

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РУДЧЕНКО

Николай Валерьевич

**ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ
ХРОНИЧЕСКОГО ВЕНОЗНОГО ПОЛНОКРОВИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

3.1.13 – урология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Цуканов Антон Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Мозговой Сергей Игоревич

доктор медицинских наук, профессор

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Современный взгляд на проблему хронического простатита и его место в структуре общей урологической заболеваемости.....	14
1.2 Современные взгляды на этиологию и патогенез хронического абактериального простатита.....	16
1.3 Состояние проблемы диагностики и лечения хронических заболеваний вен.....	19
1.4 Роль венозного полнокровия в развитии хронического воспаления....	21
1.5 Склероз предстательной железы, как исход хронического воспаления	23
1.6 Известные модели создания стойкого расширения вен малого таза	25
1.7 Современные подходы к лечению пациентов с хроническим абактериальным простатитом	27
1.8 Патогенетическое обоснование применения венотонизирующих и антиоксидантных лекарственных средств в лечении хронического абактериального простатита.....	30
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Животные.....	34
2.1.1 Содержание животных	35
2.2 Реактивы и приборы, используемые в исследовании	36
2.3 Вещества, используемые в исследовании	37
2.4 Дизайн исследования.....	40
2.5 Первый этап. Моделирование хронического венозного полнокровия малого таза в эксперименте	41

2.6 Второй этап. Оценка влияния хронического венозного полнокровия на предстательную железу	43
2.7 Третий этап. Оценка органопротективных свойств венотоника, антиоксиданта и их комбинации на предстательную железу на фоне хронического венозного полнокровия	45
Глава 3 МОДЕЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕНОЗНОГО ПОЛНОКРОВИЯ МАЛОГО ТАЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	47
3.1 Оригинальный метод создания хронического венозного полнокровия малого таза в эксперименте	47
3.2 Сравнительная характеристика результатов флебографии у животных с предложенной моделью, с изолированным пересечением <i>v.sacralis mediana</i> и у здоровых животных	49
3.3 Сравнительная характеристика результатов ультразвукового исследования вен малого таза у животных с предложенной моделью, с изолированным пересечением <i>v.sacralis mediana</i> и у здоровых животных	53
Глава 4 ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕНОЗНОГО ПОЛНОКРОВИЯ НА СТРУКТУРУ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	58
4.1 Морфологическая оценка структуры предстательной железы на фоне хронического венозного полнокровия малого таза в эксперименте	58
4.1.1 Нормальная морфологическая картина предстательной железы	58
4.1.2 Оценка морфологического строения предстательной железы через 30 дней эксперимента.....	59
4.1.3 Оценка морфологического строения предстательной железы через 90 дней эксперимента.....	62
4.1.4 Оценка морфологического строения предстательной железы через 180 дней эксперимента.....	63

4.2 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы на фоне хронического венозного полнокровия малого таза в эксперименте	65
4.2.1 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы, 30 дней	65
4.2.2 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы, 90 дней	69
4.2.3 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы, 180 дней	71
4.3 Химический анализ образцов предстательной железы с определением концентрации гидроксипролина	73
4.3.1 Результаты химического анализа образцов предстательной железы к 1 месяцу исследования	73
 Глава 5 ОЦЕНКА ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ВЕНОТОНИКА, АНТИОКСИДАНТА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ПРЕДСТАТЕЛЬНУЮ ЖЕЛЕЗУ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕНОЗНОГО ПОЛНОКРОВИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	78
5.1 Морфологическая оценка структуры предстательной железы на фоне фармакологических воздействий ресвератрола, диосмина и их комбинации.....	78
5.1.1 Морфологическая характеристика предстательной железы животных, 30 дней	78
5.1.2 Морфологическая характеристика предстательной железы животных, 90 дней	80
5.1.3 Морфологическая характеристика предстательной железы животных, 180 дней	82
5.2 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы на фоне фармакологических воздействий ресвератрола, диосмина и их комбинации.....	84

5.2.1 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы, 30 дней	84
5.2.2 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы, 90 дней	86
5.2.3 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы, 180 дней	88
5.3 Химический анализ образцов предстательной железы с определением концентрации гирдоксипролина	89
5.3.1 Результаты химического анализа образцов предстательной железы к 1 месяцу исследования.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ	122
Приложение А (справочное). Патент № 2612832.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Категория больных с диагнозом хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) является одной из проблемных категорий больных (Аляев Ю.Г., 2015; Grinbegr K. et al., 2020).

Изменение образа жизни современного мужчины неизменно приводит к развитию заболеваний, к числу которых относится ХП. Распространенность ХП/СХТБ среди взрослых мужчин достигает от 2% до 10% (Кульчавеня Е.В. и соавт., 2015). У таких больных снижается качество жизни в связи с персистирующими симптомами заболевания, вторичными психологическими изменениями (Schaeffer A.J. et al., 2015).

Многоликость клинических проявлений данного заболевания ставит перед докторами сложную задачу в выявлении и лечении пациентов с ХП (Локшин К.Л., 2017). Тенденцией последнего десятилетия является мультидисциплинарный подход к проблеме хронического абактериального воспаления в предстательной железе (ПЖ). Итогом, которого стало возникновение новых классификационных единиц и, как следствие, подходов к лечению (Shoskes D.A. et al., 2010).

Несмотря на широкую распространенность и пристальное внимание всего урологического сообщества к данной проблеме, остается нерешенным вопрос об этиологии и патогенезе ХП/СХТБ (Smith C.P., 2016).

К настоящему времени сформулировано много гипотез мультифакторного этиопатогенеза ХП/СХТБ, основанных на возможных скрытых, недиагностируемых инфекциях, рефлюксе мочи в предстательную железу с развитием асептического воспаления (Nickel J.C., 2011; Lee G., 2015; Magri V. et al., 2019;).

Особое внимание относительно развития ХП отводится сосудистому компоненту (Белоусов И.И., 2014). Нарушение артериального кровотока

в мышцах-леваторах малого таза, изменение перфузии предстательной железы – все это может приводить к развитию изменений в структуре предстательной железы присущих ХП/СХТБ (Коган М.И. и соавт., 2011; Захарова М.П., 2012). Однако в данных исследованиях малое значение придается нарушению венозного оттока от органов малого таза.

Другой проблемой современного человека, ввиду отсутствия должного объема физической активности, изменённых пищевых привычек, являются хронические заболевания вен (ХЗВ) (Berti-Hearn L. et al., 2019). Распространенность патологии венозного аппарата с каждым годом растет. Особое место в структуре заболеваемости ХЗВ имеет хроническое расширение вен области малого таза (Dabbs E.V. et al., 2018). Более изучена данная проблема у женского населения, ввиду разработанности диагностических критериев, нацеленности клиницистов на выявление патологии венозного аппарата малого таза (Pietrzycka A. et al., 2015; Grinmegr K. et al., 2020). В мужской популяции проблема варикоза малого таза недостаточно изучена (Dabbs E.V. et al., 2018). Варикозное расширение вен, вызывающее воспаление само по себе, также поддерживает порочный круг, возникающий в очаге хронического воспаления (Saribal D. et al., 2018).

Известно, что исходом хронического воспаления является склероз, исключением не будет и предстательная железа (Ruiz F. et al., 2019). Склероз – это типовой патологический процесс, приводящий к потере функциональности органа, в данном случае предстательной железы (Ma J. et al., 2012). Доказано, что развитие фиброзной ткани связано с повышенным уровнем свободных радикалов (Eid K.J., 2017). Накопление продуктов перекисного окисления также наблюдается при варикозном расширении вен, в частности малого таза (Horecka A. et al., 2018).

Сложность этиологических факторов и патогенетических механизмов ХП приводит к трудности постановки диагноза и назначения лечения с должным эффектом (Тюзиков И.А. и др., 2015; Pontari M. et al. 2013). Известные схемы лечения не обладают должной эффективностью, что может говорить о недостаточной изученности проблемы (Zaidi N. et al., 2018). Стоит отметить, что

изучение новых лекарственных воздействий возможно только при наличии воспроизводимых моделей определенной патологии.

Такие факты как: высокая распространённость ХП/СХТБ, наряду с отсутствием ясного понимания этиопатогенитических механизмов развития данного заболевания, недостаточная изученность проблемы хронического расширение вен области малого таза у мужчин, необходимость поиска новых патогенетически обоснованных терапевтических воздействий на структуру предстательной железы, стали причиной выполнения данного исследования.

Цель исследования

Разработать методику профилактики склероза предстательной железы на фоне хронического венозного полнокровия с использованием диосмина и ресвератрола в эксперименте.

Задачи исследования

1. Создать модель хронического венозного полнокровия малого таза.
2. Изучить влияние хронического венозного полнокровия малого таза на структуру предстательной железы.
3. Изучить эффективность профилактики склероза предстательной железы венотоником, антиоксидантом, комбинацией антиоксиданта и венотоника и дать сравнительную оценку различных фармакологических воздействий на склерогенез простаты в хроническом эксперименте.

Научная новизна исследования

Впервые разработана оригинальная модель хронического венозного полнокровия. Методика заключалась в перевязке и пересечении срединной сакральной вены у лабораторных животных. После операции в течение 30 суток, начиная за сутки до операции, все животные получали внутримышечные инъекции

раствора прогестерона 1% 0,2 мл. Получен патент на изобретение – Способ создания стойкого венозного полнокровия в малом тазу у лабораторных животных. Патент РФ № 2612832, 13.03.2017 (приложение А).

Установлено, что стойкое расширение вен малого таза отрицательно влияет на структуру предстательной железы. Такое влияние проявляется в разрастании фиброзной ткани в простате, что подтверждено морфологическими и химико-аналитическими показателями. Увеличение доли соединительной ткани у животных с венозным полнокровием малого таза составило 86,9%, уменьшение железистой ткани 48,8%, концентрация гидроксипролина увеличилась в 3 раза ($p < 0,01$) относительно здоровых животных на 180 сутки эксперимента.

Разработана методика сохранения функционирующей ткани предстательной железы на фоне стойкого расширения вен малого таза. Выявлено, что комбинация ресвератрола+диосмина в течение 180 дней имеет максимально выраженный протективный эффект, который выражался в меньшей доле фиброзных волокон в предстательной железе на 83,4% ($p < 0,01$) относительно животных с искусственно вызванным венозным полнокровием малого таза.

В ходе изучения органопротекции предстательной железы различными фармакологическими группами было выявлено, что комбинация ресвератрол+диосмин имеют максимально выраженный протективный эффект, который выражался в меньшей доле фиброзных волокон в предстательной железе относительно интактных животных.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Представлены данные о воздействии венозной гиперемии на структуру предстательной железы. Выявлено возникновение склероза предстательной железы на фоне венозного полнокровия малого таза. Полученные результаты являются еще одним механизмом формирования ХП/СХТБ.

Впервые созданная модель хронического венозного полнокровия малого таза воспроизводима и может служить для изучения его воздействия на все органы,

находящиеся в данной анатомической области и их функцию. Доказано, что хроническая венозная гиперемия малого таза приводит к развитию асептического воспаления в предстательной железе, исходом которого является выраженный склероз простаты, как морфологический эквивалент ХП/СХТБ.

Представлены новые данные об эффективности комбинации ресвератрола и диосмина в протекции структуры предстательной железы на фоне хронического венозного полнокровия малого таза, это связано с антиоксидантными свойствами ресвератрола и венотонизирующим действием диосмина.

Комбинация ресвератрола и диосмина в стандартных терапевтических дозировках может быть применена у пациентов с симптомами ХП/СХТБ и доказанным стойким расширением вен малого таза.

Положения, выносимые на защиту

1. У лабораторных животных (кролик) после пересечения *v.sacralis mediana* и дополнительного ежедневного введения в течение месяца гормона Прогестерон 1%-1мл возникает стойкое венозное полнокровие: достоверное увеличение диаметра вен на 63,4% с момента перевязки и окончания эксперимента ($p < 0,05$). Увеличенный диаметр вен, возникший с 30 суток эксперимента, сохранился к 180 суткам и составлял 3,8-3,93 мм ($p < 0,05$). Такого эффекта не было зарегистрировано у животных, которым изолированно пересекли срединную сакральную вену. В данной группе животных, к 180 суткам эксперимента размер вен сопоставим с исходными значениями, уменьшение диаметра отмечено в динамике 1,5-3,9-2,7-1,77 мм ($p < 0,05$).
2. У лабораторных животных с искусственно созданным хроническим венозным полнокровием малого таза при проведении морфометрии выявлена достоверно бóльшая доля площади фиброзных волокон в простате относительно здоровых животных. Также прослеживается положительная связь между выраженностью фиброза в предстательной железе, выявленных светооптическим и морфометрическим методом и уровнем гидроксипролина в ткани

предстательной железы, что позволяет сделать вывод о негативном воздействии персистирующего венозного полнокровия малого таза на гистоархитектонику предстательной железы.

3. На фоне персистирующего расширения вен малого таза у лабораторных животных комбинированная простатопротективная терапия диосмином+ресвератролом достоверно более эффективна, чем монотерапия антиоксидантом или венотоником.

Внедрение результатов в практику

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры урологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при проведении занятий со студентами 6-го курса лечебного факультета, клинических ординаторов, слушателей циклов непрерывного медицинского образования для врачей-урологов и смежных специальностей.

Результаты исследования внедрены в практическую работу амбулаторно-поликлинического звена ЛПУ г. Омска и урологической клиники ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования определена достаточным числом наблюдений (108 лабораторных животных), длительностью проведенного эксперимента (180 дней), современными лабораторными и инструментальными методами исследования и способами статистической обработки полученных данных.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на V Конгрессе урологов Сибири с международным участием (Красноярск, май 2016 г.); XVI Конгрессе Российского общества урологов и Российско-Китайском форуме по урологии (Уфа, ноябрь 2016 г.); Европейский конгресс по андрологии (Будапешт,

октябрь 2018 г.); заседания Омского отделения Российского общества урологов (Омск, январь 2018 г., май 2019 г.); XV Конгресс «Мужское здоровье» с международным участием (Сочи, 2019 г.); IX Конгрессе урологов Сибири с международным участием (Новосибирск, 2021 г.); XXI Конгресс Российского общества урологов (онлайн формат, Санкт-Петербург, 2021 г.); Мировой урологический конгресс (онлайн формат, 2021 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.13 – урология «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических заболеваний».

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ российских рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Количество и качество печатных работ соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335 и от 02.08.2016 № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

Автором лично составлены план и дизайн исследования. Проанализировал отечественную и зарубежную литературу. Самостоятельно проведены оперативные пособия на лабораторных животных, уход, вывод из эксперимента.

Автором проведена статистическая обработка с интерпретацией полученных данных, сформулированы выводы и даны практические рекомендации. В совместных публикациях с соавторами, доля автора составляет 75-90%.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами, 24 рисунками, включает в себя введение, обзор литературы, 4 главы собственных клинических исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический список включает 168 литературный источник, из них – 44 отечественных и 124 зарубежных источников.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современный взгляд на проблему хронического простатита и его место в структуре общей урологической заболеваемости

Хронический простатит (ХП) – полиэтиологическое хроническое воспалительное заболевание предстательной железы, которое характеризуется наличием или отсутствием инфекционного агента [2].

Исследование эпидемиологии ХП является неоднозначной задачей ввиду множества субъективных и объективных факторов, влияющих на выявление и качественную регистрацию заболевания. Однако большинство исследователей указывают, что хронический простатит – это наиболее распространенная урологическая патология среди мужского населения [11, 39, 41].

Частота встречаемости ХП в мире в популяции находится в пределах от 2,2% до 12,8%, причем авторы отмечают постоянное увеличение распространенности [89, 126, 127]. Российские исследователи указывают на заболеваемость от 8,0% до 35,0% у мужчин репродуктивного возраста [2, 19, 29]. При этом 80-90% случаев заболевания обусловлено хроническим абактериальным простатитом [126]. ХП в основном встречается у пациентов репродуктивного возраста от 20 до 45 лет. Также течение ХП связано с риском развития заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, достаточно частыми осложнениями ХП также являются эректильная дисфункция, бесплодие и как следствие нарушение психоэмоционального статуса [12, 30, 34, 74, 81, 84, 100, 150, 162, 168].

Ключевым моментом в изучении ХП явилась классификация, принятая Национальным Институтом Здоровья США (National Institutes of Health) в 1999 г. [96]. Данная классификация позволила более детально подойти к изучению всех форм воспаления предстательной железы путем их объединения. Среди всех форм

простатита наиболее распространенным является хронический простатит без инфекционного агента (ХП/СХТБ), который встречается в 75,0-90,0% случаев [10, 117, 146].

