного відділення ДУ «Інститут урології НАМН України».

**Рецензент:**
Начальник клініки урології Національного військово-медичного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» Міністерства оборони України, д.мед.н., професор **ГОЛОВКО С.В.**

Затверджено на засіданні Вченої Ради ДУ «Інститут урології НАМН України».
Протокол № _____ від "____" _____ 2021 р

**Анотація**

У рекомендаціях для практикуючих лікарів «Полікомпонентна фітотерапія у хворих на запальні захворювання нижніх сечових шляхів та сечокам'яну хворобу» представлено відомості про етіологію, патогенез та принципи лікування запальних станів нижніх сечових шляхів, сечокам'яної хвороби та про можливості їхнього лікування за допомогою фітопрепаратів. Продемонстровано сучасні дані про стан діететики, фармакокінетики, фармакодинаміки, клінічних ефектів фітопрепаратів гарбуза; його застосування в осіб із запальними захворюваннями нижніх сечових шляхів та сечокам'яной хворобою.
Рекомендації призначені для урологів, андрологів, сексопатологів, нефрологів, сімейних лікарів, лікарів-інтернів та студентів.

**ЗМІСТ**

1. Вступ ..... 4
2. Застосування полікомпонентної фітотерапії у хворих
на запальні захворювання нижніх сечових шляхів та
сечокам'яну хворобу (аналітичний огляд літератури) ……. 11
3. Інструкція препарату «Ренохелс» ……..22
4. Висновки і рекомендації ..... 24
5. Список літератури .....24

# ВСТУП

Питанням фітотерапії в медицині відводиться найважливіша профілактична і лікувальна роль, що особливо актуально в даний час, із огляду на високу прихильність пацієнтів до прийому лікарських речовин із природних компонентів. Історія лікування захворювань сечових шляхів за допомогою лікарських рослин почалася ще на світанку цивілізації і дотерпер демонструє їхню значну клінічну роль. Останніми роками великою ефективністю володіють препарати з екстрактів рослинного походження, виро лемі за допомогою сучасних біотехнологій. Це пов'язано з тим, що сьогодні ми є, з одного боку, свідкамі клінічних невдач, ятрогенних ускладнень, зростаючих за частотою й тяжкістю небажаних реакцій при застосуванні синтетичних препаратів, а з іншого боку, препарати, отримані з лікарських рослин, є малотоксичними і демонструють можливість призначення тривалої курсової терапії без істотніх побічніх явищ.

Сечокам'яна хвороба (уролітіаз, СКХ) - поліетіологічне захворювання, що характеризується утворенням каменів в нирках і інших органах сечовидільної системи. Вона зустрічається у людей різного віку і є одним із найбільш поширених урологічних захворювань. Хворі на СКХ складають близько 45% від усіх пацієнтів із хірургічними захворюваннями сечовивідних шляхів. У дітей і осіб похилого віку камені сечового міхура зустрічаються частіше, а камені нирок і сечоводів - зрідка, що обумовлено особливостями уродинаміки в різних вікових групах [1]. У дітей і жінок до виникнення СКХ найчастіше призводять процеси у вигляді реалізації спадкових порушень обміну речовин в нирках (тубулопатий), аномалії будови верхніх і нижніх сечових шляхів. У чоловіків похилого віку причиною СКХ в більшості випадків стає порушення уродинаміки в нижніх сечових шляхах (інфравезікальная обструкція), пов'язане із захворюваннями передміхурової залози (доброякісна гіперплазія, рак, склероз). Двобічний уролітіаз зустрічається в середньому у 15-20% хворих від усіх випадків СКХ. Уролітіаз є актуальною проблемою, яка потребує проведення чітких діагностичних і лікувальних заходів, із застосуванням сучасних технологій руйнування конкрементів в будь-якому відділі сечовидільної системи [2]. Для більшості випадків СКХ є характерним змішаний склад каменів, часто з превалюванням оксалатно-уратних асоціацій, що відзначається в сучасних наукових роботах [3, 4, 5].

Незважаючи на неухильне зростання числа сучасних літолічних, антибактеріальних і спазмолітичних препаратів, кількість людей, які страждають на СКХ, за останні два десятки років значно збільшилася. Провідну роль при СКХ відіграють екзогенні (особливості харчування і питного водного режиму) і ендогенні (соматичні захворювання з порушенням обміну речовин) причини.

Давно відомо, що СКХ має мультифакторіальний генез, проте етіологія його до теперішнього часу є практично невідомою, хоча і є з'ясованими окремі

чинники впливу на його розвиток. На них засновано кілька теорій, що пояснюють утворення каменів [1]:

1. «Фізико-хімічна теорія» - пояснює факт каменеутворення випаданням в осад солей в умовах перенасиченої сечі, з подальшим «склеюванням» їх за допомогою цементуюючого органічного субстрату.

2. «Теорія Ліхтвіца - Шаде» - пояснює утворення каменів порушенням функції захисних колоїдів в сечі, які в нормальних умовах утримують солі в розчиненому стані. Захисними колоїдами вважають фарбувальні речовини сечі, продукти нуклеїнових і хондроїтинсірчаної кислот, глікозаміногліканів і протеогліканів. При порушенні фізіологічної рівноваги кристали випадають в осад, групуються навколо колоїдних часточок (органічні матриці) і утворюють сольові конкреції.

3. «Теорія інфекційного фактора, як промотора каменеутворення», згідно з якою ряд уропатогенов (протей, клебсієла, уреаплазма) здатні зпричиняти ферментативний вплив (висока уреазна активність) на сечовину, яка розщеплюється на вуглекислоту і амоній, що підвищує pH сечі. Це призводить до зниження стану розчинності кристаллоидов і сприяє процесам каменеутворення.

4. Велике значення в етіології каменеутворення відводиться наявності вродженої (або надбаної) тубулопатии - порушення функції ниркових канальців в результаті недостатності або відсутності будь-якого фактора, що призводить до блокади в нирках обмінних процесів. Тубулопатія найчастіше є генетично обумовленим порушенням обміну речовин в ниркових канальцях (тубулярний ацидоз), із формуванням важко-або взагалі нерозчинних кристалічних конкрецій (т.зв. «бляшка Рендалл»), які в подальшому утворюють матрицю конкременту. Такі тубулопатии обумовлюють формування ізольованих (змішаних) порушень обміну речовин: фосфорно-кальцієвого, оксалатного (оксалатно-уратного), уратного, цистинових, карбонатного та інш [1].

Хімічна класифікація сечових конкрементів ґрунтується на вказаних вище фактах, із певною петрографічної різницею складу каменів, а саме:

1. Фосфатні камені складаються з кальцієвих солей фосфорної кислоти. Найчастіше вони гладенькі, іноді злегка шорсткі, м'якої консистенції, білого або сірого кольору, швидко зростаючі, здатні до лігкого дроблення, погано розчинні або взагалі нерозчинні. Утворюють т.зв. «коралоподібні камені». Розлади фосфорно-кальцієвого обміну можуть бути обумовлені деякими ендокринними захворюваннями, пошкодженням кісток, надмірним надходженням до організму вітаміну D, тривалим прийомом луг і солей кальцію (наприклад, при надмірному вживанні мінеральних вод). Це сприяє підвищенню екскреції нирками солей кальцію і фосфору.

2. Оксалати - камені з кальцієвих солей щавлевої кислоти. Це щільні, чорно-сірого кольору камені, з шиповатой поверхнею. Кров'яний пігмент забарвлює їх у темно-брунатий або чорний колір. Розчинність їхня є поганою, а можливість литолизу під впливом прийому препаратів може вказувати на наявність умовно-розчинних оксалатно-уратних асоціацій. Підвищення

екскреції солей щавлевої кислоти і утворення каменів із оксалату кальцію є обумовлене низкою факторів: надмірним виробленням оксалатів у організмі, порушенням обміну речовин в печінці, метаболічними порушеннями в тонкому кишечнику, захворюваннями паращитоподібних залоз, хронічним надлишковим надходженням із їжею щавлевої кислоти або речовин, які формують оксалати (наприклад, прийом великих доз аскорбінової кислоти, тіазидних діуретиків).

3. Урати складаються з солей сечової кислоти, вони охряного або жовто-коричневого кольору, гладкі, тендітні, легкі (можуть плавати на поверхні води), добре розчинні; відходять часто (т.зв. «пацієнти-камневидільники»). Надлишок уратів у організмі спостерігається при порушенні обміну сечової кислоти (подагра), при захворюваннях, що супроводжуються розпадом власних білків, надлишковому надходженні з їжею пуринових сполук (що містяться головним чином у каві, бобах, горосі, м'ясних продуктах), прийомі ряду лікарських препаратів, алкогольних продуктів. Уратний уролітіаз із усіх хімічних видів складу найбільш за усі піддається розчиненню (т.зв. «нисхідний літоліз») і самостійному відходженню конкрементів. Метафілактичні процедури у вигляді належного контролю рівня pH і адекватного діурезу, а також змінення поверхневого заряду на межі поділу «тверда речовина - рідина» є однією основою лікування уратного уролітіазу [6].

4. Карбонатні камені - це камені з кальцієвих солей вугільної кислоти. Вони білого кольору, гладкі, тендітні, різні за формою, легко піддаються розчиненню.

5. Цистинові камені утворюється з сірчистого з'єднання амінокислоти цистину. Це жовтувато-білі камені, щільні, шипуваті, з гладкою поверхнею, практично нерозчинні.

6. Білкові камені мають вторинну природу, складаються головним чином із фібрину, продуктів епітеліального сладжу з домішкою солей і продуктів розпаду бактерій.

Сприятливими до розвитку уролітіазу факторами є:

1. Кліматичний фактор. Підвищене виділення вологи в жаркому кліматі з потом і диханням, за умови невисокого питного режиму на добу, що призводить до підвищення концентрації деяких солей в сечі (теорія в даний час вважається застарілою).

2. Географічний чинник (ареал проживання зі специфічними природними умовами). Відіграє важливу роль склад води (жорстка вода з великим вмістом кальцієвих солей сприяє появі уролітіазу) і особливості їжі (переважання гострої, кислої їжі з підвищенням кислотності сечі, низьким водним балансом, деякими дієтарними особливостями). В даний час достовірна роль географічного чинника не є підтвердженою, а ендемічні за СКХ ареали не зазначені в повному обсязі.