Точность диагностики и правильность постановки диагноза основывается на полном и глубоком обследовании пациента. По данным авторов к факторам риска ХП/СХТБ можно отнести малоподвижный образ жизни, курение, ночную работу, употребление алкоголя, острой пищи, потребление малого количества жидкости и большой интервал между мочеиспусканиями, прерванный половой акт [33, 38, 53, 117].

ХП/СХТБ характеризуется отсутствием инфекционных агентов, при их диагностике общепринятыми методами. При этом основным критерием в постановке диагноза ХП/СХТБ категории III А является выявление воспалительных клеток, в секрете ПЖ, третьей порции мочи, постмассажной моче (проба «Meares – Stamey» / четырёх-стаканная проба мочи), эякуляте [2, 96, 106]. Напротив ХП/СХТБ категории III В характеризуется нормальными показателями лейкоцитов в указанных биологических жидкостях [120, 160].

Говоря о терминологии, в последнее время чаще используется понятие синдром хронической тазовой боли (СХТБ), что приравнивается к ХП/СХТБ категории III В. Диагностика ХП/СХТБ категории III В основывается на клинической картине [146]. К клиническим проявлениям СХТБ относится периодическая или постоянная боль в области малого таза, промежности, крестца, прямой кишки, полового члена, поясницы на протяжении не менее 3 месяцев за последние 6 месяцев, симптомы нижних мочевых путей [120]. Также данный синдром может сопровождаться эректильной дисфункцией, нарушением репродуктивной функции [30, 43, 67, 74, 84, 87, 100, 150, 154].

Однако широко распространенная классификация NIH-NIDDK не отражает полную клиническую картину ХП/СХТБ и в последние годы часто критикуется. На сегодняшний день существует более современная классификация, основанная на фенотипировании клинических проявлений ХП/СХТБ – UPOINT, которая пока не вошла в широкий обиход [106, 143].

Использование классификации UPOINT позволяет выделить клинический фенотип заболевания (Urinary – мочевого, Psychosocial – психосоциальный, Organ-centric – органо-центрический, Infection – инфекционный, Neurologic – нейрогенный, Tenderness – болевой). Данный мультифокальный подход позволяет проводить прицельную терапию, в соответствии с патогенезом конкретного домена, что приводит к значительному улучшению состояния пациентов [53, 106].

С целью объективизировать жалобы используют различные опросники и шкалы, часто используется шкала симптомов хронического простатита NIH-CPSI. Также часто применяется система суммарной оценки симптомов хронического простатита IPSS-QL [72].

Мозаичность клинических проявлений затрудняет постановку диагноза и приведение дифференциального диагноза при хроническом простатите. Длительное течение заболевания приводит к значительному снижению качества жизни пациентов и их социальной дезадаптации [107].

1.2 Современные взгляды на этиологию и патогенез хронического абактериального простатита

Несмотря на высокую распространенность ХП/СХТБ нет однозначного понимания всех этиологических факторов и патогенетических механизмов развития данного заболевания [9, 18, 36, 45, 88, 107, 125].

Отсутствие единого мнения относительно этиологического фактора ХП/СХТБ позволяет считать данное заболевание многофакторным. Публикации последних лет показывают приверженность к мультидисциплинарному подходу в диагностике и лечении ХП/СХТБ [3, 4, 36, 147, 156].

Таким образом, остается актуальной задача дальнейшего изучения каждого из этиопатогенетических факторов, потенциально приводящих к данному заболеванию [93].

Анатомия малого таза, в частности, сосудистое русло, играет важную роль в развитии ХП/СХТБ. Артериолы предстательной железы заканчиваются в интрапростатических трабекулах, таким образом повышение интрацинарного давления приводит к сдавлению этих артериол и усилению ишемизации органа [42]. Наряду с этим сдавленные сосуды не обеспечивают достаточной перфузии, обуславливающее невысокую биодоступность лекарственных средств.

В тоже время исследователи выделяют влияние нейромышечных дисфункций в развитии ХП/СХТБ. Так, у пациентов с клиническими проявлениями хронического абактериального простатита выявляются патологическое разобщение в работе мышц тазового дна и системы отвечающей за проведение нервного импульса. Исследования показали, что у лиц, страдающих ХП/СХТБ, имеются доказанные нарушения процессов денервации-реиннервации, возникает периферическая нейропатия и пудендальная аксоналгия. Стоит отметить, что у данных пациентов нет выраженных клинических проявлений нарушения работы нервной системы [37, 113, 120, 156].

Одной из возможных причин ХП/СХТБ можно считать нарушение работы мочевого пузыря, возникающее на фоне инфекций, оперативных вмешательств, травм. Дисфункция мочевого пузыря приводит к спазмированию наружного мышечного кольца уретры, что приводит к увеличению давления внутри уретры, возникновению турбулентных поток мочи и рефлюксу в простату при мочеиспускании [56]. Особое расположение выводных протоков предстательной железы, открывающихся в простатический отдел уретры под углом 90 градусов, дополнительно способствует возникновению рефлюкса. Моча с кислой реакцией среды, попадая в предстательную железу, может вызывать асептическое воспаление. В свою очередь провоспалительные вещества вызывают увеличение количества нервных окончаний, отвечающих за сознательное восприятие боли [147].

В последние время ввиду нерешенности описываемых вопросов взор многих исследователей обращен именно на сосудистый компонент в развитии ХП/СХТБ [6]. Учитывая упомянутые выше анатомические особенности, нарушение

микроциркуляции в предстательной железе приводит к активации процессов ответственных за воспаление. Авторы указывают, что нарушенная гемодинамика в области малого таза является одной из главных причин в развитии ХП/СХТБ. Дисфункция кровеносного русла приводит к возникновению асептического воспаления и его хронического течения [6, 23, 42, 95].

В большей мере на сегодняшний день изучена роль нарушений со стороны артериального русла. Так М.П. Захарова [13] отмечает роль нарушения гемодинамики леваторов малого таза в развитии ХП/СХТБ. В данном исследовании показано, что увеличение показателей пиковой систолической скорости, индекса резистентности в артериях предстательной железы и в артериях леваторов может свидетельствовать о причинах абактериального простатита в виде нарушения артериального кровотока в сосудах, питающих мышцы диафрагмы малого таза и предстательную железу.

А.И. Неймарк и др. [23] в своем исследовании показал особенность течения ХП/СХТБ у мужчин, работающих на химическом производстве. В исследовании приняло участие 42 работника, которым было выполнено стандартно обследование. В ходе ультразвукового исследования простаты особое внимание уделяли изучению артериального кровотока (пиковая скорость кровотока, индекс резистентности артерий). По результатам проведенного исследования авторы сделали вывод, что снижение скорости кровотока и повышение резистентности артерий может приводить к развитию выраженного склеротического процесса.

М.И. Коган и соавт. выявили связь между клиническими проявлениями ХП/СХТБ и нарушенным артериальным кровоснабжением в ПЖ [132]. Уменьшение скорости потока артериальной крови связано с более тяжелым течением болезни [4].

Исходя из результатов данных публикаций, у пациентов с невоспалительной форме ХП/СХТБ выявляются более выраженные нарушения интрапростатического артериального кровотока. Изменяются следующие показатели: снижаются пиковые показатели артериального кровотока, увеличивается индекс резистентности с формированием кровотока, характеризующегося высокой резистентностью. Наряду

с этим у данной категории пациентов чаще регистрируется эректильная дисфункция (ЭД). Авторы связывают этот факт с нарушением артериального кровотока в области малого таза.

И. Белоусовым [4] в своем исследовании констатирует факт, что в большинстве случаев пациенты с ХП/СХТБ имеют нарушение притока артериальной крови к предстательной.

Длительная, некомпенсируемая дисфункция артериального аппарата малого таза, приводит к уменьшению ее основных функций (эвакуаторной, инкреторной, секреторной) [152].

Указанные данные свидетельствуют о глубокой изученности проблемы нарушения артериального кровотока в предстательной железе. Однако роль венозной конгестии авторами не затрагивается.

1.3 Состояние проблемы диагностики и лечения хронических заболеваний вен

Говоря о нарушении работы венозного аппарата в первую очередь, затрагивается проблема варикозного расширения вен [166].

Хронические заболевания вен (ХЗВ), в том числе хроническое варикозное расширение вен, широко распространены в мире [129].

Проводя параллели со сложностью учета заболеваемости ХП/СХТБ, можно сказать, что исследователи также сталкиваются с определёнными проблемами: общая оценка распространённости без выделения определенных нозологий, многие исследования опубликованы до внедрения общепринятой классификации [159].

Одной из крупнейших работ, посвященных изучению эпидемиологии заболевания вен, является исследование программы Vein Consult, в котором была использована классификация CEAP. В данное крупномасштабное исследование включило в себя 91 545 человек из более чем 20 стран [159].

Частота хронических заболеваний вен в России была отражена в небольшом количестве исследований [15, 22, 28]. Изучению распространенности дисфункции венозного аппарата в популяции посвящено только одно из них. Так при обследовании 703 человек, старше 18 лет, симптомокомплекс, характерный для ХЗВ, регистрировали в подавляющем большинстве случаев [121].

Варикозное расширения вен таза было впервые описано Richet в 1857 году, а термин «синдром тазового венозного полнокровия» был предложен Taylor в 1949 году [112].

В большей мере данный вопрос изучен у женщин. Синдром тазовой конгестии определяется как хроническая тазовая боль в течение более 6 месяцев в сочетании с варикозным расширением вен промежности или вульвы, возникающая в результате рефлюкса или обструкции гонадных, ягодичных или околоматочных вен [131]. Около 16-31% случаев хронической тазовой боли вызваны данным синдромом, который преимущественно диагностируется в течение третьего и четвертого десятилетий жизни [110].

Считается, что у мужчин стойкое расширение вен малого таза проявляется симптомами схожими с клиническими проявлениям ХП/СХТБ. Terasaki et al. выявил вовлечение внутритазового венозного застоя в патогенез простатодинии [101].

Katoі сообщил о клинической пользе трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) как метод выбора в диагностике внутритазового венозного застоя [94].

К факторам риска развития ХЗВ, в частности хронического венозного полнокровия малого таза относят женский пол, избыточную массу тела, возраст. У женщин имеются исключительно гендерные факторы риска, связанные с беременностью, менопаузой, приемом гормональных препаратов [60, 70, 121, 149]. В приведенном ранее исследовании эпидемиологии было показано, что среди пациентов с ХЗВ женщины (68,4%) преобладали над мужчинами (31,6%) [159].

Такое значимое различие заболеваемости, прежде всего, связано с трудностью диагностики и правильностью оценки клинической картины

заболеваний вен у мужчин [112]. Особенно это касается длительно текущего расширения вен малого таза, потому как именно эта нозологическая форма ХЗВ может прятаться под маской хронического простатита, двустороннего рецидивирующего варикоцеле, торпидной к лечению веноокклюзивной эректильной дисфункции, наружного или внутреннего геморроя, варикозного расширения вен нижних конечностей и различных вариантов сочетания этих нозологических форм [14, 71, 75, 103].

Клинико-диагностическая недооценка истинного состояния этих больных, отсутствие возможностей системного взгляда на причины заболевания могут привести к сложностям медицинской курабельности, раннему рецидивированию заболевания и снижению качества жизни [112].

1.4 Роль венозного полнокровия в развитии хронического воспаления

Воспаление – реакция организма, сформированная эволюционно в ответ на повреждающий фактор, которой характерны альтерация, нарушение микроциркуляции и пролиферация. Все эти процессы направлены на отграничение, уничтожение и элиминацию альтерирующего агента, с последующим восстановлением разрушенных тканей. Воспаление часто встречающийся типовой патологический процесс [47, 49, 163].

Одним из ведущих факторов в поддержании порочных кругов в очаге воспаления является венозная гиперемия [140].

Хроническое венозное полнокровие, вызывая длительную гипоксию тканей, приводит к усилению нарушений не только сосудистого плана (усиление плазморрагии, отека, кровоизлияний), но и к атрофии и склерозу пораженных органов [130, 148].

В ответ на персистирующую тканевую гипоксию фибробласты начинают вырабатывать большее количество коллагена в базальной мембране эндотелия, что замыкает порочный круг при хроническом венозном полнокровии [98, 141].

В работах многих авторов отмечено, что само собой хроническое венозное полнокровие ведет к активации провоспалительных клеток, которые в свою очередь запускают каскад реакций, приводящих к развитию и поддержанию очага хронического воспаления [54, 79, 119].

Неадекватный отток венозной крови приводит к накоплению продуктов обмена в тканях, наиболее активными в отношении повреждения клеток и поддержания воспаления являются свободные радикалы кислорода [128].

Наиболее активны в организме гидроксильный радикал и супероксидный анион-радикал, имея на внешней орбите свободные электроны, данные соединения обладают выраженной реактивностью. Повреждая другие молекулы, свободные радикалы обладают преимущественно разрушающим потенциалом, поддерживая очаг воспаления, играют определяющую роль в его патогенезе [108, 109].

Данные общие патологические процессы применимы и для предстательной железы. Нарушение венозного оттока приводит к активации процессов, ответственных за воспаление. Возникновение «порочного круга» обусловлено нарушением микроциркуляции, которая сопровождается стазом в венулах, повышенной агрегацией тромбоцитов. Нарушенный отток крови приводит к активации процессов перекисного окисления липидов и белков, последующее накопление свободных радикалов, приводит к повреждению клеток предстательной железы [52, 55, 78].

Венозное полнокровие и весь каскад нарушений микроциркуляции с активацией окислительных факторов, согласно уже оговоренных принципов общей патологии могут приводить к развитию склероза предстательной железы. Потеря структурности неизменно ведет к потере основных функций органа.

Фиброз простаты как итог хронического венозного полнокровия, приведший к нарушению микроциркуляции и активации перекисных продуктов обмена,

является одним из основополагающих факторов в возникновении заболевания хронический простатит категории 3б/СХТБ [63, 123, 135].

Тем самым подтверждается важность поиска новых методов диагностики и лечения данной патологии.

1.5 Склероз предстательной железы, как исход хронического воспаления

Длительное время исследователи изучают роль фиброза предстательной железы в разрезе его влияния на ее функцию, клинические проявления ХП/СХТБ. Фиброз, как типовой процесс, является итогом хронического воспаления во многих органах. Склероз – это результат воздействия провоспалительных факторов, нарастающей ишемии, оксидативного стресса [161].

Изучена роль влияния хронического воспаления в возникновении симптомокомплекса, присущего ХП/СХТБ [139, 151, 165]. Имеется мнение о роли уменьшения эластичности ткани предстательной железы, ввиду повышенного образования соединительнотканых волокон как исхода хронического воспаления [119, 124, 138].

Основным белком соединительной ткани и внеклеточного матрикса является коллаген, который играет ведущую роль в формировании «тканевого скелета». Именно фибриллы коллагена обеспечивают прочность и растяжимость тканей, восстановление их после повреждения [83].

В организме постоянно происходит синтез и разрушение молекул коллагена. Одним из продуктов обмена коллагена является гидроксипролин. Это аминокислота используется как маркер роста соединительной ткани [90, 97].

Избыточное образование фиброзной ткани, ввиду дисбаланса выше оговоренных процессов, нарушает функцию пострадавшего органа. В условиях персистирующего воспаления теряется структурность предстательной железы, со

значительным снижением функциональных показателей: снижение секреторной и эвакуаторной функции [63, 68, 87, 91, 135, 153].

Наряду с патологическими изменениями в самой предстательной железе, длительно существующий очаг хронического воспаления приводит к фиброзу периуретральных тканей. Разрастание соединительной ткани в этой области можно считать одним из основных этиологических факторов в возникновении и развитии симптомов нижних мочевых путей при ХП/СХТБ [115, 164].

Хроническое воспаление предстательной железы также играет определяющую роль в фиброзе кавернозных тел, данный факт был доказан экспериментально и отчасти объясняет развитие эректильной дисфункции у больных ХП/СХТБ [66].

Исследование более 2000 историй болезней пациентов с диагнозом ДГПЖ или рак предстательной железы, показало положительную корреляцию между степенью фиброза и злокачественным перерождением ткани предстательной железы [8].

Таким образом, можно сказать о том, что фиброз простаты является результатом длительно текущего воспаления. Если учитывать факт повышенного провоспалительного фона при венозном полнокровии малого таза, можно высказать предположение о роли сосудистого компонента в развитии склероза простаты, а именно венозного стаза.

На роль сосудистого фактора в склерогенезе предстательной железы обращено внимание в исследовании Р. Thurmond et al. На модели хронической артериальной ишемии малого таза исследователи показали влияние нарушения регионарной гемодинамики на структуру предстательной железы. Результатом данного воздействия явилось разрастание соединительной ткани в междольковых перегородках, также исследователи отражают особое влияние оксидативного стресса на гистоархитектонику простаты, которое проявляется в разрушении клеточных органелл, эпителиальной атрофией, потерей гладкой мускулатуры [152].

В данной работе показана роль изолированного воздействия артериальной ишемии, однако роль хронического нарушения венозного оттока изучена не была. Сложность изучения нарушений работы венозного аппарата заключается в отсутствии должных моделей на лабораторных животных.

1.6 Известные модели создания стойкого расширения вен малого таза

На этапе изучения литературы по проблеме влияния хронического венозного полнокровия на предстательную железу мы столкнулись с проблемой отсутствия подходящей модели хронического венозного полнокровия малого таза. Среди известных моделей, Васильев Ю.В. в экспериментальной работе изучает течение острого простатита на фоне острого венозного полнокровия [5].

Предложенный метод создания венозного полнокровия заключается в перевязке срединной крестцовой вены. Созданная модель острого венозного полнокровия ограничена временем эксперимента – 21 день, в течение этого времени автором отмечаются изменения в предстательной железе характерные для острого воспаления. Причем автор отмечает, что на 21 сутки после изолированной перевязки, отмечается компенсация венозного оттока от органов малого таза и нивелирование изменений в предстательной железе вслед за восстановлением венозного оттока. Эксперимент в данном случае носит острый характер, и невозможно оценить влияние венозного полнокровия на течение и развитие хронического воспаления.

С.Х. Аль-Шукри с соавторами предлагает оригинальный метод создания модели хронического простатита категории 3Б. Предложенный метод заключается в ректальном введении крысам раствора димексида и скипидара. В качестве раздражителя используют смесь на основе 10%-ного раствора димексида в воде и скипидара в объемном соотношении 4:1 в количестве 0,75-1,25 мл. Гистологическое исследование предстательной железы и семенных пузырьков

производили на 28 сутки после введения раствора. Полученные результаты свидетельствуют о возникновении хронического воспаления в предстательной железе. Однако, обращает на себя внимание непродолжительность эксперимента, что не позволяет в полной мере оценить компенсаторные механизмы организма лабораторного животного. Также в данном методе имеет место быть явная повреждающая роль химических соединений, данная методика по факту вызывает химический ожог прямой кишки с последующим каскадом патологических процессов, затрагивающих и предстательную железу в том числе [26].

Группа ученых из Научно-исследовательского института фармакологии Сибирского отделения РАМН предлагает свой метод создания варикозного расширения малого таза и как следствие развитие хронического простатита категории 3б [25].

В предложенном способе поставленная задача достигается путем перевязки нижней полой вены у крыс. Изучив в последующем гистологические срезы предстательной железы, авторы констатируют факт возникновения в ткани хронического воспаления. Однако, исследователи не указывают критерии создания данного венозного полнокровия, ссылаясь только на морфологические изменения. Данные изменения могут быть вызваны не развитием регионарного венозного полнокровия, а тотальной флебогипертензией нижней половины туловища, с неизменно следующей за ней недостаточностью лимфоттока, т.е. речь идет о тотальной лимфовенозной недостаточности нижней половины туловища, а не о локальном воздействии изолированного венозного фактора. Создание такого тотального полнокровия не может объективно отражать развитие показанных морфологических изменений.

В настоящее время все существующие модели имеют определенные недостатки. Невозможность оценить эффект варикозного расширения вен в долговременном порядке, отсутствие возможности создания локального нарушения венозного оттока, прямое повреждающее воздействие химических соединений на органы и ткани – все это несомненно наталкивает на необходимость создания модели, отвечающей параметрам безопасности для животного,

достаточно легкой воспроизводимости, показательности изменений в предстательной железе в долгосрочном хроническом эксперименте. Создание моделей с такими параметрами позволит изучать и оценивать терапевтический патогенетически обоснованный эффект новых лечебных подходов и применение новых комбинаций лекарственных препаратов в лечении хронического воспаления в предстательной железе, в том числе и на фоне персистирующего венозного полнокровия области малого таза.

1.7 Современные подходы к лечению пациентов с хроническим абактериальным простатитом

ХП/СХТБ полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание, множество причинных факторов приводит к различным направлениям патогенеза. К настоящему времени нет однозначного ответа на вопрос, что в каждом конкретном случае послужило непосредственной причиной развития хронического воспаления в предстательной железе, а что фоном. Ввиду этого отсутствуют однозначные практические рекомендации по лечению этой когорты пациентов.

На сегодняшний день выбор тактики лечения определенного пациента основывается на Российских клинических рекомендациях [2]. Основной точкой приложения терапии является болевой синдром и его купирование [117].

Важно отметить, что для каждого конкретного пациента специалист должен выбирать персонализированную схему медикаментозного лечения, в рамках рекомендации РОУ, однако выбор должен быть основан на понимании механизмов этиологии и патогенеза, на звенья которого направлено назначенное лечение.

Наиболее часто в медикаментозной терапии пациентов ХП/СХТБ используют несколько групп препаратов. Как уже было сказано, основной целью терапии является купирование болевого синдрома. По этой причине используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [20, 61].

Несмотря на доказанную эффективность данных препаратов в сравнении с плацебо, есть необходимость оценки безопасности их применения в долгосрочном периоде, так как терапия обычно занимает от 4 до 6 недель [86].

Учитывая возникновение симптомов нижних мочевых путей у пациентов с ХП/СХТБ, оправданным будет применение альфа1-адреноблокаторов [31, 46, 58].

Исследования последних лет показывают ведущую роль инфравезикальной обструкции, которая может быть вызвана нарушением сфинктерного аппарата детрузора с повышением уретрального давления, в развитии болевого синдрома и учащенного мочеиспускания у пациентов с ХП/СХТБ. Исходя из этого возникает предположение о роли первичного поражения нервной системы, ее симпатического отдела, и гиперактивацией альфа1адренорецепторов в развитии симптомов хронического абактериального простатита [35, 127].

Рандомизированные исследования, посвященные изучению их применения у больных с ХП/СХТБ, показали высокую эффективность альфа1-адреноблокаторов [58, 144].

У пациентов, принимавших лекарственные средства данной группы, купировались симптомы нижних мочевых путей [102, 151].

Использование антибактериальной терапии в данной клинической ситуации достаточно спорно, поскольку базируется на том суждении, что выделение микробиологического агента зачастую затруднено [117].

Само по себе использование антибактериальных препаратов на фоне стерильного посева отделяемого предстательной железы достаточно сомнительно. Несмотря на это, в ряде исследований показано, что применение антибиотиков приводит к снижению количества лейкоцитов в секрете ПЖ и сперме. Данный факт может косвенно говорить о мнимой «стерильности» ХП. У данных пациентов при более детальном исследовании секрета простаты выявляются патогены *S. Trachomatis*, *M. Species* и *U. Urealyticum*. Длительность терапии антибиотиками, согласно рекомендациям, начинается для нелеченых пациентов с 6 недель ежедневного приема. Такая длительность обусловлена особенностью строения

предстательной железы и низкой биодоступностью препаратов в тканях простаты [92, 117, 146].

Использование фито-препаратов показало свою эффективность в ряде исследований. Доказанный эффект лекарственных средств, содержащих в составе экстракты плодов Карликовой пальмы ползучей позволяет говорить о возможности применения данных лекарственных средств в лечении пациентов с ХП/СХТБ [48].

Также в рутинной практике многие специалисты используют препараты на основе биорегуляторных пептидов («Витапрост», «Витапрост форте», «Простатилен»). Эта группа препаратов уменьшает отек, дизурию, нормализует функционирование ПЖ [27, 44].

Противоречивы данные об использовании ботулинического токсина типа А. Авторы утверждают, что инъекции препарата в мышцы и промежности и трансуретрально приводит к снижению выраженности болевого синдрома и улучшению мочеиспускания. Однако, отсутствуют данные о возможных побочных эффектах и отдаленных результатов такого лечения [156].

Согласно классификации UPOINT, при наличии клинических проявлений домена Psychosocial, оправдано использование антидепрессантов. У пациентов с тревожными расстройствами рекомендовано применять анксиолитики [102, 120].

Противоречивость рекомендаций только усложняет выбор оптимальной схемы терапии врачу-урологу, поэтому поиск новых патогенетически обоснованных возможностей применения лекарственных средств является актуальным.

1.8 Патогенетическое обоснование применения вентонизирующих и антиоксидантных лекарственных средств в лечении хронического абактериального простатита

Как было сказано ранее, в основе поддержания хронического воспаления в предстательной железе лежат нарушения гемодинамики на местном уровне с развитием каскада патологических изменений.

Трансформация вен области малого таза по типу варикозного расширения – малоизученное состояние у мужчин. Данное состояние диагностируется при трансректальном исследовании предстательной железы с регистрацией расширенных парапростатических вен [110]. В случае наличия у пациентов варикозно расширенных вен целесообразно назначение препаратов, которые обладают венотонизирующим действием [112].

К венотонизирующим и венопротективным препаратам относится очищенная микронизированная флавоноидная фракция (диосмин + флавоноиды в пересчете на гесперидин).

Диосмин (Diosmin) – гликозид флавоноид диосметина. Данное вещество может быть синтезировано лабораторно из гесперидина или получено экстракцией из цветов, некоторых бобовых, цедры. Лекарственное средство относится к группе корректоров микроциркуляции, обладает ангиопротективными свойствами [145].

Флавоноиды снижают агрегирование эритроцитов и улучшают реологические свойства крови, улучшенные показатели тока крови определяют механизмы флеботропного действия. Повышенная оксигенация эндотелия вен приводит к улучшению дренажа лимфы, уменьшению тканевого отека. Флавоноиды снижают адгезию лейкоцитов, что в свою очередь усиливает фибринолиз [76].

Данные средства повышают резистентность вен, снижают венозное полнокровие. На фоне их приема снижается капиллярная проницаемость и снижается их растяжимость [6, 32].

Согласно последним исследованиям, определяющую роль в альтерации венозной стенки при венозном полнокровии имеет адгезия лейкоцитов к эндотелию. Современные веноактивные препараты оцениваются в том числе на основании их влияния на этот процесс. В ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований было показано, что данная

группа препаратов предотвращает лейкоцит-эндотелиальную реакцию. Механизм заключается в подавлении провоспалительных молекул и молекул адгезии, который обеспечивается путем удаления свободных радикалов, уменьшении активности окислительных реакций [65, 74, 76, 91, 108, 142].

Лекарственные средства данной группы положительно влияют на следующие венозные плетизмографические параметры: венозная емкость, венозная растяжимость, время венозного опорожнения. Путем уменьшения явлений венозного застоя, нормализации микроциркуляции, особенно его венозного компонента, улучшаются метаболические процессы в органах и тканях [17, 59, 131].

Таким образом, складывается впечатление о целесообразности использования венотоников у пациентов с клиническими проявлениями ХП/СХТБ, при наличии доказанного длительно текущего расширения вен малого таза.

Другой перспективной группой препаратов в лечении хронического воспаления являются антиоксиданты. Продукты перекисного окисления, возникающие в очаге хронического воспаления, не могут адекватно удаляться ввиду выраженных гемодинамических нарушений. Свою эффективность в многочисленных исследованиях показал антиоксидант растительного происхождения – ресвератрол [50].

Ресвератрол (РСВ) (*trans*-3,4',-5-тригидроксистильбен) принадлежит к группе полифенолов, растительного происхождения. Первое историческое упоминание о лекарственных свойствах красного винограда найдено в древней лечебной книге «Аюрведа» [85]. Впервые лекарственное средство, в составе которого содержался ресвератрол, было получено в середине 20 века в Японии [122]. Большие концентрации РСВ выявлены в растении Горец гребенчатый, наряду с этим повышенное содержание ресвератрола найдено в красном винограде [73]. В последующем исследователи обнаружили, что ресвератрол достаточно широко распространен в растительном мире, он может быть компонентом сои, различных ягод, однако его концентрации в других растениях значительно уступают красному винограду [40].

Одним из главных свойств ресвератрола является его противоопухолевая активность [134]. Ресвератрол вызывает гибель опухолевых клеток, путем подавления неоангиогенеза. Таким образом возникает возможность использования ресвератрола и препаратов его содержащих в клинической онкологии.

РСВ является эффективным природным антиоксидантом. Известны его противоопухолевые, противовоспалительные, нейропротекторные, понижающие уровень сахара в крови, кардиопротекторные и другие положительные свойства [64, 85, 133].

Применение данного антиоксиданта снижает размер повреждений сердечной мышцы у животных после инфаркта, а также приводит к уменьшению общего уровня холестерина [62].

РСВ препарат, обладающий многими фармакологическими эффектами, в том числе антиоксидантной защитой клеток от свободных радикалов. Данная защита достигается путем активации клеточных антиоксидантных систем и прямым действием РСВ на связывание продуктов периксного окисления [62]. Выполняя роль скавенджера («мусорщика»), РСВ удаляет первичные ROS/RNS и вторичные органические радикалы, используя механизмы НАТ (hydrogen atom transfer) и SPLET (sequential proton loss electron transfer) [51].

Кроме того, РСВ также модулирует несколько клеточных антиоксидантных путей, влияя на статус клеточного редокс-потенциала [136].

Возникновение комбинаций препаратов, нацеленных на патогенетические механизмы, основная задача будущих исследований.

РЕЗЮМЕ

ХП/СХТБ – одна из самых распространенных патологий в современной урологической практике, причем заболеваемость с каждым годом только увеличивается. На сегодняшний день нет единой стройной системы представлений об этиологии и патогенезе данного заболевания. В последнее время внимание исследователей обращено на гемодинамические нарушения в предстательной железе, приводящие к развитию хронического абактериального воспаления. Наиболее изучена проблема нарушения артериального кровотока в предстательной

железе. На фоне чего роль нарушения венозного оттока на фоне варикозной трансформации вен малого таза представляется недооценённой и оценка его влияния на предстательную железу представляет собой актуальную задачу.

Выполненный обзор отечественных и зарубежных работ, позволяет обосновать необходимость создания модели хронического венозного полнокровия малого таза и оценки его влияния на предстательную железу и возможности применения комбинации препаратов венотоник и антиоксидант. Известные методы медикаментозной терапии в основном нацелены на снятие симптомов и кратковременного облегчения течения болезни, но далеко не всегда данная терапия направлена на устранение патогенетических механизмов заболевания. Исходя из вышеизложенного можно предположить, что использование данных препаратов позволит улучшить патоморфологические проявления ХП/СХТБ в эксперименте.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследовании было использовано 108 лабораторных животных (кроликов-самцов). Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 99 от 14.12.2017 г.). Все процедуры в исследовании были выполнены согласно утвержденной письменной программе исследования и стандартным операционным процедурам (СОП). Исследование проведено в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986); Приказом МЗ РФ № 199 Н от 01 апреля 2016 г., Principles of Good Laboratory Practice (OECD, ENV/ MC/ CUEM (98)17, 1997); ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLPOECD); Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies (21 CFRPart 58, 1978, USA, FDA).

2.1 Животные

В исследовании использовались половозрелые кролики-самцы, ввиду анатомических особенностей этих животных, а именно наличия срединной вены у кроликов. Данная вена является коллектором венозной крови из органов малого таза у кроликов, и ее пересечение ведет к развитию застоя венозной крови в малом тазе. Использование кроликов как лабораторных животных удобно в плане проведения хирургического вмешательства, а именно невысокой трудоемкости и трудозатратности (данный факт исходит из того, что для визуализации срединной сакральной вены у кроликов нет необходимости дополнительного оборудования, низкая трудозатратность связана с однократным выведением внутренних органов

через хирургический разрез ткани, с выделением и пересечением одного крупного кровеносного сосуда).

В экспериментах были использованы 108 кроликов, самцов, полученные из питомника ООО «Омский кролик». Возраст кроликов составлял 2,5-3 месяца, средняя масса – 2,3-2,7 кг. При формировании экспериментальных групп каждому животному был присвоен индивидуальный номер и укреплен бирка. Нумерация животных была сквозной. На карточке клетки, в которой содержались животные, было указано количество кроликов, их номера и вес, даты операций и иных манипуляций, к клетке был прикреплен лист учета температуры.