3. Дефіцит ультрафіолетових променів, хронічний дефіцит черги мікроелементів (галогени, магній, калій) і вітамінів (група В) в їжі, можуть

сприяти виникненню каменеутворення. Високий рівень урбанізації і низький рівень медичної допомоги є такою чинником підвищення концентрації сечі.

4. Травми опорно-рухового апарату з тривалою іммобілізацією або захворювання кісток - остеомієліт, остеопороз.

5. Хронічні захворювання шлунка і кишечника, такі як хронічний гастрит, ентероколіт, гепатит.

6. Гостре або хронічне зневоднення організму, що може бути при інфекційних захворюваннях, отруєннях, опіковій хворобі, переохолодженні.

7. Різні захворювання нирок і органів сечостатевої системи, які супроводжують порушенням уродинаміки; виникнення запального процесу, з приєднанням або персистенцією уропатогенних штамів (пієлонефрит, гідронефроз, нефроптоз, цистит, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, простатит та ін.), як фактор сприяння вторинного каменеутворення.

Найбільш популярними гіпотезами патогенезу СКХ є: 1) вплив низької концентрації кальцію в порожнині тонкої кишки, що викликає вторинне підвищення вмісту оксалатів в сечі внаслідок зниження зв'язування оксалатів із кальцієм в шлунково-кишковому тракті; 2) низький рівень екзогенного споживання кальцію, з високим ризиком розвитку СКХ (особливо у жінок в постменопаузі, з втратою кісткової маси); 3) наявність абсорбтивной і ниркової гиперкальциурии, як дві межові ступені порушення регуляції метаболізму вітаміну D, із високим ризиком формування фосфатних каменів; 4) надлишок прийому тваринного білка і натрію також є додатковим фактором ризику: надмірне споживання тваринного білка викликає феномен гіперурикозурії (як результат надлишкового насичення пуринами); гіпероксалурія (внаслідок підвищення синтезу оксалатів) і гипоцитратурия (внаслідок підвищення реабсорбції цитрату); 5) роль впливу на кальцієвий обмін не тільки рівнів його споживання, але і споживання інших нутрієнтів, таких як тваринний білок, натрій, оксалати й калій; 6) необхідність обмеження споживання оксалатів, тому що оксалат кальцію є основним компонентом більшості конкрементів (кальцієво-оксалатних коефіцієнт CaOx становить 5: 1), а незначні зміни в концентрації оксалатів мають набагато більший вплив на CaOx-кристалізацію, ніж значні зміни концентрації кальцію.

Гіперкальціурія, що є обумовлена надлишковим споживанням білка, може сприяти процесам резорбції кісткової тканини і зниження канальцевої реабсорбції кальцію з метою компенсації навантаження кислотами, за рахунок підвищення завантаження фільтрації кальцієм і присутності нереабсорбуємого сульфату кальцію в просвіті канальців. Помірне обмеження білка знижує в сечі вміст оксалату, фосфату, гидроксипроліну, кальцію і сечової кислоти, підвищуючи екскрецію природного промотора колоїдів - цитрату. Епідеміологічні дослідження показали, що низьке споживання калію (нижче 74 ммоль / добу) здатне підвищувати відносний ризик каменеутворення. Такий ефект може реалізовуватися за рахунок підвищення рівня кальцію в сечі і зниження екскреції цитрату, які викликає низький рівень споживання калію. Підвищення натрію хлориду в харчовому раціоні на кожні 100 ммоль сприяє

підвищенню виведення кальцію з сечею на 25 мг, а також зниженню екскрецію цитрату.

Патофізіологічні зміни при уролитиазі багато в чому залежать від рівня обструкції, викликаної конкрементом. Присутність каменю в порожнинної системі здатне порушувати відтік сечі з певного локусу вивідної системи нирки, або може взагалі не впливати на уродинаміку. Гострі обструктивні стану виникають при локалізації каменів у мисково-сечоводному сегменті або різних відділах сечоводу. Підвищення внутришньомискового тиску навіть при умовно асептичному процесі веде до розширення канальців, епітелій яких втрачає свою функцію, а рефлюкс сечі в інтерстиціальну тканину нирки призводить до форнікального запального процесу з вогнищевим склерозуванням. Приєднання інфекції обумовлює виникнення гострого пієлонефриту (абсцесу нирки, ризику розвитку гострого папілярного некрозу і піонефрозу). Надалі це призводить до формування рубцево-склеротичних змін навколо нирки і сечоводу (паранефрит, періуретеріт), що сприяє різкому зниженню всіх функцій нирки [1].

Клініцисти умовно виділяють три основних типів каменеутворення: кальцієвий уролітіаз, на частку якого припадає до 70% хворих, метаболічний (сечокислий) уролітіаз - 12% і інфікований уролітіаз - 15%; невелику групу складають (2-3%) хворі з цистиновим камінням. Переважна більшість сечових конкрементів є інфікована уропатогенами. З огляду на їхню неоднорідну структуру і шорстку поверхню, а також участь бактеріальної інфекції у формуванні каменю (як матрицю або т.зв. «цементуючий фактор»), конкременти «приречені» бути субстратом для формування, підтримки і розмноження уропатогенной інфекції. Процес проникнення в структури сечового конкременту більшості лікарських речовин, на що традиційно зпираються в лікуванні СКХ, або не відбувається взагалі, або відбувається мінімальніою мірою. Спроби впливу на структуру каменю у вигляді його розчинення різними речовинами, при різних шляхах надходження літолітіку, в даний час не продемонстрували високої ефективності, за винятком випадків уратного уролітіазу.

Недостатньо вивченою проблемою в урології є інфікований нефрокалькульоз, як вагомий фактор, який погіршує елімінацію уропатогенів і сприяє хронізації сечової інфекції. Проблема низької ерадикації бактерій із множинною лікарською стійкістю (МЛС) вимагає нових підходів. Відомо, що деякі з МЛС утворюють складні високоадгезивні біоплівки з винятковою стійкістю, а кальокульозні структури в сечових шляхах стають ідеальним середовищем щодо розмноження уропатогенов. Поліморфні уропатогени включають в себе не тільки представників групи Enterobacteriaceae, а й патогенні гриби, внутрішньо- та позаклітинні патогени (уреаплазма, мікоплазма), які здатні виступати промоторами формування інфікованого калькульозного процесу.

СКХ вважається одним із найбільш поширених захворювань людської популяції, зустрічаючись від 1 - 3 до 6% з усього населення планети [7], із невизначеною і досить дискутабельною етіологією [8]. В сучасній Україні

реєструється понад 85 тис. випадків СКХ de novo, при цьому більше 60 тисяч із них є рецидивними формами. За даними Інституту урології НАМН України, в 2013 році захворюваність на уролітіаз у дорослих знаходилася в межах 775,1 на 100 тис. населення. Смертність від СКХ в 2013 році складала 0,857 на 100 тис. дорослого населення, а повнота охоплення диспансерним обліком становила 59,5%. У 2013 році в Україні 4 326 особам було проведено органовидальну операцію нирки, з них із приводу СКХ - у 442 випадках [9].

За думкою більшості вчених, оперативне лікування уролітіазу, потребує подальшої консервативної терапії достатньої тривалості, яка повинна бути спрямованою на запобігання подальшого формування каменів та поглиблення запального процесу в структурах сечових шляхів. У етапності лікування станів до- і після різних малоіназівних операцій полягає великий сенс, а метафілактика виконує роль попередження подальшого розвитку захворювання та поліпшення якості життя пацієнта з СКХ. Основними моментами терапії таких станів є призначення раціональної антибактеріальної терапії (АБТ), відновлення водовидільної функції нирок, проведення метафілактики СКХ, із обов'язковим визначенням хімічної структури каменів.

Симптоми нижніх сечових шляхів у чоловіків (СНМП) вважаються одним з найбільш поширених проявів різних захворювань нефроурінарной системи, а найчастіше скомпрометованими є відділи нижніх сечових шляхів. СНМП у чоловіків, як правило, вказують на розвиток патологічного (запального, гіперпластичного, дисметаболічного, інфекційного) процесу в передміхуровій залозі.

Найбільш частими захворюваннями нижніх сечових шляхів у чоловіків вважаються хронічний простатит і / або синдром хронічної тазової болі (ХП / СХТБ), що є серйозною і актуальною проблемою сьогодення, з невизначеними епідеміологією та етіологією.

Тому не є дивним,що гострі і хронічні запальні стани в тканини передміхурової залози в літніх чоловіків є частою знахідкою при аналізі гістологічного матеріалу, і зустрічаються в 43-98% зразків [10, 11]. У черзі наукових досліджень гістологічних зразків хворих на ДГПЗ фактор запалення виступає, як перший з факторів розвитку ДГПЗ [12-14]. Незважаючи на ці факти, до сих пір не з'ясовано, чи є запалення звичайним біологічним компонентом процесу старіння або воно є проявленням дисгормонального гіперпластичного процесу в осіб із ДГПЗ [15].

Існує припущення, що ДГПЗ може мати автоімунний компонент, у результаті чого антигенні стимули здатні призвести до розвитку хронічної запальної відповіді у межах передміхурової залози (ПЗ), а відповіддю на це стає надлишкове зростання простатичної строми [16-17]. Запально-індуковане пошкодження тканини ПЗ є хронічний процес загоєння тканини, що активує програму гіперпроліферативної відповіді у вигляді вогнищ ДГПЗ [18]. Запальні процеси здатні спричиняти збільшення ПЗ безпосередньо шляхом стимуляції зростання ПЗ, або альтернативно, шляхом зменшення процесів апоптозу в клітинах ПЗ.