2.1.1 Содержание животных

Животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Кролики были размещены по 2 особи в деревянных клетках (размеры 100×200×70 см) со стерилизованной мелкой древесной стружкой в качестве подстила. Температура воздуха в виварии поддерживалась на уровне 22-24 °С, относительная влажность – 75%, световой режим составлял по 12 ч – день-ночь. В качестве корма было использовано зерно (ООО «Омский кролик»). Поение животных осуществлялось дистиллированной водой. Вода и корм животным были предоставлены *ad libitum*.

Кролики были адаптированы к условиям вивария в отдельной комнате в течение 5 дней до начала введения экспериментальных образцов. Во время этого периода был осуществлен ежедневный осмотр внешнего состояния животных и клинический осмотр до рандомизации.

Все процедуры по рутинному уходу за животными были осуществлены в соответствии с правилами, принятыми в лаборатории.

Эвтаназию производили ответственным лицом в соответствии с требованиями, принятыми в институте, путем введения воздуха в ушную вену (5 см³) и лидокаина внутривенно (10 мл, 10% раствора) до остановки сердечной деятельности. Эвтаназию животных осуществлялись своевременно по окончании экспериментов, без причинения страданий, в помещении, где не содержатся другие животные. Утилизацию лабораторных животных производили после констатации смерти ответственным лицом. Случаев преждевременной гибели животных зафиксировано не было.

2.2 Реактивы и приборы, используемые в исследовании

На 1 этапе было использовано следующее оборудование:

Для проведения УЗИ диагностики расширения парапростатических вен

- УЗИ аппарат SonoScape S2N (линейный датчик) (США).

Для проведения флебографии и регистрации расширенных вен малого таза

- Цифровой рентген аппарат GE Proteus XR/a (США).

На 2 и 3 этапе исследования было использовано следующее оборудование:

Для проведения морфологического исследования:

- Гистопроектор Mt Point TLP-720 (Mt Point, Россия).
- Станция гистологической проводки STP-120 (Microm, Германия) и заливки ЕС-350 (Microm, Германия).
- Микротом HM-340 (Microm, Германия).
- Реактив для окраски по Маллори (Shandon Instant hematoxylin kit, Shandon, США, No412600), гематоксилин-эозин (Shandon Instant hematoxylin kit, Shandon, США, No412600).
- Световой микроскоп Leica DM4000B с использованием фотокамеры Leica DFC295 и программного комплекса Leica Application Suite version 3.8. (везде производитель Leica, Германия).

- Программа с открытым исходным кодом для анализа и обработки изображений ImageJ. Разработчик: Wayne Rasband (НИН). Веб-сайт доступа <https://imagej.nih.gov/ij/>.

Для исследования содержания гидроксипролина использовали:

- ИК фурье-спектрометр «Infracum FT-801» 1 (СИМЕКС, Россия).
- Система капиллярного электрофореза КАПЕЛЬ 105 М 1 (Люмэкс, Россия).
- Весы аналитические Vibra HTR-120 CE (Shinko, Япония).
- Весы НСВ 602Н (ADAM Equipment, Великобритания).
- Спектрофотометр LEKI SS1207 UV (LEKI instruments, Финляндия).
- Спектрофотометр LEKI SS2107 (LEKI instruments, Финляндия).
- Термостат электрический суховоздушный 20 л. (Смоленское СКТБ СПУ, Россия).
- Шкаф сушильный ШС-80-01 СПУ (200) (Смоленское СКТБ СПУ, Россия).
- рН-метр-милливольтметр рН-150МИ (Измерительная техника, Россия).
- Лабораторная медицинская центрифуга ЦЛн-16 (Поликом, Россия).
- Шейкер цифровой орбитальный S-3.20L (ELMI, Латвия).
- Полуавтоматический биохимический анализатор StatFax 3300 (Awareness Technology, США).
- Бидистиллятор БС стеклянный (Химлаборприбор, Россия).

2.3 Вещества, используемые в исследовании

1. Название: Прогестерон

Производитель: ОАО «Дальхимфарм».

Химическое рациональное название: Прогестерон.

Лекарственная форма: раствор для инъекций.

Состав: 1 ампула с 1 мл раствора для инъекций в оливковом или персиковом масле содержит прогестерона 0,01 г.

Описание: белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха.

АТХ: G03DA04 Прогестерон.

Регистрационный номер: Р N002804/01.

Фармакотерапевтическая группа: Гестаген.

Условия хранения: При температуре не выше 25 °С.

Дата выпуска: 06.2014.

Срок годности: Срок годности – 5 лет.

Номер серии/партии: 10516.

2. Название: Гентамицин

Производитель: ОАО «Дальхимфарм».

Химическое рациональное название: Комплекс антибиотиков, продуцируемых *Micromonospora purpurea* n. sp. – Гентамицин С1, Гентамицин С2 и Гентамицин С1А (в виде сульфата).

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Состав: 1 ампула с 1 мл раствора для инъекций содержит гентамицина 40 мг.

Описание: Прозрачная бесцветная или с зеленовато-желтоватым оттенком жидкость.

АТХ: J01GB03 Гентамицин.

Регистрационный номер: Р N003879/01.

Фармакотерапевтическая группа: Аминогликозиды.

Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 8 до 25 °С.

Дата выпуска: 07.2014/09.2016/11.2018.

Срок годности: Срок годности – 2 года.

Номер серии/партии: 11245/34567/85432.

3. Название: Диосмин

Производитель: АО «Вертекс».

Химическое рациональное название: 7-[[6-О-(6-Дезокси-альфа-L-маннопиранозил)-бета-D-глюкопиранозил]окси]-5-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Состав: 1 таблетка содержит диосмина 600 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой розового цвета.

АТХ: C05CA03 Диосмин.

Регистрационный номер: ЛП-004278, 2017-04-28 до 2022-04-28.

Фармакотерапевтическая группа: Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции.

Условия хранения: При температуре не выше 30 °С.

Дата выпуска: 08.2014/01.2019.

Срок годности: Срок годности – 3 года.

Номер серии/партии: 88988/90;78345/34.

4. Название: Ресвератрол

Производитель: Solgar Vitamin and Herb (США).

Химическое рациональное название: 5-[(E)-2-(4-Гидроксифенил)этен-1-ил]бензин-1,3-диол.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Состав: 1 таблетка содержит ресвератрола 100 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета.

Регистрационный номер: RU.77.99.11.003.E.001251.03.17.

Фармакотерапевтическая группа: другие БАДы.

Условия хранения: В сухом месте, при температуре 15-30 °С.

Дата выпуска: 06.2016/03.2019.

Срок годности: Срок годности – 3 года.

Номер серии/партии: SN0987/11/2; SN8456/41/8

2.4 Дизайн исследования

Дизайн исследования: проспективное открытое сравнительное интервенционное экспериментальное одноцентровое.

Для достижения поставленной цели и выполнения установленных задач в ходе исследования были выделены 3 основных этапа. Всего в эксперименте было использовано 108 кроликов.

Первый этап включал создание валидной модели хронического венозного полнокровия малого таза в эксперименте. На данном этапе было использовано 28 животных, разделенных на 3 группы. Группа нормальной сосудистой анатомии (n=4), группа с созданной моделью (n=12) и группа с изолированной перевязкой срединной крестцовой вены (n=12).

Второй этап послужил для оценки степени воздействия венозного полнокровия малого таза на структуру предстательной железы в хроническом эксперименте. В этот этап было использовано 35 кроликов. Для изучения нормальной гистоархитектоники простаты была выделена Группа 1 (n=5), в Группе 2 изучали влияние хронического расширения вен малого таза на простату (n=15) и в Группе 3 оценивали изолированное влияние прогестерона (n=15).

Третий этап заключался в оценке протективного действия антиоксиданта, венотоника и их комбинации на простату на фоне хронического венозного полнокровия. В качестве групп контроля, ввиду принципа минимизации использования лабораторных, были выбраны Группа 1 и 2 второго этапа исследования. На 3 этапе было использовано 45 кроликов, рандомизированных на 3 группы по 15 животных в каждой группе. В Группе 1 животные получали изолированно диосмин, в Группе 2 – ресвератрол, в Группе 3 – комбинацию диосмина и ресвератрола.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica v.12, о достоверности различий судили при помощи непараметрического критерия χ^2 . Используются методы непараметрической

статистики. Для оценки достоверности результатов при сравнении групп применены непараметрические критерии (Mann-Whitney). Цифровые данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя величина, m – доверительный интервал. Достоверность полученных данных анализировали с помощью критерия Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Схема исследования представлен на рисунке 1.

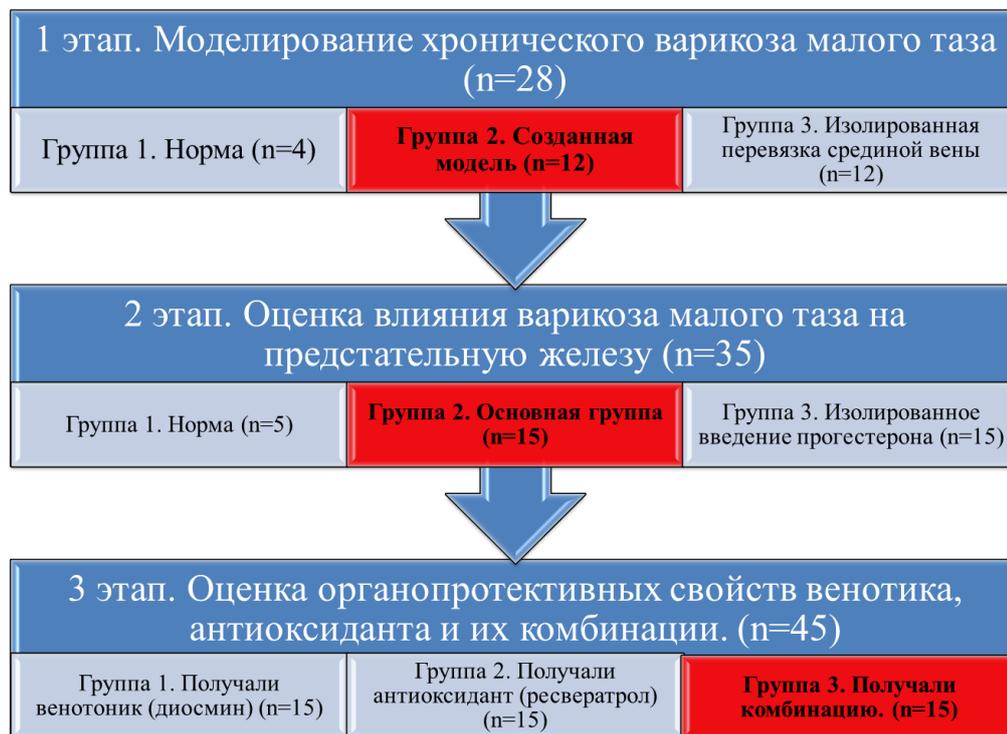


Рисунок 1 – Общая схема исследования

2.5 Первый этап. Моделирование хронического венозного полнокровия малого таза в эксперименте

Создание модели устойчивого расширения вен было произведено на 28 кроликах.

Животных разделили на три группы, пронумеровали. В Группе 1 животные под номером 1-4; в Группе 2 животные 5-16 и в Группе 3 с 17 по 28.

Группа 1 – здоровые животные, не подвергающиеся воздействию, необходимы для изучения нормальной анатомии вен малого таза у кроликов (n=4).

Группа 2 – на животных моделировали стойкое расширение вен малого таза, по предложенному авторами способу (n=12).

Группа 3 – выполняли оперативное вмешательство, пересекали срединную крестцовую вену без дополнительного введения прогестерона (n=12).

Все операции выполнялись на базе факультета ветеринарной медицины и биотехнологии Омского аграрного университета им. П.А. Столыпина.

Через 30 дней от начала эксперимента животные Группы 1 были выведены из эксперимента. В Группе 2 и Группе 3 вывод животных осуществляли на 30, 90 и 180 сутки по 4 животных из каждой группы. Эвтаназия проводилась по правилам лаборатории, животным внутривенно вводили 10% раствор лидокаина и дополнительно вводили воздух в ушную вену до остановки сердца.

Лабораторным животным проводили ультразвуковое исследование венозного аппарата малого таза до начала эксперимента и в день вывода из него. Линейным датчиком УЗИ аппарата SonoScape S2N (США) визуализировали вены малого таза, регистрировали их диаметр, исследование проводили через переднюю брюшную стенку. Также после мануальной компрессии передней брюшной стенки фиксировали рефлюкс крови по венам малого таза (более 1 секунды).

После эвтаназии животным проводили вскрытие, полностью удалялись все внутренние органы брюшной полости, препарировалась внутренняя подвздошная вена, в которую вводили рентгенконтрастное вещество «Урографин» 76% – 2 мл (BAYER SCHERING PHARMA, AG, Германия) с последующим проведением флебографии сосудов малого таза в прямой проекции.

2.6 Второй этап. Оценка влияния хронического венозного полнокровия на предстательную железу

На данном этапе выполнения поставленных задач были использованы 35 половозрелых кроликов. Животных разделили на три группы, пронумеровали. В Группе 1 животные под номером 1-5; в Группе 2 животные 6-20 и в Группе 3 с 21 по 35.

Группа 1 – здоровые животные, не подвергающиеся воздействию, необходимы для изучения нормальной гистологической структуры предстательной железы (n=5).

Группа 2 – на животных моделировали стойкое расширение вен малого таза, по предложенному авторами способу (n=15).

Группа 3 – ложная операция и введение прогестерона в/м в течение 30 дней (n=15). Эта группа сформирована для оценки возможного влияния прогестерона на предстательную железу у экспериментальных животных.

Все операции выполнялись на базе факультета ветеринарной медицины и биотехнологии Омского аграрного университета им. П.А. Столыпина.

Все животные Группы 2 были прооперированы в течение 2-х суток, им выполняли моделирование хронического венозного полнокровия, по описанной ранее методике.

Масса тела регистрировалась каждые 5 дней. Клинический осмотр, оценка внешнего вида, общего состояния здоровья проводилась ежедневно. Преждевременной гибели животных не выявлено.

Через 30 дней от начала эксперимента животные Группы 1 были выведены из эксперимента. В Группе 2 и Группе 3 вывод животных осуществляли на 30, 90 и 180 сутки по 5 животных из каждой группы. Эвтаназия производилась ответственным лицом в соответствии с требованиями, принятыми в институте, путем введения воздуха в ушную вену (5 см³) и лидокаина внутривенно (10 мл, 10% р-ра) до остановки сердечной деятельности.

После проведения некропсии у всех животных забиралась срединная доля предстательной железы. Фиксированные в нейтральном забуференном формалине

образцы исследуемой ткани проводили по стандартной методике в спиртовой батарее восходящей концентрации с последующей заливкой в парафин с использованием станции гистологической проводки STP-120 (Microm, Германия) и заливки EC-350 (Microm, Германия). С помощью микротомы HM-340 (Microm, Германия) изготавливали гистологические срезы с последующей окраской, после чего получали срезы. Срезы окрашивали стандартно – гематоксилином и эозином, по Маллори, затем выполняли фотографирование по 10 полей зрения каждого микропрепарата, используя световой микроскоп Leica DM4000B с использованием фотокамеры Leica DFC295 и программного комплекса Leica Application Suite version 3.8 (Leica, Германия), после чего проводили анализ микрофотографий срезов на светооптическом уровне (100 и 400-кратное увеличение).

Для морфометрического анализа использовались микрофотографии при 400-кратном увеличении. Анализ микрофотографий производили в интерфейсе программы ImageJ (США). Метод заключался в использовании дополнительных плагинов (Color exclusion) дистрибутивы которых находятся в свободном доступе в Internet (<https://imagej.github.io/plugins/>). Окраска по Маллори позволяет дифференцировать гладкомышечные клетки (ГК) и соединительнотканые волокна, входящие в структуру предстательной железы. ГК окрашиваются в красный цвет, фиброзные волокна (ФВ) окрашиваются в голубой цвет. Путем попеременного удаления определенного цвета и конверсии изображения в 8-битный формат, производили автоматический подсчет долей площади железистой ткани ЖТ, ГК и ФВ.

Дополнительно к исследованию микроструктуры предстательной железы проводили химический анализ образцов на содержание гидроксипролина. Обоснованность выбора химического анализа именно этого соединения заключается в том, что гидроксипролин – это аминокислота, которая важна для стабильности коллагена. Он стабилизирует тройную спираль коллагена за счет электроотрицательного, отводящего электроны атома кислорода гидроксильной группы. У млекопитающих альфа-спирали коллагена состоят из трех кислот: глицина, пролина и гидроксипролина. Гидроксипролин образуется из пролина в

структуре коллагена путем посттрансляционной модификации. Гидроксипролин используется в качестве маркера роста соединительной ткани.

2.7 Третий этап. Оценка органопротективных свойств венотоника, антиоксиданта и их комбинации на предстательную железу на фоне хронического венозного полнокровия

Данный этап выполнен на 45 кроликах-самцах, животные были разделены на три группы. Нумерация сквозная. При этом животные под номерами 1-15 были включены в Группу 1, 16-30 – в Группу 2, 31-45 – в группу 3.

Подбор эквивалентной дозы лекарственных средств для лабораторных животных проходил согласно стандартной методике, учитывая площадь поверхности тела и соответствующие коэффициенты. Всем животным моделировали стойкое расширение вен малого таза по разработанному методу.

Животные рандомизированы в следующие группы:

Группа 1 – животные, получающие водный раствор ресвератрола в дозе 20 мг/кг перорально через желудочный зонд на протяжении всего эксперимента (n=15).

Группа 2 – животные, получающие водный раствор диосмина в дозе 15 мг/кг перорально через желудочный зонд на протяжении всего эксперимента (n=15).

Группа 3 – животные, получающие водный раствор ресвератрола (20 мг/кг) + диосмина (15 мг/кг) перорально через желудочный зонд на протяжении всего эксперимента (n=15).

Группа 4 – с целью оценки развития соединительной ткани в предстательной железе на фоне венозного полнокровия, учитывая принципы минимизации лабораторных животных, были использованы результаты предыдущего этапа исследования (n=15).

Группа 5 – группа нормы, учитывая принципы минимизации лабораторных животных, были использованы результаты предыдущего этапа исследования (n=5).

Моделирование хронического венозного полнокровия малого таза было осуществлено по оригинальной методике, описанной ранее.

Водный раствор диосмина и ресвератрола получали путем измельчения лекарственных форм. Разведение производили в дистиллированной воде.

Через 30 дней от начала эксперимента животные Группы 1 были выведены из эксперимента. В Группе 2 и Группе 3 вывод животных осуществляли на 30, 90 и 180 сутки по 5 животных из каждой группы. Эвтаназия производилась ответственным лицом в соответствии с требованиями, принятыми в институте, путем введения воздуха в ушную вену (5 см³) и лидокаина внутривенно (10 мл, 10% р-ра) до остановки сердечной деятельности.

Забор предстательной железы, фиксация полученных образцов, их обработка и окраска проходили по аналогии со вторым этапом исследования. Съемка, анализ полученных микрофотографий, химический анализ на концентрацию гидроксипролина также соответствовал второму этапу.

Глава 3

МОДЕЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕНОЗНОГО ПОЛНОКРОВИЯ МАЛОГО ТАЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

3.1 Оригинальный метод создания хронического венозного полнокровия малого таза в эксперименте

Основой фундаментальной медицины является создание воспроизводимых моделей заболеваний на лабораторных животных. Исходя из этого факта на первом этапе нашего исследования, мы решали задачу моделирования стойкого расширения вен области малого таза.

В качестве лабораторных животных были выбраны кролики-самцы. У данных животных имеется анатомическая особенность, заключающаяся в наличии срединной крестцовой вены. Данная вена является коллектором венозной крови от органов малого таза (предстательная железа, мочевого пузыря, прямая кишка). Воздействие именно на эту вену приводит к регионарному нарушению кровотока.

Другим общеизвестным фактом является патологическое влияние на венозную стенку стероидного гормона прогестерона. Особенность его воздействия изучена ранее, также известны модели варикоцеле с применением данного гормона.

Следуя вышесказанным утверждениям, нами была создана модель хронического венозного полнокровия малого таза.

Способ моделирования венозного полнокровия в малом тазу заключался в следующем: животных фиксировали на операционном столе. Проводили обработку операционного поля раствором первомура. Под комбинированной анестезией производили срединную лапаротомию. Выделяли терминальный участок толстой кишки и проксимальный толстой до условной линии входа в малый таз. Мобилизовали срединную крестцовую вену и после наложения двух лигатур

пересекали последнюю (рисунок 2). Рану послойно ушивали. После операции всем животным, с целью профилактики инфекционно-токсических осложнений, внутримышечно вводили 1 мл раствора гентамицина, в течение 7 суток. Также внутримышечно животным вводили 0,2 мл 1% раствора прогестерона. Прогестерон вводили в течение 30 дней, начиная за сутки от оперативного вмешательства. Все процедуры проводили следуя правилам асептики и антисептики. Все животные 1 и 2 группы были прооперированы в течение 2 суток.

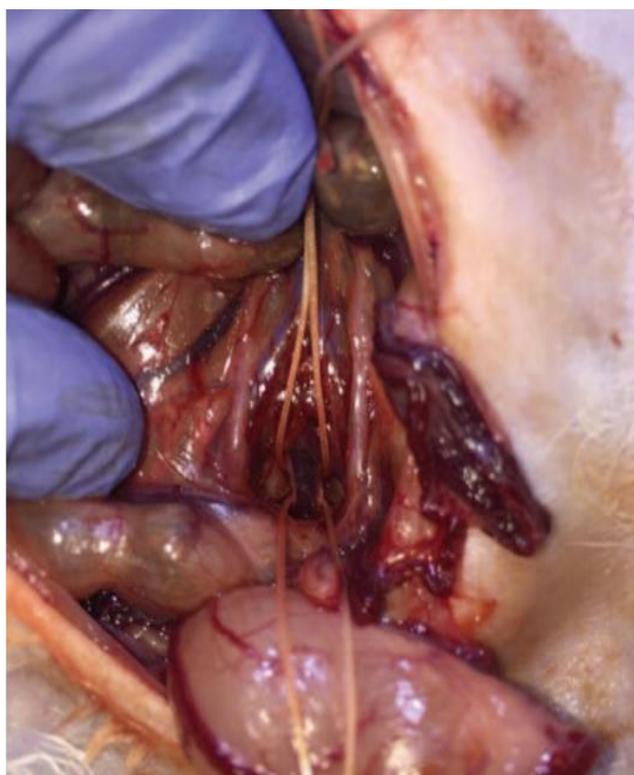


Рисунок 2 – Этап операции. Выделена срединная крестцовая вена

Оценка созданного венозного полнокровия происходила по 2 параметрам: расширение диаметра парапростатических вен, наличие значимого рефлюкса при выполнении дуплексного сканирования и расширение вен малого таза при выполнении флебографии относительно нормальных значений.

Доказательством созданного хронического венозного полнокровия являются разработанные эмпирические критерии. Первым эмпирическим критерием эффективности созданной модели служит возникновение расширения вен малого таза у лабораторных животных после их аутопсии и проведения флебографии

относительно здоровых животных. Дополнительным критерием является регистрация при дуплексном ангиосканировании увеличения диаметра вен мочеполового сплетения в два раза от исходного, данный критерий основывается на классификации дилатации вен таза у человека: 1 степень (0,5-0,6 см); 2 степень (0,7-0,9 см); 3 степень (0,9 см и более). Исходя из этого диаметр вен при 3 степени дилатации в два раза превышает норму, данный факт послужил основой разработки нами эмпирического критерия у лабораторных животных (регистрации при дуплексном ангиосканировании увеличения диаметра вен мочеполового сплетения в два раза от исходного).

3.2 Сравнительная характеристика результатов флебографии у животных с предложенной моделью с изолированным пересечением *v.sacralis mediana* и у здоровых животных

Результаты проведения флебографии малого таза после 30 дней эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнение ширины парапростатических вен при выполнении флебографии, 30 день (n=12)

Показатель	Группа 1 (n=4)	Группа 2 (n=4)	Группа 3 (n=4)
Флебография (ширина парапростатических вен, мм)	1,53±0,3	3,83±0,21	3,90±0,6
p, value	p<0,001 в сравнении с Группой 2 и 3	p>0,01 между группами 2 и 3	

Расширение парапростатических вен выявлено у животных Группы 2 (предложенная оригинальная модель хронического венозного полнокровия малого таза) и Группы 3 (изолированное пересечение срединной крестцовой вены). Расширение вен в обеих группах оказалось достоверно выше Группы 1 (здоровые животные) на 60,1% ($p<0,001$) в Группе 2 и 61% ($p<0,001$) в Группе 3. Между собой результаты двух последних групп достоверно не отличались. Достоверно более выраженное расширение парапростатических вен в Группе 2 и 3 через 30 дней эксперимента может свидетельствовать об острой перестройке работы венозного аппарата малого таза в условиях измененного оттока крови из этой области.

На 90 сутки эксперимента получены следующие результаты флебографии, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение ширины парапростатических вен при выполнении флебографии, 90 дней

Показатель	Группа 1 (n=4)	Группа 2 (n=4)	Группа 3 (n=4)
Флебография (ширина парапростатических вен, мм)	1,53±0,3	4,17±0,4	2,7±0,3
p, value	$p<0,001$ в сравнении с Группой 2	$p<0,01$ между группами 2 и 3	

У животных Группы 2 наблюдается значимое увеличение ширины парапростатических вен относительно Группы 1 на 63,3% ($p<0,01$) и Группы 2 на 35,2% ($p<0,01$). Значимое уменьшение размеров на 30,8% ($p<0,01$) вен малого таза у животных Группы 3 относительно результатов первого месяца может говорить о включении компенсаторных механизмов, направленных на уменьшение застоя венозной крови в малом тазе. Некоторое нарастание ширины вен окружающих предстательную железу у животных Группы 2 также незначимо и составило 8,15%

($p > 0,05$). Несмотря на это обращает на себя внимание стойкое расширение вен у данной группы через 90 дней от начала проведения эксперимента.

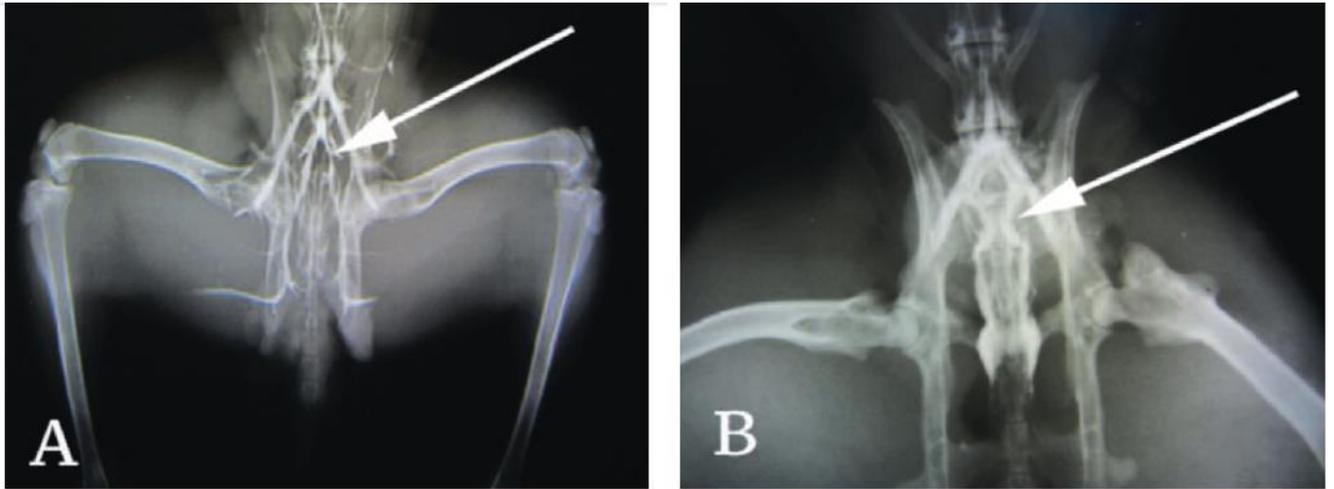
Результаты, полученные на 180 день эксперимента представлены, в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение ширины парапростатических вен при выполнении флебографии, 180 дней

Показатель	Группа 1 (n=4)	Группа 2 (n=4)	Группа 3 (n=4)
Флебография (ширина парапростатических вен, мм)	1,53±0,3	4,1±0,6	1,77±0,2
p, value	p<0,001 в сравнении с Группой 2	p<0,01 между группами 2 и 3	

Исходя из полученных результатов, следует вывод, что возникшее венозное полнокровие у животных с использованием предложенной модели на первый месяц эксперимента сохраняется в течение полугода. Ширина парапростатических вен в Группе 2 остается фактически неизменной к окончанию эксперимента, значительно больше интактных животных и животных Группы 3 (рисунок 3).

Доказано, что изолированное пересечение срединной сакральной вены не приводит к стойкому возникновению венозного полнокровия и на 180 день эксперимента данные флебографии сопоставимы с результатами здоровых животных. Данный факт говорит о полной компенсации острой венозной гиперемии, возникшей в первый месяц эксперимента. Использование флеботропного стероидного гормона прогестерона позволило перестроить регионарный кровоток таким образом, что венозное полнокровие сохраняется достаточно долго (рисунок 4).



А – Группа 1, здоровые животные,
нерасширенные вены околопростатического венозного сплетения;
В – Группа 2, созданная модель, окончание эксперимента,
значительно расширенные парапростатические вены.

Рисунок 3 – Флебограммы малого таза

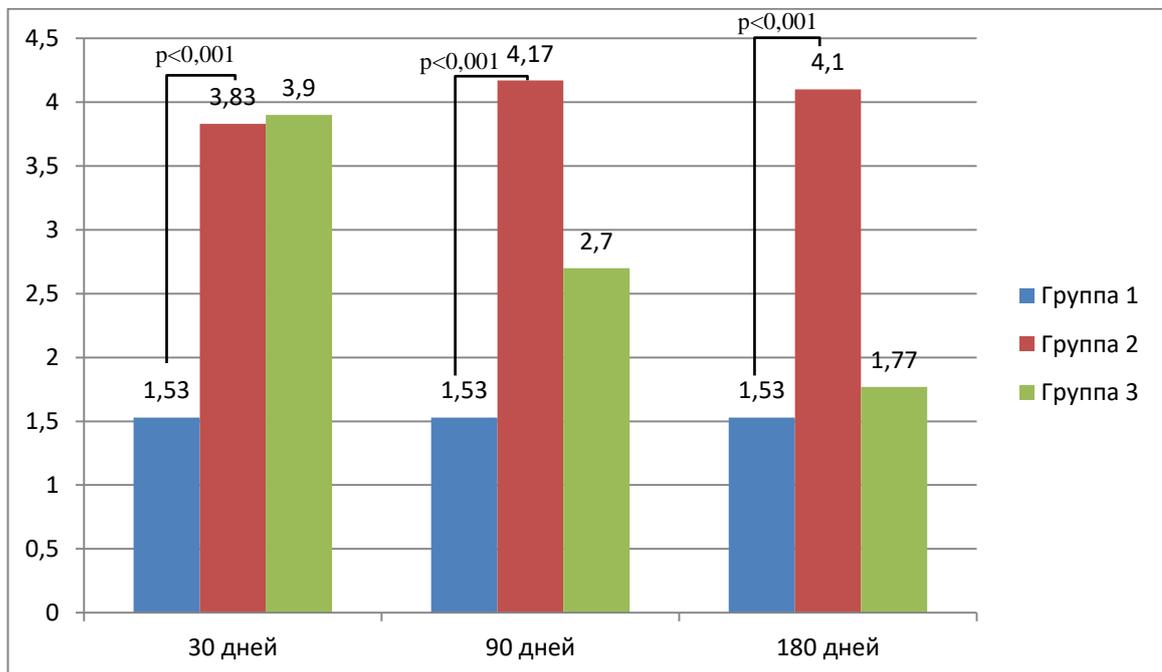


Рисунок 4 – Результаты флебографии группы первого этапа исследования

Исходя из данного графика, видно, что остро возникшее венозное полнокровие в малом тазу в первый месяц может поддерживаться и сохраняться

только при дополнительном введении прогестерона. Исходя из полученных данных рентгенологического исследования, мы подтвердили эффективность предложенной модели по одному из эмпирических критериев.