Згідно дослідження MTOPS, в вивченому гістологічному операційному матеріалі зразків ДГПЗ гостре запалення було встановлено в 2,6% випадків, а хронічне - у 43% чоловіків. Чоловіки з гострим або хронічним запаленням (ACI) мали великі об'єми ПЗ (41,1 vs. 36,8 мл; p = 0,0002) і високий ризик гострої затримки сечі (ГЗС) в зв'язку з ДГПЗ, ніж ті, хто не мав ACI (2,4 проти 0,6%; P = 0,011). Наявність тенденцій (p> 0,05) до збільшення загальної клінічної прогресії у чоловіків із ACI, в порівнянні з пацієнтами без ACI, характеризує факт гістологічного підтвердженого запалення, як потенційний прогностичний ризик прогресування ДГПЗ із потребою в інвазивній терапії [19].

Автори одного з досліджень [20] показали, що 69% гістологічних зразків ПЗ мали в собі ознаки хронічного запалення, відсоток яких значно зростав із збільшенням обсягу ПЗ і віком.

Ґенез запальних змін в ПЗ залишається діскутабельним і в даний час вважається мультифакторіальним [21]. Згідно сучасних поглядів причинами цього виступають бактеріальні уропатогени, рефлюкси, метаболічні порушення, різні диетарні фактори, гормональний дисбаланс, реакції автоімунної відповіді, тощо. [22-24]. За пропозицією De Marzo і співавт. [22], усі ці механізми хронічного пошкодження епітелію є відповідальними за зниження бар'єрної функції із сприянням до зростання інфекційних агентів, що формує ланцюгову реакцію та пролонгацію запального процесу зі збільшенням запальної інфільтрації ПЗ.

Соціальні чинники також здатні негативно відбиватися на урологічному статусі чоловіків. У дослідженні китайських вчених, проведеного з метою визначення потенційних факторів ризику ХП / СХТБ у 784 хворих чоловіків і 785 здорових чоловіків було встановлено такі ризики: вік, робота в нічну зміну, стрес, куріння, вживання алкоголю, низький водний баланс, незбалансоване харчування, часта сексуальна активність , затримка еякуляції і затримка сечі. У свою чергу, малорухливий спосіб життя зі зловживанням кофеїном і дефіцитом водного балансу був асоційований з сильним болем у пацієнтів із ХП/СХТБ. Більшість вищевказаних чинників здатні до модифікації, що вимагає вчасної та ефективної корекції [25].

Одним із провідних механізмів при ХП є запальний процес в структурах нижніх сечових шляхів (детрузор, внутрішній сфінктер сечового міхура, простатичних відділ уретри), з реалізацією прозапальних факторів (цикл арахідонової кислоти з простогландиновим і лейкотріеновим каскадами; оксидантний стрес), які формують тло для розвитку гіперпроліферативних і пухлинних процесів [26-27]. Є наукові дані, які вказують на зниження прозапальних факторів при застосуванні ряду фітопрепаратів (екстрактів гарбуза, сабаля, соєвих ізофлавонів) [28, 29].

Важливу роль відіграє і ініціація запалення. Серед випадків інфекційної захворюваності інфекції сечових шляхів (ІСШ) займають друге місце, поступаючись лише респіраторним інфекціям, при цьому запалення нирок (пієлонефрит), зустрічається нечасто. Серед внутрішньолікарняних інфекцій відсоток ІСШ може визначається близько 40% [30].

За етіогенезом ІСШ поділяють на позалікарняні (виникають в амбулаторних умовах) і нозокоміальні (стани, що розвиваються після 48 год перебування пацієнта в стаціонарі). У США на частку ІСШ припадає понад 7 млн візитів до лікаря на рік, із яких понад 2 млн є пов'язаними з циститом. Між тим, пієлонефрит стає причиною більш 100 000 госпіталізацій на рік, що у порівнянні із циститами є дуже невеликою цифрою [31]. Близько 15% від усіх амбулаторних хворих у США отримують антибіотикотерапію, що призначається з приводу ІСШ і коштує понад 1 млрд доларів [32]. Не менш 40% від усіх нозокоміальних інфекцій є обумовлені ІСШ, що викликана в більшості випадків фактором катетеризації сечового міхура [33-34].

Давно відомо, що терапевтичний ефект фітопрепаратів полягає у впливі на різні патогенетичні механізми запального або нейрогенного ґенезу при СНСШ, що характеризують захворювання ПЗ та їхні ускладнення. Широку популярність у світовій практиці здобула фармакологічна композиція з трав Centaurium erythraea, Levisticum officinale і Rosmarinus officinalis, що застосовується клініцистами понад 30 років [35-40].

## ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІКОМПОНЕНТНОЇ ФІТОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ ТА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Сучасна метафілактична терапія повинна бути високоефективною, з максимальною мінімізацією побічних ефектів й нефротоксичної дії, мати спрямованість до профілактики рецидиву інфекційного збудника та вірогідні уропротекторні властивості.

Фітотерапія у таких випадках є однією з основних, найбільш поширених у світі моделей профілактики рецидиву СКХ та інфекції сечових шляхів.

Фітотерапії в медицині відводиться найважливіша профілактична і лікувальна роль, що особливо актуально в даний час, із огляду на високу прихильність пацієнтів до прийому лікарських речовин із природних компонентів. Історія лікування захворювань сечових шляхів за допомогою трав почалася ще на початку цивілізації і дотепер демонструє їхню значну клінічну роль.

Застосування сучасних рослинних препаратів містить в собі не тільки можливість корекції різних ланок загального гомеостазу, а й здатність до регуляції мікробного пейзажу в сечових шляхах до- і після малоінвазивної хірургії.

У науковій літературі є чимало наукових робіт, присвячених пошуку методів лікування, які б зменшували ризик розвитку нечутливих до АБТ уропатогенних штамів.

Останнім часом часто і з великим успіхом застосовуються комплексні препарати натурального походження, які відносяться до групи фітопрепаратів. Яскравим прикладом є фітотерапевтичний засіб РЕНОХЕЛС.

РЕНОХЕЛС - представник комбінованої форми селективних фітомолекул, створений шляхом поєднання активних фітохімічних сполук рослинних екстрактів.

Ренохелс має ряд переваг перед іншими, схожими за складом засобами, що присутні на полицях аптек та відомі широкому загалу. Ренохелс розроблявся з метою полегшення фінансового навантаження на споживача, та підвищення якості терапії. Кожен другий пацієнт в Україні відмовляється від лікування або відкладає його через брак коштів. Головною проблемою 94% пацієнтів, які брали участь у фокус-групах, вважають саме високу вартість препаратів. При цьому 48% пацієнтів скаржаться на підробки та неякісні ліки. А відсоток тих, хто вдається до самолікування, сягає майже 70%. Такими є результати дослідження, проведеного в рамках проекту USAID «(Без)коштовна медицина» та виконаного БФ «Пацієнти України».

Згідно з результатами дослідження, більш ніж 56% пацієнтів вживали лише частину прописаних ліків з фінансових причин. 43% хворих довелося позичати кошти на лікування або продавати коштовні речі, майно. Ці дані разом із висновками та рекомендаціями БФ «Пацієнти України» передали в МОЗ України з метою вдосконалення вже впроваджених медичних реформ.

Дослідження проводилось у квітні – вересні 2016 року із застосуванням таких методологічних підходів: кабінетне, якісне (глибинні інтерв'ю з пацієнтами й лікарями, фокус-групи) та кількісне (Омнібус) дослідження. Експертну підтримку в дослідженні надавали Школа охорони здоров'я НаУКМА та Київський Міжнародний Інститут Соціології.

На пацієнтів лягає значний фінансовий тягар. До позичання грошей або продажу цінних речей задля покриття витрат на ліки протягом останнього місяця вдавалися 65% опитаних в індивідуальних інтерв'ю та 61% учасників фокус-групових досліджень [80]. Саме тому багато хто з виробників, хто мав змогу пристосуватись до нових реалій доступності ліків, врахували потреби споживачів та розпочали формування генеричного ринку України. після зникнення симптомокомплексу. Для практикуючих лікарів - це впевненість у дотримані тривалості терапії, для споживача – це наявність зручного і доступного засобу.

Ренгохелс характеризується багатокомпонентною дією на етіопатогенез запальних захворювань нижніх сечових шляхів та СКХ. До складу Ренохелсу входять:

- екстракт трави золототисячнику звичайного (Centaurium erythreal) 36 мг;
- екстракт кореня любистку лікарського (Levisticum officinale) 36 мг;
- екстракт листя розмарину лікарського (Rosmarinus officinalis) 36 мг

**ЗОЛОТОТИСЯЧНИК ЗВИЧАЙНИЙ** — Centaurium erythrea Rafn. (C. minus, C. umbellatum) — рослина родини тирличевих (Gentianaceae). Рослинна назва — золототысячник обыкновенный, золототысячник малый,

золототысячник зонтичный, центаврия. Народна назва — сердушник, золотник, златотисячник. Древні греки називали цю рослину кентаврією. Під час падіння Римської імперії про грецьку назву забули і лише в середньовіччя монахи розпустили чутку, що соком цієї чудодійної рослини за сто золотих вони можуть вилікувати хворого. Звідси і пішла назва центавріум (по-латинськи — сто— «центум» і золото— «аурум»). У нас цю рослину називають ще цинторією, центурією, сардушником, семимсильником.

Рід золототисячнику нараховує близько 20 видів трав'янистих рослин. Зустрічається майже по всій північній, середній і південній Європейській частині СНД, на Кавказі. Росте на луках, у балках. У більш південних районах трапляється в заплавах річок, уздовж озер, болот, ставків, струмків і каналів. Іноді росте розсіяними заростями, площі яких сягають 1 га, частіше — дрібнішими групами.

Розмножується насіннєвим шляхом, цвіте зазвичай на 2–3—й рік життя. Одним із основних районів промислової заготівлі золототисячника є Карпати. Рослина також розповсюджена в Східній та Південній Америці, Австралії. Золототисячник — це дворічна (рідше — одно-трирічна) трав'яниста рослина, заввишки 35–40 см. Стеблові листки супротивні, сидячі, видовжено-ланцетні, 3 см завдовжки та 1 см завширшки, із 3–5 добре помітними жилками. Прикореневі листки зібрані в розетку, оберненояйцеподібні, із 5 прожилками, близько 4 см завдовжки та 2 см завширшки. Квітки правильні, двостатеві, довжиною до 1,5 см, темно-рожеві, із цвяхоподібним п'ятиматочковим віночком, зібрані в густу волоть. Плоди — багатонасінні коробочки. Насінини дрібні, неправильно-округлі, сітчастоямчасті, брунатні.