3.3 Сравнительная характеристика результатов ультразвукового исследования вен малого таза у животных с предложенной моделью, с изолированным пересечением v.sacralis mediana и у здоровых животных

Изучение венозного аппарата любой анатомической области неразрывно связано с визуализацией вен при помощи сонографических методов исследования. Для лабораторных животных мы выбрали два критерия оценки возникновения стойкого расширения вен малого таза, а именно фиксация расширенных вен малого таза и регистрация значимого рефлюкса при проведении мануальной компрессии брюшной стенки.

Результаты проведенного ультразвукового исследования, полученные на первый месяц эксперимента представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнение диаметра вен при выполнении сонографии, 30 дней

Показатель	1 группа (n=4)	2 группа (n=4)	3 группа (n=4)
Доплерография (зафиксирован рефлюкс)	–	+	+
Сонографическое исследование, (диаметр парапростатических вен, мм)	Не регистрируются	3,8±0,2	3,7±0,4
		p<0,01 в сравнении между группами	

Данные таблицы 4 в целом подтверждают результаты флебографии. Так видно, что в Группы 2 и 3 при проведении доплерографии регистрировали расширенные парапростатические вены, а у здоровых животных вены не были визуализированы в принципе. Результаты, полученные в группах животных 2 и 3 статистически не отличались ($p > 0,05$). Также в указанных группах регистрировали значимый (более 1 секунды) рефлюкс венозной крови, что может говорить о развившемся венозном полнокровии малого таза.

Результаты сонографии полученные через 90 дней с начала эксперимента представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнение диаметра вен при выполнении сонографии, 90 дней

Показатель	1 группа (n=4)	2 группа (n=4)	3 группа (n=4)
Доплерография (зафиксирован рефлюкс)	–	+	–
Сонографическое исследование, (диаметр парапростатических вен, мм)	Не регистрируются	3,93±0,2	2,73±0,6
		$p < 0,01$ в сравнении между группами	

Возникшее венозное полнокровие к первому сроку наблюдения у животных Группы 2 сохранялось через 90 дней. У животных Группы 3, прослеживается положительная корреляция между значимым уменьшением диаметра вен с 30 дня по 90 день эксперимента и уменьшением ширины вен по результатам проведенной флебографии. Уменьшение диаметра на 26,2% ($p < 0,05$) оказалось достоверным. Межгрупповое сравнение через 90 дней показало достоверно больший диаметр парапростатических вен у животных Группы 2, он оказался больше на 30,5% ($p < 0,05$). Данный факт говорит о стойкости возникших изменений в венозном аппарате малого таза к третьему месяцу исследования.

При исследовании наличия рефлюкса в расширенных венах, положительный результат получен только у животных Группы 2. У остальных двух групп результат оказался отрицательным. Отсутствие значимого рефлюкса у животных группы 3 и значимое уменьшение диаметра подтверждают включение компенсаторных механизмов, направленных на разрешение острого венозного полнокровия малого таза. У животных без дополнительного введения прогестерона данные механизмы начинают работать уже через 90 дней.

К окончанию эксперимента получены следующие результаты, представленные в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнение диаметра вен при выполнении сонографии, 90 дней

Показатель	1 группа (n=4)	2 группа (n=4)	3 группа (n=4)
Доплерография (зафиксирован рефлюкс)	–	+	–
Сонографическое исследование, (диаметр парапростатических вен, мм)	Не регистрируются	3,93±0,2	2,73±0,6

Через 180 дней наблюдения отчетливо видно, что у животных Группы 2 создано стойкое расширение вен малого таза. Сохранение прежнего диаметра парапростатических вен, наличие рефлюкса говорят об эффективности предложенной модели (рисунок 5).

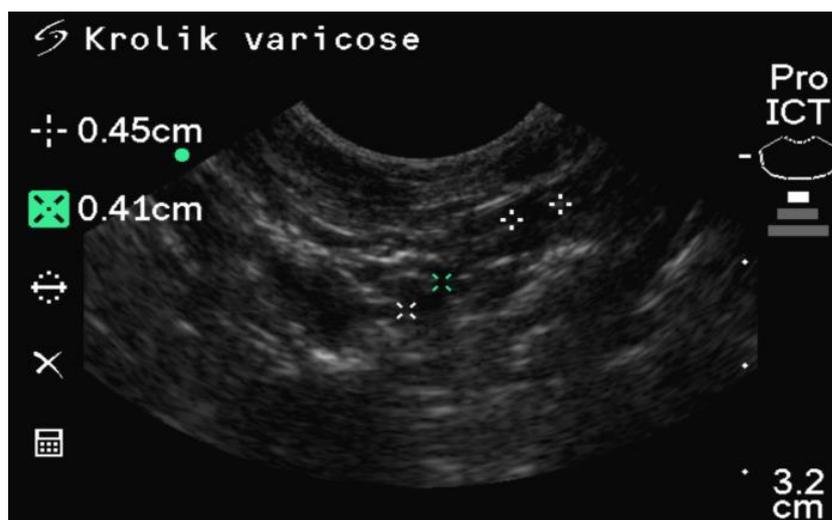


Рисунок 5 – Расширенные парапростатические вены, сонографическое исследование вен малого таза, Группа 2, 180 сутки

В Группе 3 результаты данных ультразвукового исследования сопоставимы с результатами интактных животных, вены окружающие предстательную железу не визуализировались, отсутствовал значимый рефлюкс венозной крови. Исходя из полученных данных, можно говорить о полной компенсации внутритазового венозного кровотока в данной группе.

РЕЗЮМЕ

Как было указано ранее, данных о наличии модели стойкого расширения вен области малого таза в литературных источниках найдено не было. Известные модели венозного полнокровия характеризовались созданием острого эксперимента, и не могли дать должного ответа на создание именно хронического полнокровия.

Предложенная модель стойкого расширения вен области малого таза характеризуется их хронической варикозной трансформацией. Данный факт подтвержден разработанными эмпирическими критериями. У животных Группы 2 парапростатические вены при проведении флебографии достоверно шире вен интактных животных, зарегистрировано расширение вен на 75% к окончанию эксперимента ($p < 0,05$). Обращают на себя внимание результаты флебографии

животных Группы 3, так к 30 суткам эксперимента зафиксировали увеличение диаметра вен (3,9 мм), однако к 180 суткам диаметр вен уменьшился практически до начальных значений (1,77 мм) ($p < 0,05$).

При проведении сонографического исследования на 30 сутки выявленные изменения в Группе 2 были сопоставимы с результатами Группы 3, регистрировали расширение парапростатических вен. На 90 сутки в Группе 3 отмечено значимое уменьшение диаметра тазовых вен до 2,73 ($p < 0,01$). Также не регистрировался рефлюкс в парапростатических венах. К окончанию эксперимента у животных Группы 3 не было зафиксировано значимого увеличения диаметра вен, что может говорить о полной компенсации венозного оттока от органов малого таза.

Исходя из представленных результатов, можно сказать, что создание стойкого расширения вен возможно при сочетании двух факторов: острой венозной гипертензии и дополнительного токсического действия прогестерона. Стоит обратить внимание, что введение стероидного гормона проводили в течение 30 суток после пересечения срединной крестцовой вены. Действие прогестерона в раннем послеоперационном периоде было достаточным, чтобы сформировать и зафиксировать расширение вен малого таза на протяжении 180 суток эксперимента.

На предлагаемой модели возможно изучение патологического влияния хронической венозной гипертензии на органы и ткани малого таза, в частности мужских особей. Так же возможно исследование потенциально новых лекарственных воздействий как на собственно венозную гиперемиию, так и на патологические механизмы, возникающие на его фоне.

Данная модель была запатентована автором в Российской Федерации. Получен патент на изобретение – Способ создания стойкого венозного полнокровия в малом тазу у лабораторных животных. Патент РФ № 2612832, 13.03.2017 (приложение А).

Глава 4

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕНОЗНОГО ПОЛНОКРОВИЯ НА СТРУКТУРУ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

4.1 Морфологическая оценка структуры предстательной железы на фоне хронического венозного полнокровия малого таза в эксперименте

4.1.1 Нормальная морфологическая картина предстательной железы

Понимание любого патологического процесса начинается с изучения нормальной структуры. В своем исследовании мы отталкивались именно от такого принципа.

На данном этапе выполняемой работы крайне важным моментом явилось изучение нормальной структуры предстательной железы. Молодые кролики самцы имеют достаточно крупную железу по массе $7,5 \pm 0,4$ г, относительно массы тела $3,3 \pm 0,6\%$. Такое строение предстательной железы позволяет выделить срединную долю и не задействовать в изучении микроструктуры капсулу простаты. Проведение манипуляций по выделению и препаровке предстательной железы проходило без технических трудностей.

При изучении микропрепаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, световой микроскопией были выявлены пышный эпителий ацинусов, хорошая секреторная активность, проявляющаяся в накоплении эозинофильного компонента внутри ацинусов. Обращали на себя внимание нерасширенные интрапростатические вены.

Окраска по Малори позволила изучить соединительнотканый компонент в предстательной железе. Микроскопическая картина здоровой простаты характеризовалась тонкими фиброзными прослойками, которые четко очерчивали ацинусы железы (рисунок 6).

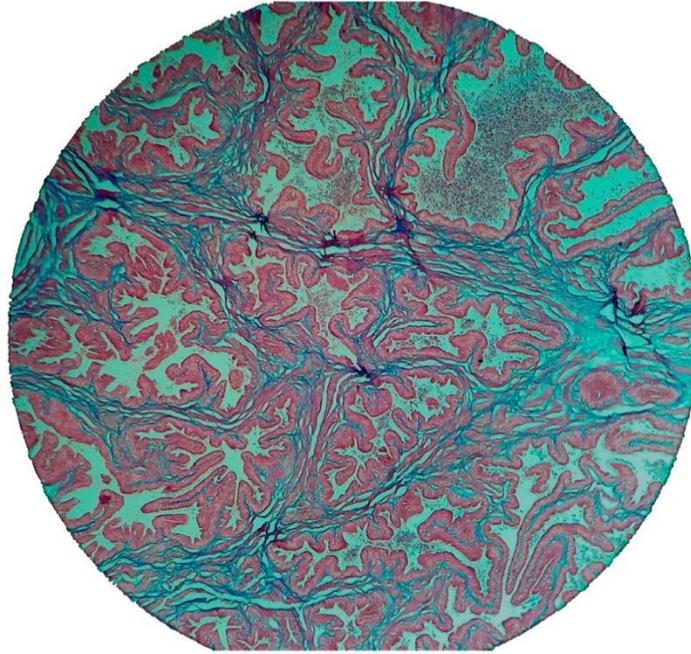


Рисунок 6 – Микрофотография предстательной железы здорового животного.
Окраска по Малори, световая микроскопия, увеличение $\times 100$

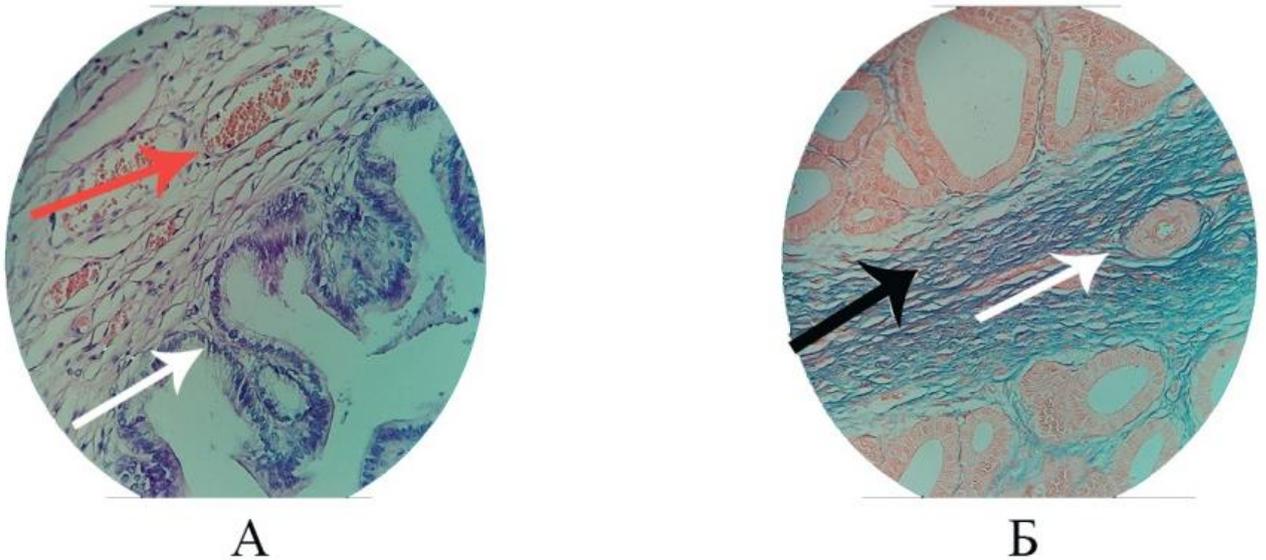
На данном снимке видны выраженный железистый компонент, высокий эпителий, тонкие фиброзные межацинарные волокна.

4.1.2 Оценка морфологического строения предстательной железы через 30 дней эксперимента

Перед обсуждением морфологических изменений в предстательной железе, стоит отметить особенности групп исследования. В Группе 2 было воссоздана модель хронического венозного полнокровия малого таза по предложенному способу. В доказательство созданной модели всем животным Группы 2 были применены прежние эмпирические критерии, разработанные на первом этапе исследования: увеличенный диаметр вен малого таза при дуплексном сканировании, значимый рефлюкс в парапростатических венах, расширение вен при флебографии. В Группе 3 также выполняли указанные исследования венозного

аппарата малого таза, однако, у данной группы животных, получавших изолированно прогестерон, значимых изменений со стороны венозной системы отмечено не было.

Через 30 дней проведения исследования у животных Группы 2 были выявлены изменения в ткани предстательной железы. При исследовании микропрепаратов фиксировали отдельные участки снижения высоты эпителия, некоторого сглаживания контура ацинусов желез. В отдельных полях зрения отмечали незначительную лейкоцитарную инфильтрацию сегментоядерными лейкоцитами. Строма предстательной железы была отечная, фиброзные прослойки визуально несколько утолщены в сравнении с нормальной гистологической картиной. Интрапростатические вены имели расширенный просвет, в некоторых расширенных венах отмечали стаз форменных элементов крови. Стенка вен была несколько утолщена за счет перифокального фиброза (рисунок 7).

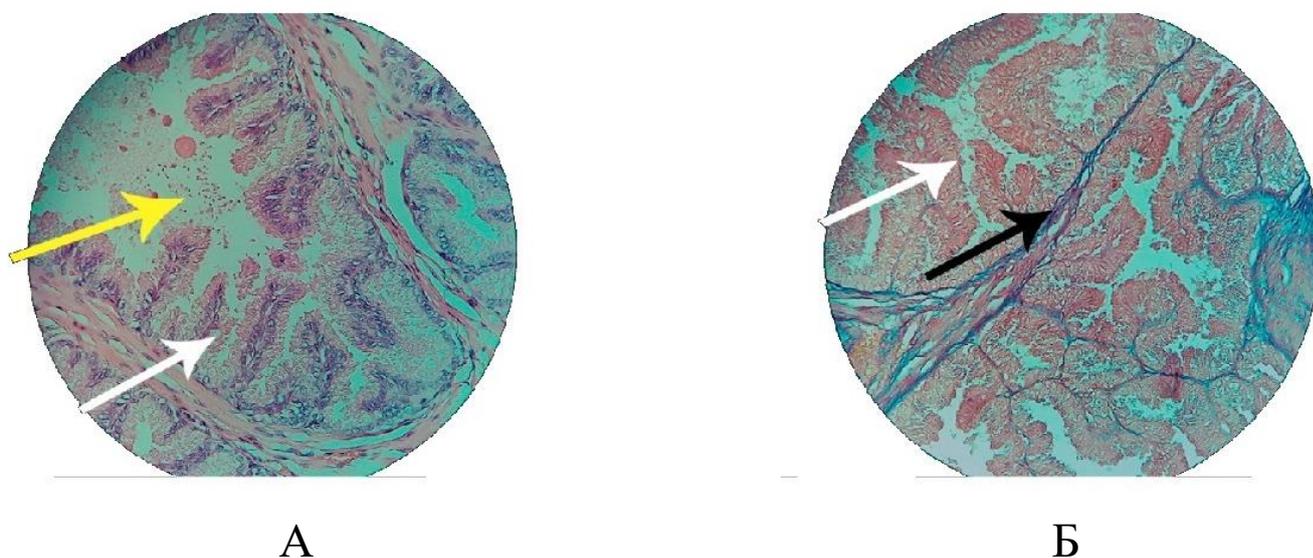


А – Сглаженный контур желез, сниженная секреторная активность (белая стрелка), расширенные интрапростатические вены (красная стрелка), окраска гемотксинин-эозин, $\times 100$;
 Б – Выраженный междольковый фиброз (черная стрелка), перифокальный фиброз и утолщенная стенка венулы (белая стрелка), окраска по Малори, $\times 100$.