Золототисячник занесено до Європейської фармакопеї, Фармакопей Росії, Німеччини, Естонії, Австрії, Польщі, Іспанії, Великої Британії. Як офіцинальну ліккарську рослину застосовують траву золототисячника (Centaurii herba), зібрану під час цвітіння (червень–липень). Сировиною слугують квітучі покриті листям стебла, що зберегли свій натуральний колір. Стебла завд. 15–20 см і завт. до 5 мм з листям завд. до 12 см. Квітки рожево-червоні. Запах ароматний, смак дуже гіркий.

Рослину зрізають вище прикореневих листків. Заборонено висмикувати траву з коренями. Зрізану траву складають у кошики суцвіттями в один бік. Сушать у сушарках при температурі 40–50°С або на горищах під залізними, черепичними або шиферними дахами, рідше — під наметами, розстеливши траву тонким шаром на папірі або тканині суцвіттям в один бік. При сушінні товстим шаром, особливо в приміщеннях із поганою вентиляцією, трава жовтіє, квітки знебарвлюються або чорніють. Сушіння в пучках неприпустиме, оскільки призводить до знебарвлення сировини або загнивання всередині пучка.

Також до заготівлі в Україні дозволений золототисячник гарний (C. pulchellum Druce), який має менші розміри (до 20 см заввишки); стебло галузисте від основи, відсутню розетку прикореневих листків, більш темні квітки.

Основними діючими речовинами є гексазаміщені ксантони 1,6,8-тригідрокси-3,5,7-триметоксиксантон, 1,8—дигідрокси—3,5,6,7 — тетраметоксиксантон; монотерпенові глікозиди генціопікрин, генціопікрозид, сверціамарин, амарогенцин; ефірні олії; флавоноїди: лютеолін, апігенін, скутеляреїн; фенолокислоти (р-кумарова, гідроксифенілоцтова, ферулова, протокатехова); кумарини (5—форміл-2,3-дигідроізокумарин); жирні кислоти; нікотинамід; монотерпенові алкалоїди генціанін, генціамін, генціанідин.

Як лікарська рослина золототисячник відомий з часів Діоскорида та Авіценни, що використовували його з лікувальною метою. Сьогодні траву золототисячника широко застосовують у науковій та народній медицині. Настої, відвари, гіркі настоянки трави золототисячника вживають для збудження апетиту, поліпшення травлення при зниженій секреції шлункового соку й посилення перистальтики кишечника, для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічного гепатиту. Антигельмінтну дію золототисячника зумовлено високим вмістом алкалоїдів. Трава золототисячника входить до складу апетитних і шлункових чаїв та багатьох препаратів. У народній медицині настій приймають при нервовому виснаженні, перевтомі, нервовій анорексії, хворобах печінки та жовчного міхура, спазмах кишечнику, хронічному ентероколіті, деяких гінекологічних захворюваннях, гайморіті, цукровому діабеті, для лікування золотухи, пневмонії, бронхітів, для поліпшення травлення. Зовнішньо настій застосовують для лікування ран, екзем, фурункулів, подагри; свіжий сік — зовні, для лікування запальних захворювань вуха.

Препарати золототисячника є протипоказані особам із виразкою кишечнику або шлунка, при підвищеній кислотності шлункового соку. Не можна перевищувати дозу препарату, щоб не порушити роботу системи травлення.

Складний механізм дії золототисячника звичайного (Centaurium erythrea) полягає в розвитку фармакологічних ефектів, а саме:

- бактеріостатичного - створення несприятливих умов до розмноження й росту бактерій; підкислення реакції сечі (зниження pH до 6,0 - 5,5) за рахунок хінної кислоти, яка виділяється в незмінному вигляді;
- синергетичний - підвищує ефективность терапії антибактеріальними препаратами;
- антилітогенний - перешкоджає формуванню мікролітів в нирках та створює умови до зменшення кількісного рівня іонізованого кальцію в сечі до 50%;
- сечогінний – сприяє активації водовидільної функції нирок; стимуляція оптимізації судинного кровоплину в ниркових канальцях та механічного вимивання кристалів;
- бактерицидний - негативний вплив на метаболізм уропатогенов Staphyl. spp., Streptococcus spp., Enterococcus faecalis, E. coli, Enterobacter та ін., Гр (-) бактерій; сприяння пошкодженняю клітинної мембрани мікроорганізмів і перешкоджання їхньому подальшому розмноженню;

- фунгіцидний та фунгіостатічний - впливає на елімінацію грибів роду Candida, завдяки виникнення комплексів із клітинними мембранами грибів, та придушенням їхнього росту і розмноження;
- протизапальний - перешкоджання адгезії уропатогенних бактерій до клітин епітелію сечових шляхів;
- антиоксидантний - інгібіція активності ліпооксигенази за рахунок зв'язування прооксидантних металів зі змінною валентністю Fe та Cu;
- детоксикаційний - створення нерозчинних сполук між пектинами та солями важких металів й неорганічними токсинами.

**ЛЮБИСТОК ЛІКАРСЬКИЙ** — Levisticum officinale Koch (грец. назви рослини libystikon; лат. officinalis, е — аптечний) — багаторічна трав'яниста рослина родини селерових (зонтичних) — Apiaceae (Umbelliferae); рос. назви: любисток лекарственный, заря лекарственная; нар. назви: вегета, магі, любиста, любистик, любистник, люби-трава, милодух, дудник. Слов'янська назва рослини пов'язана з приписаною їй властивістю причаровувати молодих людей.

Батьківщина любистку — Азія. У природних умовах зростає в горах Ірану. Культивується в Західній Європі, країнах Азії та Північної Америки. В Україні любисток лікарський розводять у садах, на городах як декоративну і пряну рослину; часто росте у здичавілому вигляді.

Трав'яниста рослина з товстим кореневищем і галузистими коренями 3–5 см у діаметрі. Стебла численні, прямостоячі, циліндричні, трубчасті, з сизим нальотом, вгорі розгалужені, 100–200 см заввишки. Листки великі, з піхвами, темно-зелені, блискучі, перисті або двоперисторозсічені, з великими обернено-яйцеподібними чи округлоромбічними, на верхівці надрізано-зубчастими сегментами, при дотику прохолодні. Квітки двостатеві, правильні, дрібні, жовтувато-зелені, п'ятипелюсткові, суцвіття — складний зонтик із загальною обгорткою й обгорточкою. Плід — жовто-бурий вислоплідник. Насіння дрібне. Вся рослина має специфічний запах селери і гострий солодкувато-гіркий смак. Цвіте у червні–липні, плоди достигають у серпні–вересні.

В Україні любисток лікарський як лікарську рослину використовують тільки в народній медицині. До Європейської Фармакопеї входять кореневища і корені любистка лікарського — Rhizomata et radices Levistici, у народній медицині застосовують також траву любистка лікарського — Herba Levistici і плоди — Fructus Levistici.

Коріння викопують восени на другому році вегетації, ріжуть на шматки і сушать у тіні під наметами або в сушарках при температурі до 35°С; траву заготовляють під час цвітіння рослини; плоди збирають у період повної стиглості. Уся рослина містить ефірну олію, вміст її у коренях 0,5–1,0%. Головні складники олії — фталіди (близько 70%), серед яких ідентифіковані лігустилід (0,08–0,17%), 3-бутилфталід, 3-бутиліденфталід (лактон любистку), седанолід, лактон, лігустилід, 3-Бутилофталід, *n*-Бутиленофталід седанової кислоти. Серед інших складників — α- і β-пінен, α- і β-феландрен, α-терпінеол,

етери оцтової та валеріанової кислот та вільна оцтова, ізовалеріанова, масляна і бензойна кислоти.

Певне терапевтичне значення у сукупному фармакологічному ефекті підземних часток рослини мають кумарини (вільний кумарин, умбеліферон) і фурокумарини (псорален, бергаптен), лецитин (0,9%), яблучна та ангелікова кислоти, дубильні речовини, макро- і мікроелементи: Ca, Fe, Cu, Mn, Zn, Co, Ni, Cr, Ba, Se, Sr, Ti, Rb, Mo, Pb, Zr, Cd, V, As, Sn, Ag, Bi, Cs, Hg, Sb, Sc; є також крохмаль, камедь, смоли. У листках накопичуються у значній кількості вітаміни С, $B_1$ і $B_2$.

Використання в медицині. Настій любистка лікарського чинить тонізуючу дію на ШКТ, покращує апетит, зменшує метеоризм, усуває кишкові коліки, стимулює виділення жовчі, сечі, знижує нервове збудження. Головний складник етерної олії — лігустилід — виявляє спазмолітичну дію.

Коріння найчастіше використовують у вигляді настою чи відвару при набряках серцевого походження, асциті, хронічних запальних процесах у нирках і сечовому міхурі, при подагрі, сольових діатезах (впливає на склад сечі і в першу чергу на виділення сечовини); при нервових захворюваннях, анемії, хронічному бронхіті, запаленні легень, метеоризмі, млявій перистальтиці кишок, як пологоводопоміжний препарат. Відзначено андрогенну дію любистка лікарського. Настій коріння любистка лікарського застосовують у дерматології та косметиці для видалення ластовиння, для лікування інфекційних тріщин куточків рота та гнійничкових висипів на тілі, при екземах, псоріазі, для миття голови при випадінні волосся. Пом’яте свіже листя прикладають до чола при головному болю різного походження. Свіжу рослину вживають при анемії, зниженому імунітеті і хронічній інтоксикації. Любисток лікарський вживають внутрішньо і зовнішньо при захворюванні на рак гортані й порожнини рота; застосовують при неврастенії, істерії, судомних станах і психоемоційних розладах, а також при спастичному кашлі та кашлі з утрудненим відхаркуванням мокротиння. Інгаляції з етерною олією сприяють відновленню голосу при ларингіті. Листя і надземну частину рослини використовують як приправу до страв. Вживання любистку лікарського протипоказано при гострому гломерулонефриті, гострому пієлонефриті та в період вагітності. Настої любистку лікарського чинять вітрогінну і протидиспептичну дію. Застосовується у гомеопатії. В Україні любисток лікарський — одна із найпопулярніших рослин, про яку складають народні вірші й пісні.

Завдяки своєму складу, любисток здавна славиться своїми лікувальним дією і застосовується для лікування безлічі захворювань.

- Серце і судини. Рослина знімає біль, здатна зміцнити м’язи серця, усунути набряклість, очистити судини, нормалізувати рівень гемоглобіну і надати заспокійливу дію.
- Шкірні висипання. Застосовується при таких станах, як дерматоз, екзема, фурункульоз та псоріаз; гнійні рани, які довго не загоюються.

- Шлунок і кишечник. поліпшує секрецію травного соку, усуває важкість у шлунку після переїдання, коліки і спазми в шлунку, покращує апетит. Анти паразитарна дія.
- Сечостатева система. рослина є корисною при каменях у нирках, пієлонефриті, циститі, перешкоджає виникненню запалення в нирках і є диуретичною.
- Імунітет. Володіє м'яким імунотропним ефектом.
- Нервова система. є відмінним засобом при порушенні сну, стресі, неврозі, частій роздратованості.

Любисток для чоловіків. Важається афродизіаком природнього походження, стимулює обмін андрогенів.

Лікувальні властивості любистка для жінок. призначається при відсутності або мізерних місячних, клімаксі, фіброміомах матки, активує кровообіг у статевих органах жінок, підсилює сексуальний потяг.

**Розмарин звичайний** (*Rosmarinus officinalis* L.) — єдиний представник роду розмарин (*Rosmarinus*), травянистий напівчагарник родини глухокропивових (Lamiaceae).

Батьківщина розмарину — західне Середземноморя. У дикому вигляді росте в Північній Африці, Туреччині, на Кіпрі. Найбільш інтенсивно вирощується в Іспанії, також у Франції, Тунісі, Марокко, Італії та на Балканах.

У 1813 р. висаджено на території Нікітського ботанічного саду і з того часу вирощується в Криму як культурна рослина.

Представники виду — кущі заввишки 50-200 см. Листя на дуже коротких черешках, вічнозелені, лінійні, на кінці тупі, по краях загорнуті, товстуваті. Плід — округлояйцеподібний, гладкий, буруватий горішок. Цвіте у квітні-травні. Плоди дозрівають у вересні.

Хімічний склад. У листі розмарину знайдені алкалоїди (розмарицин), урсолова і розмаринова кислоти, дубильні речовини та ін.

У листі, квітках і верхніх частинах пагонів міститься ефірна (розмаринова) олія, її вихід в залежності від місця зростання рослини — 0,3—1,2 % (на сиру масу). Скупчення олії в листі має два максимуми: у період повного цвітіння і в період осипання плодів. До складу ефірної олії входять α-пінен (30 %), камфен (20 %), цинеол (24-40 %), борнеол (10-17%), L-камфора, каріофілен (8%), борнілацетат (2%), а також флавоноїди (апігенін, люьеолін), кавова кислота, хлорогенова кислота, амірин, урсулова кислота, олеанова кислота, лимонен,смоли і гіркоти.

Існує багато сортів розмарину як кулінарних, так і декоративних, крім того, спеціальних — для отримання ефірної олії, яку використовують в парфумерії. Листя, квітки і молоді пагони застосовуються в лікеро-горілчаній та хлібопекарській галузях промисловості.

З давніх-давен розмарин використовують як лікарську рослину. Препарати з нього покращують пам'ять, дезінфікують повітря та протидіють молі, розмарин використовувався як збуджувальний засіб, завдяки подразнюючим властивостям камфори, яка міститься в його олії. Крім того,

він сприяє виділенню шлункового соку та покращує діяльність шлунку й кишечника. Розмарин має терпкуватий, злегка гіркуватий смак, із приємним хвойним, камфорним запахом, що робить його дуже популярною приправою.

Найбільшого поширення вона набула в країнах Середземномор'я, особливо Італії та Франції, менше — в Греції. Як спеції використовують тоненькі, схожі на голочки хвої листочки, свіжі чи сушені. Найбільший вміст ароматичних компонентів — під час цвітіння. Розмарин використовують в кулінарії як пряноші для приготування різноманітних страв із риби та м'яса. В невеликій кількості вони додаються до овочевих супів і страв, в салати, м'ясні фарші, до смаженої птиці. Надають приємного смаку м'яким сирам, картоплі, грибам, капусті та маринадам.

Використання розмарину у медицині сприяє підвищенню виділення шлункового соку, поліпшенню травлення. У клінічних експериментах показано, що водний настій рослини посилює скорочення серця, короткочасно підвищує артеріальнгий тиск, має жовчогінну і тонізуючу дію, знімає стрес і нервову напругу. Також позитивно водний настій розмарину впливає на хворих в післяінсультний період, завдяки його властивості покращувати мозковий кровообіг, пам'ять та зір.

Розмарин допомагає при простудних захворюваннях: його летючі речовини здатні очистити повітря від 80 % мікробів, що знаходяться в приміщенні. Він добре здатен елімінувати стафілокок, стрептокок, кишкову паличку і дріжджові грибки.

Листя і однорічні пагони розмарину застосовували всередину при аменореї, як тонізуючий засіб при еректильній дисфункції; як седативний засіб — при нервових розладах у клімактеричному періоді; болезаспокійливий засіб при болях у серці, шлункових кольках; зовнішньо — при невритах, тромбофлебиті, ревматизмі, паротиті і як ранозагоювальний засіб.

Назва рослини походить від латинського слова rosmarinus — «морська роса». Ліричну назву кущ отримав ще до н.е. Стародавні греки описували кущі, що ростуть на узбережжі в бризках морської піни. Розмарин застосовували як омолоджувальний засіб і лікували його відваром розлади сну і пам'яті. Ефірна олія розмарину очищає дихання, покращує кровообіг та обмінні процеси в організмі. Ним лікують зовнішні запальні процеси, а відвар допоможе впоратися з випаданням волосся, якщо застосовувати розмаринову воду як тонік для шкіри голови.

Розмарин використовують у різних лікарських формах.

**Настій розмарину** допомагає вилікувати: порушення серцево-судинної системи, атеросклероз, порушення роботи печінки і ШКТ, порушення менструального циклу. При додаванні двох склянок настою на ванну (на 10 літрів) ми отримуємо можливість полегшити симптоми невралгії, подагри, ревматизму. Відвар розмарину застосовують при: метеоризмі, для стимуляції роботи жовчного міхура і печінки, переїданні, запаленнях порожнини рота, кашлі. Розмаринова олія застосовується для підвищення тонусу, поліпшення стану волосся і шкіри, стимуляції волосся шляхом втирання масла в шкіру голови, для зняття м'язових і невралгічних болів.

Протипоказання. При виявленні схильності до судом та підвищенні артеріального тиску. Ні в якому разі не можна давати вагітним жінкам та маленьким дітям. Із обережністю розмарин в косметології застосовують при підвищеній чутливості і сухості шкіри.

Сполучення вищевказаних лікарських трав демонструє потужну уросептичну та протизапальну дію на нефроуринарну систему. В огляді з 17 клінічних досліджень, що стосуються безпеки, переносимості і додаткових ефектів фітотерапевтичного препарату, що містить лікарські рослини Centaurium erythraea, Levisticum officinale і Rosmarinus officinalis вказується, що він є ефективним в лікуванні і профілактиці інфекцій сечових шляхів (ІСШ), в порівнянні зі стандартною терапією, як у дорослих, так і у дітей. Вищевказане полягало у зниженні кількості рецидивів і відсутності негативних побічних ефектів [41].

Згідно даних наукових досліджень, офіцинальна лікарська комбінація екстрактів золототисячника, любистку і розмарину демонструє помірний спазмолітичний, протизапальний, антиоксидантний, сечогінний і антимікробний ефекти, представляючи великий інтерес для урологічної практики [42-44]. Оптимальне за фармакологічними властивостями поєднання компонентів фітотерапії дозволяє використовувати їхній синергетичний ефект із метою проведення метафілактики сечокам'яної хвороби [45].

За даними одного з досліджень, присвячених вивченню клінічної ефективності лікарських трав Rosmarinus officinalis L., Labiatae і Centaurium erythraea L., композиція з них продемонструвала розвиток виразного діуретичного ефекту. В експерименті у щурів лінії Вістар було встановлено, що щоденний прийом водних екстрактів R. officinalis і C. erythraea в дозі 10 мл / кг 8 або 16% екстракту значно посилював діурез, в порівнянні з контролем з 5 дня лікування. Для R. officinalis в дозі 8% пік виведення з сечею натрію, калію і хлоридів був досягнутий через 6 днів від початку лікування ($p < 0,001$). Було встановлено сечогінний ефект водних екстрактів R. officinalis L. і C. erythraea L. із найбільш ефективною дозою для виведення води та електролітів, що становить 8% для зазначених субстанцій [46]. Зазначена комбінація в одному фітопрепараті, згідно даних поточних міжнародних клінічних настанов, може використовуватися в лікуванні безсимптомної бактеріурії у вагітних із метою профілактики гестаційного пієлонефриту, як альтернатива антибактеріальної терапії [47].

В одній з наукових робіт [48] автором вказується на можливість лікування безсимптомної бактеріурії під час вагітності зазначеної комбінацією, яка за ефективністю не поступається стандартній антибактеріальної терапії, щодо частоти симптоматичної інфекції, передчасних пологів і пологів з низькою масою тіла.

Застосування вищевказаних лікарських трав в композиті може надавати позитивний ефект у випадках ІСШ у вагітних, коли призначення традиційних уроантісептіков або антибіотиків не показане або обмежене медичними протипоказаннями. Згідно даних MEDLINE, PubMed і Cochrane Collaboration

Central Registry of Controlled Trials (спостереження за останні 30 років до 24 травня 2019 г.) в 19 дослідженнях (N = 8443), застосування скринінгу і лікування безсимптомної бактеріурії під час вагітності сприяли зниженню частоти розвитку пієлонефриту і ризику низької маси тіла плода при народженні, без достовірних доказів [49]. Відомі ризики існують і в педіатричній практиці [47, 50].