Рисунок 7 – Микрофотографии предстательной железы. 30 дней, Группа 2

Данные изменения говорят о начинающемся фиброзе в предстательной железе на фоне изменившихся условий венозного оттока. Визуальный прирост соединительной ткани, исходя из принципов общей патологии, зарегистрирован как следствие возникновения очага воспаления в месте варикозно расширенных вен, что подтверждается интрапростатической лейкоцитарной инфильтрацией. Рост соединительной ткани с вытеснением ацинусов желез и снижением секреторной активности является морфологическим эквивалентом хронического абактериального простатита.

В Группе 3 к 30 суткам эксперимента изменений в гистоархитектонике предстательной железы отмечено не было. Морфологическая картина была тождественна таковой у интактных животных. Хорошая секреторная активность обеспечивалась пышным эпителием ацинусов простаты. Тонкие фиброзные прослойки и не расширенные интрапростатические сосуды не изменяли структуру предстательной железы (рисунок 8).



- А – Фестончатость контура и высота эпителия сохранена (белая стрелка), выраженная секреторная активность (желтая стрелка), окраска гемотоксилин-эозин, $\times 100$;
- Б – Тонкие фиброзные междольковые прослойки (черная стрелка), сохраненный фестончатый контур желез (белая стрелка), окраска по Малори, $\times 100$.

Рисунок 8 – Микрофотографии предстательной железы. 30 дней, 3 группа

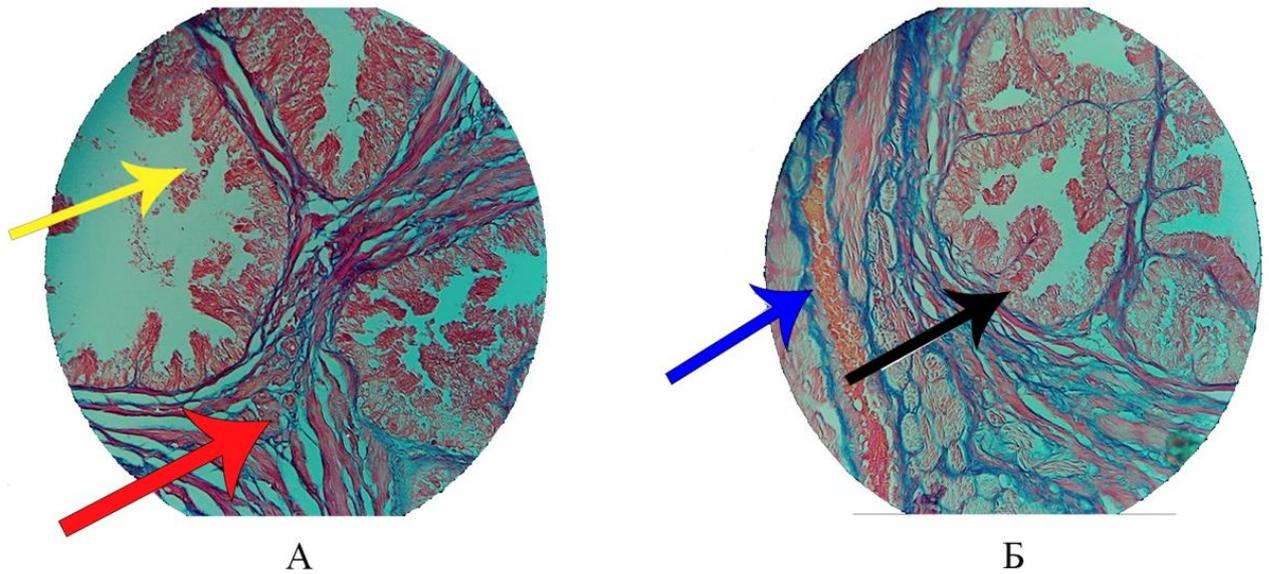
Неизменная ультраструктура простаты у животных Группы 3 к первому месяцу свидетельствует об отсутствии патологического действия прогестерона на последнюю.

4.1.3 Оценка морфологического строения предстательной железы через 90 дней эксперимента

Через 90 дней эксперимента гистологическая структура предстательной железы у животных Группы 2 значительно отличалась от интактных животных. На срезах визуализирован резко сглаженный контур желез, тотально сниженная высота эпителия, редуцированная секреторная активность. В отдельных полях зрения отмечали дексвамированный эпителий, находящийся в просвете ацинусов. Также отмечали участки кистозной трансформации желез.

Стромальный компонент в большей степени состоял из фиброзных волокон. Толстые фиброзные волокна формировали отдельные группы желез. В межацинарных перегородках регистрировали большое количество гистиоцитов и плазматических клеток. На фоне разрастания соединительной ткани отмечали расширение интрапростатических вен. Вены имели утолщенные стенки, также окруженные плазматическими клетками. Вокруг вен обращал на себя внимание выраженный перифокальный фиброз (рисунок 9).

Видимые изменения гистологической структуры предстательной железы в середине эксперимента у животных Группы 2 говорят о продолжении патологического воздействия стойкой венозной гиперемии. Выраженность склеротических процессов в простате говорит о возникшем очаге хронического воспаления, который поддерживался варикоэнозными венами.



А, Б – Десквамированный эпителий в просвете (желтая стрелка), выраженный междольковый и перифокальный фиброз (красная стрелка), расширенные венулы (синяя стрелка), резкое снижение высоты эпителия (черная стрелка), окраска по Малори, $\times 100$.

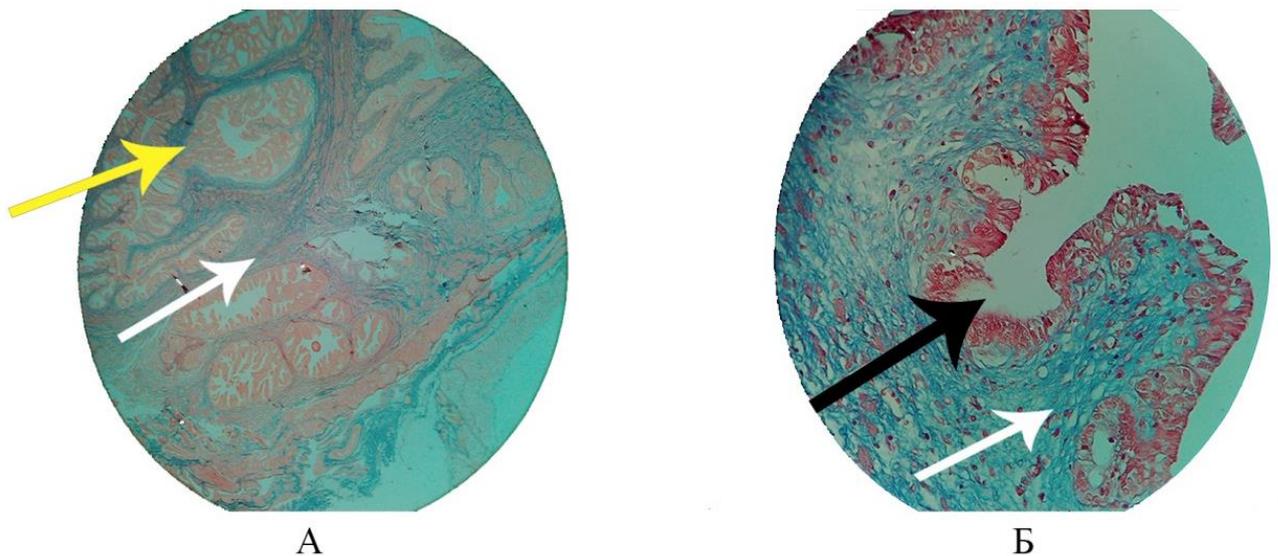
Рисунок 9 – Микропрепарат предстательной железы. 90 дней, 2 группа

При исследовании ультраструктуры предстательной железы у животных Группы 3 на 90 сутки не выявили какие либо изменения относительно первого месяца эксперимента. Также зарегистрирована хорошая секреторная активность, высокий пышный эпителий. Тонкие фиброзные прослойки, с нерасширенными интрапростатическими венами по своей структуре были схожи с таковыми у животных из первого месяца вывода. Таким образом, исходя из полученных данных, можно говорить об отсутствии отдаленных патологических эффектах прогестерона на предстательную железу в эксперименте.

4.1.4 Оценка морфологического строения предстательной железы через 180 дней эксперимента

Наиболее выраженные изменения в структуре предстательной железы животных Группы 2 были выявлены к концу эксперимента. Через 180 дней

наблюдения при изучении срезов простаты визуализировали мелкие группы отдельных ацинусов с резко сниженным эпителием. В просвете желез отсутствовал секрет. В сравнении с изменениями на 90 сутки обращало на себя внимание гораздо более выраженное утолщение стромы. Группировка ацинусов происходила за счет резко утолщенных фиброзных волокон. Толстые фиброзные волокна «удушали» железистые структуры с формированием интраацинарного фиброза. Хроническое воспаление, возникшее в простате, подтверждалось выраженной инфильтрацией макрофагами. Венозный аппарат представлен паретически расширенными венулами, с дескавированным эндотелием. Вокруг варикозных вен отмечали обширный перифокальный фиброз. В дополнении к этому стенка вен также была изменена посредством разрастания соединительной ткани (рисунок 10).



А – Утолщенные фиброзные прослойки «удушают» железистые структуры (белая стрелка), отдельные группы ацинусов со сниженной высотой эпителия (желтая стрелка).

Окраска по Малори, $\times 40$;

Б – Сформированный фиброз внутри ацинусов железы (белая стрелка), резко сглаженный контур эпителия, с отсутствием секрета в просвете (черная стрелка). Окраска по Малори, $\times 100$.

Рисунок 10 – Микропрепарат предстательной железы. 180 день, 2 группа

На 180 сутки исследования структура железы максимально изменилась за счет разрастания соединительной ткани. Фиброз в предстательной железе как итог

хронического воспаления возникшего в результате стойкого расширение вен малого таза является морфологическим эквивалентом хронического абактериального простатита. Таким образом, можно сказать о том, что хроническое венозное полнокровие малого таза может вызывать морфологические изменения в простате, которые выявляются при хроническом воспалении в предстательной железе.

В Группе 3, как и в предыдущие сроки эксперимента, не было выявлено видимых нарушений гистоархитектоники предстательной железы. Микроскопическая картина соответствовала нормальной простате. Достаточно высокий эпителий, с выраженной секреторной активностью. Стромальный компонент в основном был представлен гладкомышечными клетками, фиброзный компонент занимал минимальную площадь. Исходя из этого, можно окончательно сказать об отсутствии нежелательных эффектов прогестерона на структуру предстательной железы.

4.2 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы на фоне хронического венозного полнокровия малого таза в эксперименте

4.2.1 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы, 30 дней

Описательная характеристика гистологической структуры не позволяет провести статистическую обработку полученных результатов. Таким образом, необходим метод их количественной оценки. Исходя из опыта многих исследователей, нами был выбран метод морфометрии полученных микрофотографий в интерфейсе программы ImageJ. Установка дополнительных плагинов позволила выполнять процессинг изображений на высоком уровне.

Как уже было сказано, чтобы оценивать результаты исследовательских групп необходимо четкое понимание нормальных морфометрических показателей. Нами

были выбраны три показателя, по которым оценивался каждый снимок микропрепарата: железистая ткань (ЖТ), гладкомышечные клетки (ГК), фиброзные волокна (ФВ).

Так у интактных животных получены следующие результаты, представленные в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты морфометрического исследования микропрепаратов интактных животных с использованием программы ImageJ

Порядковый номер животного	Показатель доли площади (%)		
	железистая ткань	гладкомышечные клетки	фиброзные волокна
1	87,1	7,5	5,4
2	86,7	6,3	7,3
3	88,1	7,1	4,8
4	88,3	5,8	5,9
5	87,8	6,5	5,7
Среднее значение и диапазон колебаний, $M \pm m$	87,6 \pm 0,68	6,64 \pm 0,67	5,82 \pm 0,93
Критерий χ^2	0,799		

Из представленных данных следует вывод, что полученные значения значимо не различаются между собой, что в свою очередь говорит об однородности группы исследования. Проведение морфометрического исследования неразрывно связано с морфологическим описанием микропрепарата. У здоровых животных доля площади железистого компонента сопоставима с описательной частью ультраструктуры предстательной железы и занимает 87,6 \pm 0,68%. Данные о тонких

фиброзных волокнах соотносятся с низким процентом доли фиброзных волокон в структуре предстательной железы $5,82 \pm 0,93\%$.

Морфометрические показатели, полученные у животных Группы 2 на 1 месяц, представлены в таблице 8.

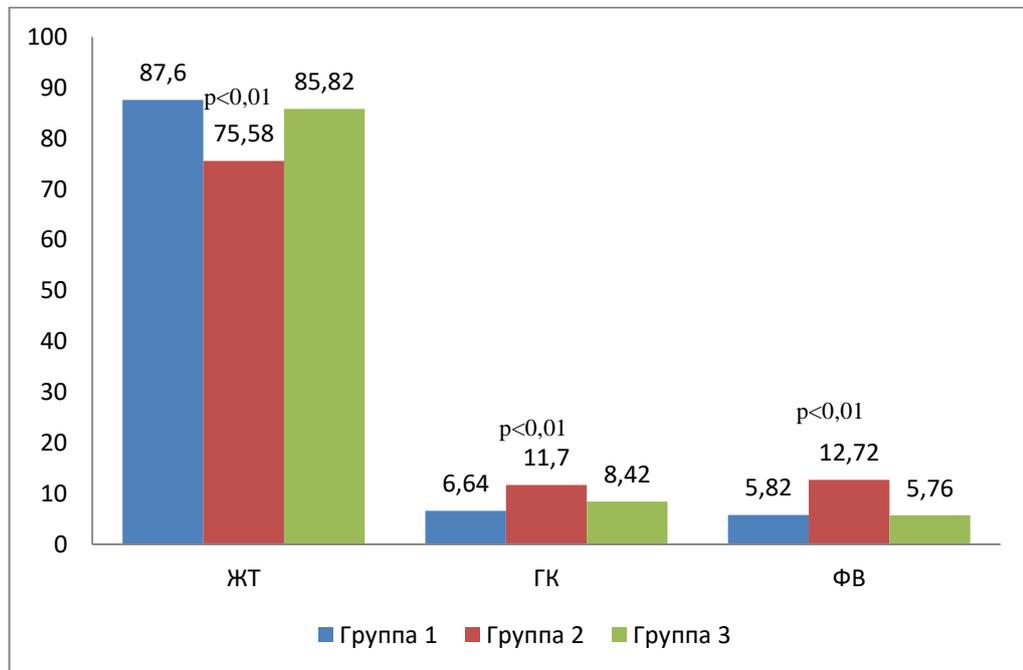
Таблица 8 – Результаты морфометрического исследования микропрепаратов животных Группы 2 с использованием программы ImageJ

Порядковый номер животного	Показатель доли площади (%)		
	железистая ткань	гладкомышечные клетки	фиброзные волокна
1	74,1	13,2	12,7
2	75,3	11,2	13,5
3	76,1	11,4	12,5
4	77,6	10,6	11,8
5	74,8	12,1	13,1
Среднее значение и диапазон колебаний, $M \pm m$	$75,58 \pm 1,34$	$11,7 \pm 0,99$	$12,72 \pm 0,64$
Критерий χ^2	0,564		

В данной группе получены результаты, которые достоверно не отличаются друг от друга. Рост соединительной ткани, зафиксированный при световой микроскопии, подтверждается данными морфометрии. В группе животных с созданным венозным полнокровием малого таза доля площади ФВ $12,72 \pm 0,99\%$ значимо выше в сравнении с интактными животными $5,82 \pm 0,67\%$ ($p < 0,01$). Также отмечается значимое уменьшение доли ЖТ на $13,7\%$ ($p < 0,01$) относительно результатов Группы 1.