**Золототисячник** (Центаурум /Кентаврій) - одна з найкорисніших гірких трав, зміцнює травну функцію, особливо в шлунку [52]. Збільшуючи шлункову секрецію, він прискорює розщеплення їжі, стимулює апетит і збільшує вироблення жовчі [52]. Рослини потрібно приймати кілька тижнів, а настій слід потихеньку ковтати, щоб компоненти (їх гіркоту можна виявити у розведенні 1: 3500) могли стимулювати рефлекторну активність у верхніх відділах травного тракту [52]. Вся трава є закускою, ароматною, гіркою, жовчогінною, потогінною, травною, блювотною, слабко гарячковою, печінковою, шлунково-тонізуючою [53-57]. Він діє на печінку та нирки, очищає кров та є загальнозміцнюючим засобом для травної системи [58]. Зовні свіжа зелена трава, як кажуть, добре застосовується при ранах і виразках. Його часто використовують у поєднанні з іншими лікарськими рослинами, такими як ромашка (Chamaemelum nobile), луговик солодкий (Filipendula ulmaria) та алтея (Althaea officinalis) [58]. Вся рослина збирається, коли цвіте і може бути висушеною для подальшого використання. Гомеопатичний засіб виготовляють із рослини [53]. Застосовується при лікуванні захворювань печінки та жовчного міхура [53]. Настанови німецької комісії «E Monographs» та терапевтичний посібник із фітотерапії, схвалюють Centaurium erythraea для лікування при диспептичних скаргах, втраті апетиту [59].

Призначення центаурума у вигляді рідкого екстракту дозволяє дослідити чергу позитивних клінічних ефектів, які полягають у підвищенні секреції жовчі, посиленні виділення деяких мінералів та іонів із сечею, посиленні діурезу за рахунок підсилення клубочкової фільтрації [60]. Особливу корисність центаурума можна спостерігати у композитах із певними фітокомпонентами, бо однією із найважливіших його ефектів є здатність до виникнення антиоксидантного ефекту та зменшення процесів вільнорадикального окислення [61].

Таким чином, високу ефективність центаурума підтверджено у черзі клінічних досліджень, що дало змогу використати його у відповідних композитах, як офіцінальних, так і народних. Ефективність офіцінальних препаратів при інфекціях сечових шляхів та уролітіазі підтверджено багатьма клінічними дослідженнями [62].

**Любисток** (Levisticum (L.) officinale)) - трав'яна рослина з потужними лікувальними властивостями в традиційній медицині. Сучасні наукові випробування дали можливість розглянути цей традиційний урологічний фітопродукт навіть у контексті впливу на онкогенез. Відповідно до даних одного з досліджень, було встановлено вплив водно-спиртового екстракту L. officinale (HELO) на сигнальні рецептори естрогену. Результати роботи продемонстрували, що HELO виявляє антипроліферативний ефект (зменшує

ріст клеток) та апоптоз в окремих кліточних лініях. HELO здатен змінювати рівень мРНК гену ZNF703, викликаючи апоптотичну загибель клітин у клітинних лініях, що походять від раку грудей. Використання даних ZNF703 можна розглянути як діагностичну модель при дослідженні раку грудей [63].

Levisticum officinale (Apiaceae) був визначений як лікарська рослина, що володіє виразними протизапальним, антиоксидантним та антихолінестеразним ефектами, причому як в структурах нефроуринарної системи, так і у нервовій тканині. У експерименті було визначено його можливість покращити результати навчання та пам'яті, через його виразну протизапальну та антиоксидантну активність, а також завдяки здатності активізувати процеси нейрогенезу в гіппокампі [64].

В біохімічному дослідженні трави Levisticum officinale було виявлено, що його ефірні масла здатні викликати протипаразитарну, протигрибкову, противірусну, антиоксидантну і особливо антибактеріальну активність, включаючи антибактеріальну активність проти мікобактерій туберкульозу. При оцінці хімічного складу і протитуберкульозної активності ефірної олії, виділеної з Levisticum officinale було встановлено, що гідродістилляція надземних частин L. officinale дає 2,5% маси ефірної олії, основним сполуками якого були: α-терпіненілацетат (52,85%), β-фелландрен (10,26%) і неокніділід (10,12%). Ефірна олія показала відносно гарні антибактеріальні властивості до M. tuberculosis з MIC=252 мкг/мл, а результати молекулярного докінгу вказували на високу спорідненість до пригнічення редуктази 2-транс-еноілаціл-переносника білка (InhA), як важливого ферменту біосинтезу клітинної стінки M. Tuberculosis, схожу з ізоніазидом [65]. Згідно даних одного з аналогічних досліджень, діхлорметановий екстракт коренів Levisticum officinale L. (Apiaceae) виявив значну антимікобактеріальну активність проти Mycobacterium fortuitum і Mycobacterium aurum. Отримані субстрати 3 (R) - Фалькарінол (3 (R) - (-) - 1,9-гептадекадієн-4,6-діінов-3-ол] і 3 (R) -8 (S) - фалькаріндіол [3 (R) - 8 (S) - (+) - 1,9-гептадекадієн-4,6-діінов-3,8-діол] були ідентифіковані, як активні компоненти в цьому екстракті із задовільною мінімальною інгібуючою концентрацією, достатньою для розвитку терапевтичного ефекту [66].

Незважаючи на його значимість і актуальність, крім його складу в вигляді летючих сполук, інформації про цей вид рослин дуже мало. Дослідження вперше документує харчову цінність та склад жирних кислот, органічних кислот і токоферолів їстівної надземної частини любистку, що свідчить про низьку калорійність і переважання поліненасичених жирних кислот, в основному α -ліноленовой, щавлева і органічних кислот, а також α-токоферолу, як найбільш поширеною ізоформи вітаміну Е. Ефірна олія в основному характеризується присутністю монотерпенов, а також високим вмістом фталіди. Крім того, в відварі і гідроетанольном екстракті було ідентифіковано в цілому 7 фенольних сполук, які показали високі антиоксидантні властивості і бактеріостатичну активність, особливо проти грампозитивних бактерій. Відвар показав цитотоксичність щодо лінії пухлинних клітин (HepG2) [67]. Новий фталід, а саме 7-метокси-3-

пропіліденфталід (1), поряд з двома відомими сполуками (2, 3), було виділено з коренів їстівної трави Levisticum officinale W.D.J. Коха. Структуру нового з'єднання було встановлено за допомогою спектроскопічного аналізу HRMS і 1D і 2D ЯМР (1H, 1H COSY, HMQC і HMBC). Всі з'єднання вперше виявлені з L. officinale. З'єднання 1-3 тестували проти двох грамнегативних (Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa) і двох грампозитивних (Staphylococcus aureus і ванкоміцин-стійких Enterococcus [VRE] faecium) штамів бактерій. Сполука 3 була активною у відношенні S. aureus, E. coli і стійкиою до ванкоміцину E. faecium зі значеннями MIC 16, 64 і 128 мкг / мл відповідно. Це дозволило авторам зробити висновок про значні перспективи даної рослини в сучасній фармакологічної промисловості [68].

**Розмарин** (Rosmarinus officinalis L.) у народній медицині застосовують як спазмолітичний, легкий знеболюючий засіб для лікування міжреберної невралгії, головного болю, мігрені, емоційного розладу, безсоння та депресії. Різні дослідження виділяли нейрофармакологічні властивості: протимікробні, протизапальні, антиоксидантні, антиапоптотичні, протипухлинні, антиноцицептивні та нейропротекторні [69]. Розмарин виявляє важливі клінічні ефекти на настрій, навчання, пам’ять, біль, тривогу та сон [70].

Кілька досліджень повідомляють, що екстракти розмарину демонструють біологічну біоактивність, таку як гепатопротекторна [71], протигрибкова, інсектицидна, антиоксидантна та антибактеріальна [72]. Загальновідомо, що біологічні властивості розмарину головним чином є зумовлені фенольними сполуками, однак ці біологічні властивості залежать від різних аспектів, розглядається взаємозв'язок між структурою та активністю (антимікробною та антиоксидантною) активних компонентів розмарину [73-75].

У місцевій та традиційній медицині Середземномор’я Rosmarinus officinalis L. (Lamiaceae; Синоніми: Salvia rosmarinus Schleid. Та Rosmarinus angustifolius Mill.) використовують при захворюваннях, пов’язаних із запаленнями. В даний час дослідження повідомляють про протизапальну активність його ефірніої олії, що містить 1,8-цинеол, α-пінен та камфору (EORO) [76]. Однак, щоб краще зрозуміти протизапальну активність EORO, необхідно зрозуміти його фітохімію та сигнальні шляхи, на які вона здатна впливати. Вище наведений огляд мав на меті описати фітохімічний профіль EORO, етнофармакологічне використання, деякі біологічні дії EORO, але підкресливши його протизапальний потенціал та можливі механізми дії. Дослідження показують, що протизапальна активність EORO відбувається головним чином через пригнічення транскрипції NF-κB та придушення каскаду арахідонової кислоти. Його антиоксидантна активність також допомагає, запобігаючи травмам, спричиненим реактивними видами запалення; його релаксантна активність гладких м’язів сприяє зменшенню запальних захворювань дихальних шляхів. Нарешті, оцінки токсичності вказують на низьку токсичність для EORO, а сучасні дані свідчать про протизапальну активність в EORO, що підтверджує його фармакологічне використання при захворюваннях, пов’язаних із запаленнями, та

потенційному застосуванні в майбутньому. Вважається, що потрібні більш хронічні моделі запального процесу, бо клінічні дослідження все ще є відсутніми, що може бути пов'язано із необхідністю застосування високих доз ефірні олії для розвитку фармакологічного ефекту і цю проблему можна обійти, використовуючи олію, сформульовану у вигляді наноемульсій, для поліпшення її біодоступності [77].

Зараз все більше уваги приділяється вивченню альтернативних фармацевтичних можливостей розмарину, який використовується з метою розвитку протизапальної, протиінфекційної або протипухлинної дії. Протипухлинна дія розмарину може бути пов’язана з різними механізмами (антиоксидантний ефект, антиангіогенні властивості, епігенетичні дії, регуляція імунної та протизапальної реакції) модифікації специфічних метаболічних шляхів та підвищена експресія генів онко-супресорів. [78]

У фармакологічних дослідженнях було також встановлено вплив екстракту розмарину та його фенольних складових (особливо карнизової, розмаринової кислот та карнозолу) на покращення стану хворих із цукровим діабетом, завдяки оптимізації процесів регуляції метаболізму глюкози, ліпідного обміну, діурезу, протизапальних та антиоксидативних процесів. Представлений нижче науковий огляд узагальнює встановлені фармакологічні ефекти екстракту розмарину та його первинних фенольних компонентів на цукровий діабет (in vitro, in vivo), характеризуючи його потужні клінічні перспективи [79].

## ІНСТРУКЦІЯ ФІТОПРЕПАРАТУ «РЕНОХЕЛС»

**Ренохелс з**астосовується з метою нормалізації функціонального стану нирок при сечокам'яній хворобі, задля профілактики утворення сечових каменів (в тому числі і після їхнього видалення) у сечовивідних шляхах. До складу входять сухі рослинні екстракти любистку, золототисячнику і розмарину. Зазвичай перші результати є помітними через 4 тижні. Таблетка містить: екстракт трави золототисячнику звичайного (Centaurium erythreal); екстракт кореня любистку лікарського (Levisticum officinale); екстракт листя розмарину лікарського (Rosmarinus officinalis).

**Функціональні властивості** дієтичної добавки Ренохелс обумовлені фізіологічною активністю біологічно активних речовин, що входять до складу її активних інгредієнтів.

**Екстракт трави золототисячника звичайного.**

Екстракт трави золототисячника звичайного містить такі біологічно активні речовини: гексазаміщення ксантони; монотерпенові глікозиди: генціопікрін, генціопікрозід, сверціамарін; ефірні масла; флавоноїди: лютеолн, апігенін, скутеляреін; фенолокислоти (р-кумарова, гідроксіфенілоцтова, ферулова, протокатехова) кумарин; жирні кислоти нікотинамід та інші. Виявляє антибактеріальні та діуретичні властивості, сприяє виведенню сечових каменів.

**Екстракт кореня любистку лікарського.**

Екстракт кореня любистку лікарського містить ефірну олію. Головні складові масла - фталіди, серед яких ідентифікован лігустілід, 3-бутілфталід, 3-бутіліденфталід (лактон любистку), седанолід, лактон седановой кислоти. Серед інших складових - α- і β-пінен, α- і β-феландрен, α-терпінеол, ефіри оцтової і валерианової кислот і вільна оцтова, ізовалеріанова, масляна і бензойна кислоти. Певне фізіологічне значення в сукупному фармакологічному ефекті мають кумарини (вільний кумарин, умбеліферон) і фурокумаріни (псорален, бергаптен), лецитин, яблучна і ангелікова кислоти, дубильні речовини, макро- і мікроелементи: CA, Fe, Cu, Mn, Zn, Co, Ni, Cr, Ba, Se, Sr, Ti, Rb, Mo, Pb, Zr, Cd, V, As, Sn, Ag, Bi, Cs, Hg, Sb, Sc, а також крохмаль, камедь, смоли.

**Екстракт листя розмарину лікарського.**

Розмарин лікарський - офіцинальна рослина в багатьох країнах Європи. Трава розмарину лікарського включена до складу Європейської Фармакопеї. Трава містить ефірну олію, до складу якої входять борнілацетат, пінен, терпінеол, камфора, камфен, борнеол; ароматичні кислоти: розмаринова, хлорогенова і кавова; дітерпенові гіркоти: карнозол, карнозолова кислота, розмарідіфенол, розманол; тритерпенові кислоти: олеанолова і урсолова; фланоіди: апигенін, лютеолін, діосмін, діосметін, генкванін, гіспідулін, непетін, непітрін. Біологічно-активні речовини, що входять до складу розмарину лікарського усувають спазми гладких м'язів сечовивідних шляхів та периферичних кровоносних судин.

**Рекомендації щодо застосування:** за рекомендацією лікаря в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело біологічно-активних речовин (гексозаміщені ксантони, монотерпенові глікозиди, флаваноїди, фенолокислоти, ефірні олії, фталіди, дубильні речовини), з метою нормалізації функціонального стану нирок при сечокам'яній хворобі, профілактики утворення сечових каменів (у тому числі й після їх вилучення) в сечовивідних шляхах.

**Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим та дітям віком від 12 років і старше по 1 таблетці 3 рази на добу під час прийому їжі не розжовуючи, запивати склянкою (200 мл) питної води.

**Тривалість застосування** визначає лікар індивідуально. В середньому курс застосування складає 30 днів. За необхідності курс застосування за рекомендацією лікаря повторюють. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. 90 таблеток в упаковці дозволяє пацієнту дотриматись рекомендованого лікарем курсу терапії 1 місяць. Дозування діючих речовин по 36 мг, на відміну від інших засобів що містять по 18 мг. Це дозволяє застосовувати засіб по 1 таблетці тричі на добу, а не по 2 таблетки тричі, як у інших.

**Особливості застосування:** регулярне щоденне споживання є особливо важливим для профілактики утворення сечових каменів. Необхідно вживати достатню кількість рідини (близько 2 літрів на добу). Рекомендовано застосовувати повноцінний і збалансований раціон харчування, обмежувати тваринні жири, цукор, солодощі та алкоголь.

**Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування.

**Протипоказання:** підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність і період лактації, підвищена кислотність шлункового соку, виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки, гломерулонефрит і пієлонефрит в стадії загострення, набряки внаслідок серцевої недостатності або порушень функції нирок.

**Форма випуску:** таблетки масою 500 мг. №90 у полімерному контейнері, упакованому у картонну коробку.

**Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище $25^0$С в сухому, захищеному від прямих сонячних променів і недоступному для дітей місці.

## ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Ренохелс** - комплекс біологічно активних речовин, що входять до складу активних інгредієнтів і проявляють протизапальні, сечогінні та вазоділятаційні властивості; сприяють усуненню спазму сечовивідних шляхів, до дозволяє використовувати вказаний засіб в комплексному лікуванні запальних захворювань сечовивідних шляхів, в тому числі пієлонефритів та циститів. Крім того цей фітозасіб здатен посилюєвати виділення солей сечової кислоти і змінювати кислотність сечі, внаслідок чого сприяє нормалізації функціонального стану нирок при сечокам'яній хворобі, попереджує утворення та збільшення наявних у сечовивідних шляхах конкрементів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ


1. Тиктинский О.Л., Александров В.П. (2000) Мочекаменная болезнь. СПб. Питер.320с.
2. EUA, The Recommendation. 2019 Edition.
3. Крикун А.С. (2009) Почечнокаменая болезнь. Докаменный и каменный нефролитиаз. 499с.
4. Turk C. et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol. 2016. 69: 468.
5. Turk C. et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol. 2015. 67:750.
6. Keoghane S. et al. The natural history of untreated renal tract calculi. BJU Int, 2010. 105: 1627.
7. Зузук Ф. Мінералогія уролітів. (2002) Поширення сечокам’яної хвороби серед населення світу // Луцьк: “Вежа”. Т.1. 180с.
8. Спиридоненко В.В. Порушення гомеостазу і функціональний стан єдиної нирки, ураженої сечокам’яною хворобою. Урологія. 2004. №2. С. 12-15.

9. Сайдакова Н.О., Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основні показники уролог. допомоги в Україні за 2012-2013 роки: відомче видання / ДУ «Інститут урології НАМУ», Центр мед. стат. К.: Поліум, 2014. 199с.
10. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, et al. (2003) Distribution of inflammation, premalignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. Eur Urol; 43: 164-175.
11. Kohnen PW, Drach GW. (1979) Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. J Urol; 121: 755-760.
12. Kramer G, Marberger M. (2006) Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? Curr Opin Urol; 16: 25-29.
13. Lee KL, Peehl DM. (2004) Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. J Urol; 172 (5 Pt 1): 1784-1791.
14. Untergasser G, Madersbacher S, Berge P. (2005) Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. Exp Gerontol; 40: 121-128.
15. Djavan B, Eckersberger E, Espinosa G, et al. Complex mechanisms in prostatic inflammatory response. Eur Urol Suppl 2009 року; 8: 872-878.
16. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. (2007) Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? Eur Urol; 51: 1202-1216.
17. Steiner GE, Djavan B, Kramer G et al. (2002) The picture of the prostatic lymphokine network is becoming increasingly complex. Rev Urol; 4: 171-177.
18. Fibbi B, Penna G, Morelli A. et al. (2010) Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. Int J Androl; 33: 475-488.
19. Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD. et al. (2005) The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH. Results from the MTOPS study. J Urol; 173 (Suppl.): Abstract 1277.
20. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, et al. (2003) Distribution of inflammation, premalignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. Eur Urol; 43: 164-175.
21. Bushman W. (2009) Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am; 36: 403-415.
22. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer 2007; 7: 256-269.
23. Penna G, Fibbi B, Maggi M, Adorini L. (2009) Prostate autoimmunity: from experimental models to clinical counterparts. Expert Rev Clin Immunol; 5: 577-586.
24. Penna G, Fibbi B, Amuchastegui S, et al. (2009) Human benign prostatic hyperplasia stromal cells as inducers and targets of chronic immuno-mediated inflammation. J Immunol; 182: 4056-4064.
25. Chen X., Hu C., Peng Y. et al. (2016) Association of diet and lifestyle with chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome and pain severity: a case-control study Prostate Cancer Prostatic Dis. Mar; 19 (1): 92-9.
26. Khandrika L., Kumar B., Koul S., Maroni P., Koul H. (2009) Oxidative stress in prostate cancer Cancer Lett. 2009 Sep 18; 282 (2): 125-36.

27. Tikkanen M.J., Wahala K., Ojala S. et al. (1998) Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance / Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95. P. 3106-3110.
28. Dia V. P, Berhow M. A, Gonzalez De Mejia E. (2008) Bowman-Birk inhibitor and genistein among soy compounds that synergistically inhibit nitric oxide and prostaglandin E2 pathways in lipopolysaccharide-induced macrophages J Agric Food Chem. Dec 24; 56 (24): 11707-17.
29. Khan AQ, Khan R., Rehman MU et al. (2012) Soy isoflavones (daidzein & genistein) inhibit 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) -induced cutaneous inflammation via modulation of COX-2 and NF-κB in Swiss albino mice Toxicology. Dec 16; 302 (2-3): 266-74.
30. Bagnis CI. (2014) Reccurent urinary tracy infection. Rev. Prat, 64 (7) 969-971.
31. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Am J Med. 2002; 113: 5 S-13 S.
32. Mazzuli T. (2002) Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management // J Urol.; 168: 1720–1722.
33. Gales A. C., Jones R. N., Gordon K. A. et al. (2000)Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998) // J Antimicrob Chemother. 2000; 45: 295–303.
34. Ruden H., Gastmeier P., Dascher F. D., Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP) // Infection. 1997; 25: 199–202.
35. Perepanova TS, Khazan PL. (2005) Phytopreparation Canephron® N in the treatment and prophylaxis of urinary tract infections. Vrachebnoye Soslovie.; 5: 44-46.
36. Sinyakova LA, Kosova IV. (2009) Prevention of urinary tract infection recurrences. Urologia.; 2: 22-25.
37. Repina MA, Kolchina VA, Kuzmina-Krutetskaya SR, Stambulova OA, Golubenko NA. (2006) Phytopreparations in the treatment of renal diseases in pregnant women and long-term safety results in born children. J of Obstetrics and Women's Diseases.; 1: 50-56.
38. Ordzhonikidze NV, Yemelyanova AI, Petrova SB. (2009) Complication prevention and treatment in pregnants and puerperants with urinary tract diseases. Obstetrics and Gynaecology.; 6: 41-45.
39. Ivanov DD, Nazarenko VI, Kushnirenko SV, Krot VF, Taran EI. (2005) Phytotherapy of metabolic syndrome / type II diabetes: a potential for phytoneering. Health of the Ukraine.; 17: 46-47.
40. Ceban A. (2012) Efficacy of a fixed combination of Centaurii herba, Levistici radix and Rosmarini folium in urinary lithiasis. Results of an open randomised cohort study. Z Phytother.; 33: 19-23.
41. Naber KG. (2013) Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia Res Rep Urol. Feb 4; 5: 39-46.

42. Dudar IO, Loboda OM, Krot VF, Khimich VI, Kryzhanivska VM, Bryzhachenko TP. (2010) A 12-month comparative study of Canephron® N administration in the treatment of patients with the urinary tract infection. Zdorovie Muzhchiny; 3: 85-90.
43. Chernenko VV, Savchuk VI, Zheltovska NI, Shtilvaser LM. (2003) Peculiarities in correction of urinary pH and hypercristalluria in patients having uratolithiasis by means of phytopreparation Canephron® N. Zdorovie Muzhchiny.; 2: 65-66.
44. Chernenko VV, Shtilvaser LM, Zheltovskaya NI. (2005) Contemporary approaches to pro- and metaphylactics of urolithiasis. Urologiya.; 4: 2-4.
45. Demidko Yu L, Rudenko V I, Grigoryan V A, Enikeev M E. et al. (2019) Clinical value of Canephron N after surgical treatment of urinary stone disease // Urologiia. Jun; (2): 15-20.
46. Haloui M., Louedec L., Michel JB, Lyoussi B. Experimental diuretic effects of Rosmarinus officinalis and Centaurium erythraea // J Ethnopharmacol. 2000 Aug; 71 (3): 465-72.
47. Wawrysiuk S, NaberK, Rechberger T, Miotla P. (2019) Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. Arch Gynecol Obstet Oct; 300 (4): 821-828.
48. Lokshin KL. (2018) Comparative effectivenesss of standard antibiotic therapy and Canephron N asymptomatic bacteriuria in pregnant women // Urologiia. Jul; (3): 54-57.
49. Henderson JT, Webber EM, Bean SI (2019) Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // JAMA Sep 24; 322 (12): 1195-1205.
50. Nagler E.Vt., Williams G, HodsonE M, CraigJC. (2011) Interventions for primary vesicoureteric reflux // Cochrane Database Syst Rev. Jun 15; (6): CD001532.
51. Wawrysiuk S, NaberK, Rechberger T, Miotla P. (2019) Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. Arch Gynecol Obstet Oct; 300 (4): 821-828.
52. Chevallier A. The Encyclopedia of Medicinal Plants Dorling Kindersley. London 1996.
53. Launert. E. Edible and Medicinal Plants. Hamlyn 1981 ISBN 0-600-37216-2.
54. Triska. Dr. Hamlyn Encyclopaedia of Plants. Hamlyn 1975 ISBN 0-600-33545-3.
55. Lust. J. The Herb Book. Bantam books 1983 ISBN 0-553-23827-2.
56. Mills. S. Y. The Dictionary of Modern Herbalism Published by Thorsons, 1988.
57. Stuart. M. (Editor) The Encyclopedia of Herbs and Herbalism Orbis Publishing. London. 1979.
58. Bown. D. Encyclopaedia of Herbs and their Uses. Dorling Kindersley, London. 1995.
59. Whistler. W. Arthur.Tropical Ornamentals; A Guide.Publisher: Timber Press Inc. Oregon.Year: 2000.

60. Sychev DA, Semenov AV, Polyakova IP (2011) A case of hepatic injury suspected to be caused by Canephron N, a Centaurium Hill containing phytotherapeutics. Int J Risk Saf Med. 23(1):5-6.
61. Valentao P, Fernandes E, Carvalho F. (2003) Hydroxyl radical and hypochlorous acid scavenging activity of small centaury (Centaurium erythraea) infusion. A comparative study with green tea (Camellia sinensis). Phytomedicine 10:517–22.
62. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Centaurii herba (Centaury herb). In: ESCOP Monographs. 2nd ed. Stuttgart, Germany, and New York: Thieme-Verlag; 2003:70–3.
63. Mollashahee-Kohkan F, Saravani R, Khalili T, Galavi H, Sargazi S. Levisticum Officinale Extract Triggers Apoptosis and Down-Regulations Expression of ZNF703 Genes in Breast Cell Line Rep Biochem Mol Biol. 2019; 8 (2): 119-125.
64. Amraie E, Pouraboli I, Rajaei Z. (2020) Neuroprotective effects of Neuroprotective effects of Levisticum officinale on LPS-induced spatial learning and memory impairment due to neurotrophic, anti-inflammatory and antioxidant properties. Nutritional function. July 22; 11 (7): 6608-6621.
65. Miran M, Mehdi Feizabadi M, Kazemian H, et al. (2018) The activity of Levisticum officinale W.D.J. Koch essential oil against multidrug-resistant Mycobacterium tuberclosis. Iran J Microbiol .Dec; 10 (6): 394-399.
66. Schinkovitz A, Stavri M, Gibbons S, Bucar F. (2008) Antimycobacterial polyacetylenes from Levisticum officinale. Phytother Res May; 22 (5): 681-4.
67. Mascoloti Spréa R, Fernandes Â, Calhelha R C. et al. (2020) Chemical and bioactive characterization of the aromatic plant Levisticum officinale W.D.J. Koch: a comprehensive study. Food Funct Feb 26; 11 (2): 1292-1303.
68. Miran M, Esfahani HM, Jung JH et al. (2020) Characterization and Antibacterial Activity of Phthalides from the Roots of the Medicinal Herb Levisticum officinale W.D.J. Koch. Iran J Pharm Res. Spring; 19 (2): 182-186.
69. Nematolahi Pouya, Mehrabani Mitra, Karami-Mohajeri Somayyeh, Dabaghzadeh Fatemeh. (2018) Effects of Rosmarinus officinalis L. on memory performance, anxiety, depression, and sleep quality in university students: A randomized clinical trial. Complement Ther Clin Pract. Feb;30:24-28.
70. Rahbardar Mahboobeh Ghasemzadeh, Hosseinzadeh Hossein (2020) Therapeutic effects of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) and its active constituents on nervous system disorders Iran J Basic Med Sci. Sep;23(9):1100-1112.
71. Farkhondeh Tahereh, Samarghandian Saeed, Pourbagher-Shahri Ali Mohammad (2019) Hypolipidemic effects of Rosmarinus officinalis L. J Cell Physiol. Jan 29.
72. Nakagawa S, Hillebrand Greg G, Nunez G (2020) Rosmarinus officinalis L. (Rosemary) Extracts Containing Carnosic Acid and Carnosol are Potent Quorum Sensing Inhibitors of Staphylococcus aureus Virulence. Antibiotics (Basel) . Mar 31;9(4):149.
73. Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. (2019) Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. J Biomed Sci. May 9;26(1):33.

74. Wark G, Samocha-Bonet D, Ghaly S, Danta M. (2020) The Role of Diet in the Pathogenesis and Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review.Nutrients. Dec 31;13(1):135.
75. Nieto G, Ros G, Castillo J. (2018) Antioxidant and Antimicrobial Properties of Rosemary (Rosmarinus officinalis, L.): A Review. Medicines (Basel) Sep 4;5(3):98.
76. Rašković A, Milanović Ia, Pavlović N, Ćebović T, Vukmirović S, Mikov M. (2014) Antioxidant activity of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) essential oil and its hepatoprotective potential. BMC Complement Altern Med. Jul 7;14:225.
77. Sousa Borges R, Sánchez Ortiz BL, Pereira ACM, Keita H, Tavares Carvalho J C. (2019) Rosmarinus officinalis essential oil: A review of its phytochemistry, anti-inflammatory activity, and mechanisms of action involved. J Ethnopharmacol. Jan 30;229:29-45.
78. Allegra A, Tonacci A, Pioggia G, Musolino C, Gangemi S. (2020) Nutrients. Anticancer Activity of Rosmarinus officinalis L.: Mechanisms of Action and Therapeutic Potentials. Jun 10;12(6):1739.
79. Tian-Qi Bao, Yi Li, Cheng Qu, Zu-Guo Zheng, Hua Yang, Ping Li. (2020) Antidiabetic Effects and Mechanisms of Rosemary (Rosmarinus officinalis L.) and its Phenolic Components Am J Chin Med;48(6):1353-1368.
80. https://moz.gov.ua/uploads/0/409-bezkoshtovna_medytsyna.pdf