В Группе 3 при проведении морфометрии доля площади ЖТ/ГК/ФВ составила $85,8 \pm 2,1/8,4 \pm 2,3/5,7 \pm 0,4\%$. Полученные результаты достоверно различаются с результатами Группы 2 ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание

отсутствие достоверных различий между Группой 3 и Группой 1 ($p>0,05$). Такие показатели распределения долей площадей у животных, изолированно получавших прогестерон, тождественны морфологической картине, полученной при световой микроскопии (рисунок 11).



Примечание – ЖТ – железистая ткань; ГК – гладкомышечечные клетки;
ФВ – фиброзные волокна.

Рисунок 11 – Морфометрические показатели Группы 1, Группы 2 и Группы 3,
30 дней

Результаты через 30 дней полностью соотносятся с описанием микропрепаратов. Значимое нарастание ФВ говорит о начавшемся фиброзе у животных с искусственно вызванным венозным полнокровием малого таза. Такой прирост одного компонента может отрицательно влиять на предстательную железу в целом и проявляться в уменьшении ЖТ.

4.2.2 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы, 90 дней

Увеличение объема соединительной ткани в предстательной железе у животных в Группе 2, начавшееся в начале эксперимента, продолжилось к 90 суткам исследования. Прирост фиброзных волокон при цифровом подсчете был достоверным и составил 47,4% ($p < 0,01$) относительно первого срока наблюдения в Группе 2 и на 75,9% ($p < 0,01$) относительно интактных животных. Такой рост фиброзных волокон мог быть осуществлен только за счет уменьшения объема железистого компонента. Уменьшение доли ЖТ также было достоверным на 15,8% в Группе 2 и на 27% относительно Группы 1 ($p < 0,05$).

Результаты полученные в Группе 2 на 3 месяц исследования представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты морфометрического исследования микропрепаратов Группы 2 с использованием программы ImageJ, 3 месяц

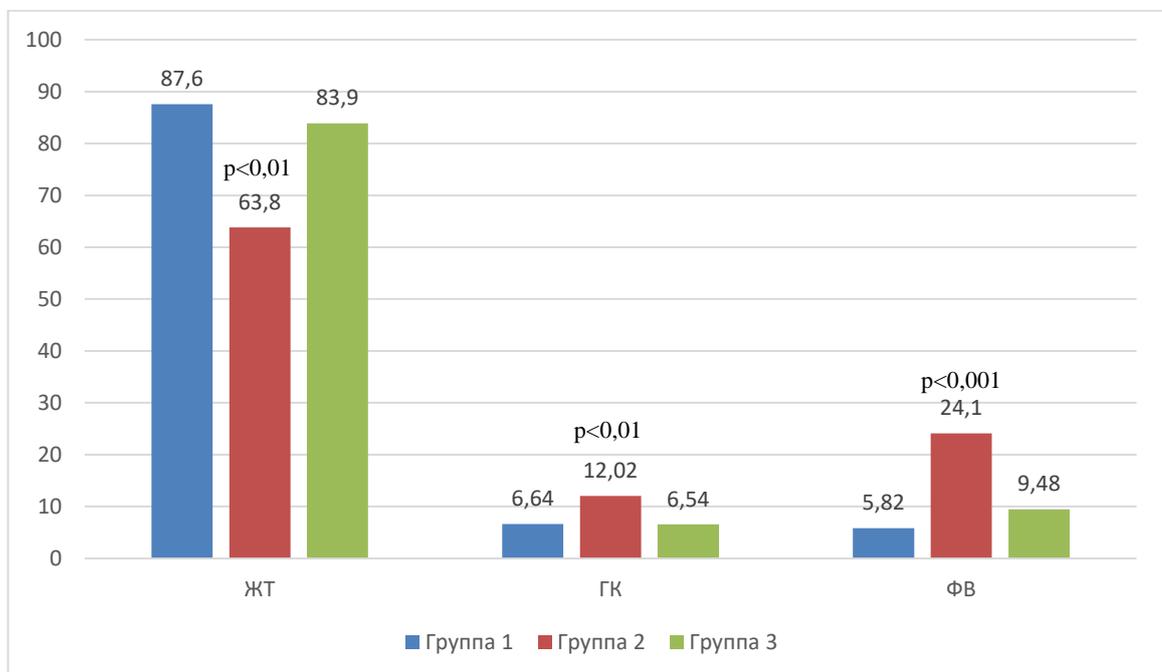
Порядковый номер животного	Показатель доли площади (%)		
	железистая ткань	гладкомышечные клетки	фиброзные волокна
1	65,7	10,2	24,1
2	63,1	9,1	27,8
3	67,4	12,3	20,3
4	63,2	13,7	23,1
5	59,9	14,8	25,3
Среднее значение и диапазон колебаний, $M \pm m$	$63,86 \pm 2,9$	$12,02 \pm 2,4$	$24,12 \pm 2,8$
Критерий χ^2	3,658		

Фиброзные волокна в среднем занимают $24,12 \pm 2,8\%$ поверхности срезов, что говорит о выраженных склеротических процессах в простате. Рост соединительной

ткани может косвенно говорить о возникшем очаге хронического воспаления на фоне хронического венозного полнокровия малого таза.

Результаты, полученные при морфометрии, образцов Группы 3 через 90 дней достоверно не различаются от результатов первого срока вывода. Доля железистой ткани составила $83,9 \pm 0,9\%$, что сопоставимо с результатами через 30 дней ($p > 0,05$). Также не был зарегистрирован рост соединительной ткани, ФВ занимали $6,54 \pm 0,7\%$. В сравнении с Группой 1 и первым месяцем наблюдений результаты не значимы ($p > 0,05$).

Сравнение результатов групп исследования представлено на рисунке 12.



Примечание – ЖТ – железистая ткань; ГК – гладкомышечечные клетки;
ФВ – фиброзные волокна.

Рисунок 12 – Морфометрические показатели Группы 1, Группы 2 и Группы 3,
3 месяц

Исследование продемонстрировало, что через 90 дней у животных с искусственно вызванным венозным полнокровием малого таза идет массивный склеротический процесс в предстательной железе. Замена железистой ткани фиброзной, доказанная морфометрически, отражает роль венозного полнокровия в

изменении гистоархитектоники простаты. Учитывая типовые патологические процессы и исходя из увеличенного объема фиброзной ткани, следует что в предстательной железе на 90 сутки эксперимента возник и активно поддерживался очаг хронического воспаления, который приводил к замещению здоровой железистой ткани афункциональной ригидной фиброзной.

4.2.3 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы, 180 дней

Наиболее выраженные изменения в предстательной железе были выявлены в Группе 2 на 180 день эксперимента (таблица 10).

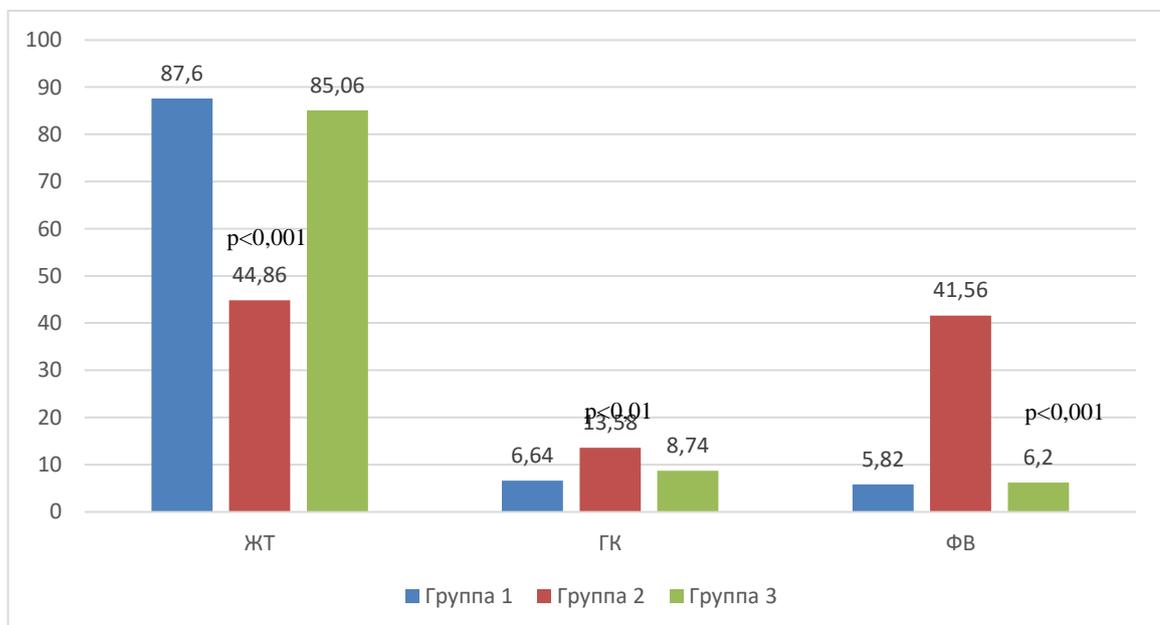
Таблица 10 – Результаты морфометрического исследования микропрепаратов Группы 2 с использованием программы ImageJ, 180 дней

Порядковый номер животного	Показатель доли площади (%)		
	железистая ткань	гладкомышечные клетки	фиброзные волокна
1	44,4	11,8	43,8
2	43,7	14,9	41,4
3	48,1	12,5	39,4
4	41,3	15,3	43,4
5	46,8	13,4	39,8
Среднее значение и диапазон колебаний, $M \pm m$	44,86 \pm 2,67	13,58 \pm 1,5	41,56 \pm 2,01
Критерий χ^2	1,692		

Выраженный фиброз занимающий до 41,6% всей площади главная отличительная особенность строения предстательной железы у животных с

хроническим венозным полнокровием малого таза. Доля площади соединительной ткани в простате оказалась значимо больше относительно интактных животных на 85,9% ($p < 0,001$). Также рост ФВ в указанной группе оказался значимым на 42,01% и на 69,4% относительно первого и второго срока вывода животных из эксперимента соответственно ($p < 0,001$). Железистая ткань вытесняется толстыми фиброзными волокнами и значимо уменьшается на 29,7% в сравнении с результатами на 90 сутки и на 40,6% в сравнении с результатами на 30 сутки ($p < 0,01$).

В Группе 3 наряду с результатами первого и второго срока вывода не фиксировалась значимая разница между соотношением площадей различных структур. Доля железистой ткани составила $85,06 \pm 1,1\%$, гладкомышечных клеток $8,74 \pm 0,8\%$, фиброзных волокон $6,2 \pm 0,8\%$ данные результаты также сопоставимы с результатами группы интактных животных ($p > 0,05$). Также была зафиксирована значимая разница в доли площади всех показателей относительно показателей животных Группы 2. Доля железистой ткани оказалась больше на 47,3% ($p < 0,01$), а фиброзной меньше на 85,08% ($p < 0,01$) (рисунок 13).



Примечание – ЖТ – железистая ткань; ГК – гладкомышечные клетки;

ФВ – фиброзные волокна.

Рисунок 13 – Морфометрические показатели Группы 1, Группы 2 и Группы 3, 6 месяцев

Полученные результаты морфометрии к окончанию эксперимента полностью соотносятся с результатами световой микроскопии. Таким образом, доказана роль хронического венозного полнокровия в выраженном росте фиброзной ткани в предстательной железе. Следует считать, что хроническая регионарная венозная гиперемия может вызывать морфологические изменения в предстательной железе, которые характерны для хронического абактериального простатита. Однако у животных, изолировано получавших прогестерон, не наблюдалось значимых изменений в показателях на протяжении всего эксперимента. Исходя из этого, мы можем сказать об отсутствии отрицательного влияния данного гормона на структуру предстательной железы.

4.3 Химический анализ образцов предстательной железы с определением концентрации гидроксипролина

4.3.1 Результаты химического анализа образцов предстательной железы к 1 месяцу исследования

В качестве маркера роста соединительной ткани нами была выбрана аминокислота гидроксипролин. Как было сказано ранее, данное химическое соединение является продуктом обмена главного белка соединительной ткани коллагена. Определение концентрации гидроксипролина в различных тканях, в том числе в предстательной железе, позволяет оценить интенсивность роста фиброзной ткани химикоаналитическим путем.

На 30 день исследования концентрация гидроксипролина у интактных животных составила $15,7 \pm 1,4$ мг %. Значимо большие значения получены в Группе 2, разница составила 21,9% ($p < 0,01$). Результат Группы 3 достоверно не отличался от результатов Группы 1 и составил $16,9 \pm 1,8$ мг % ($p > 0,05$) (рисунок 14).

Выявлена положительная корреляция между значимым увеличением доли площади фиброзных волокон и повышенной концентрацией гидроксипролина у животных Группы 2. В Группе 3 отсутствие роста фиброзной ткани, зафиксированное визуально и с помощью морфометрии также было доказано достоверно более низкими значениями концентрации гидроксипролина относительно Группы 2 (рисунок 14).

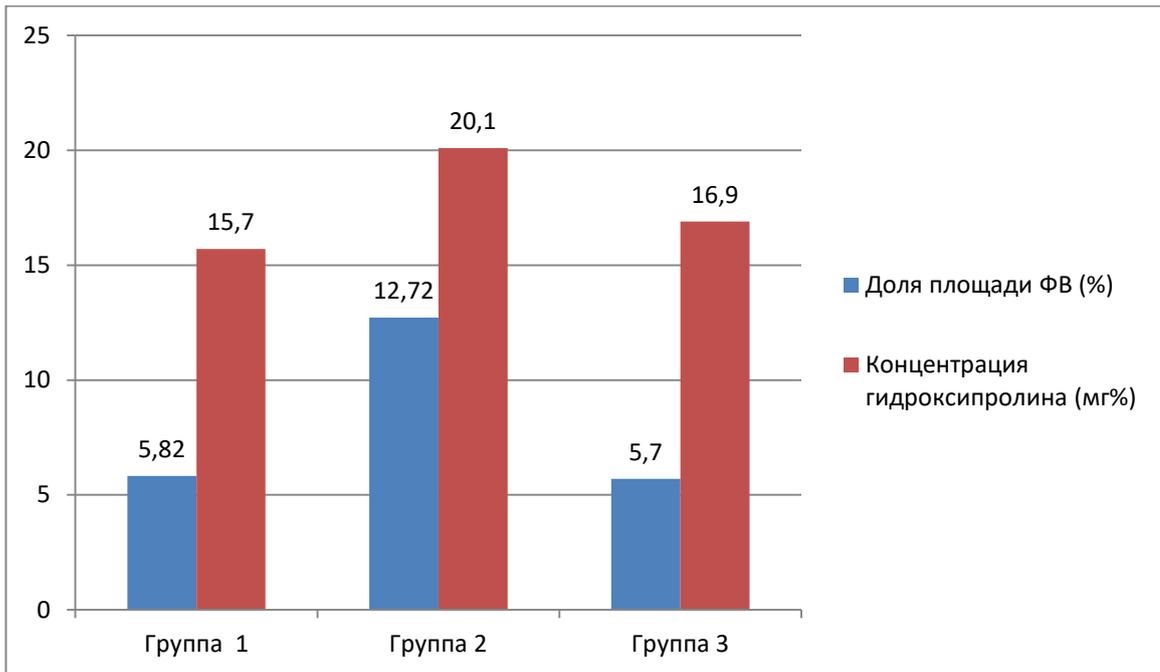


Рисунок 14 – Сравнительная оценка доли площади фиброзных волокон и концентрации гидроксипролина у животных Групп 1, 2, 3 в первый месяц наблюдения

На 90 день эксперимента отмечали повышенный уровень гидроксипролина у животных Группы 2. Абсолютное значение составило $43,9 \pm 2,1$ мг %, что на 54,2% больше результатов 1 месяца наблюдений этой же группы ($p < 0,01$) и на 64,2% больше результатов интактных животных ($p < 0,01$). Изолированное введение прогестерона животным Группы 3 не вызывало значимых изменений в результатах, полученных при химическом анализе образцов предстательной железы. Концентрация гидроксипролина составила $17,1 \pm 1,4$ мг %, данный результат не значим относительно результатов, полученных через 30 дней эксперимента, и

интактных животных ($p>0,05$). Выявленные значимо большие концентрации гидроксипролина в ткани предстательной железы у животных Группы 2 тождественны результатам световой микроскопии и морфометрии. Повышенное содержание данной аминокислоты говорит о развившемся фиброзе простаты, и доказывает роль хронического венозного полнокровия в склерогенезе в предстательной железе, как морфологическом эквиваленте хронического абактериального простатита (рисунок 15).

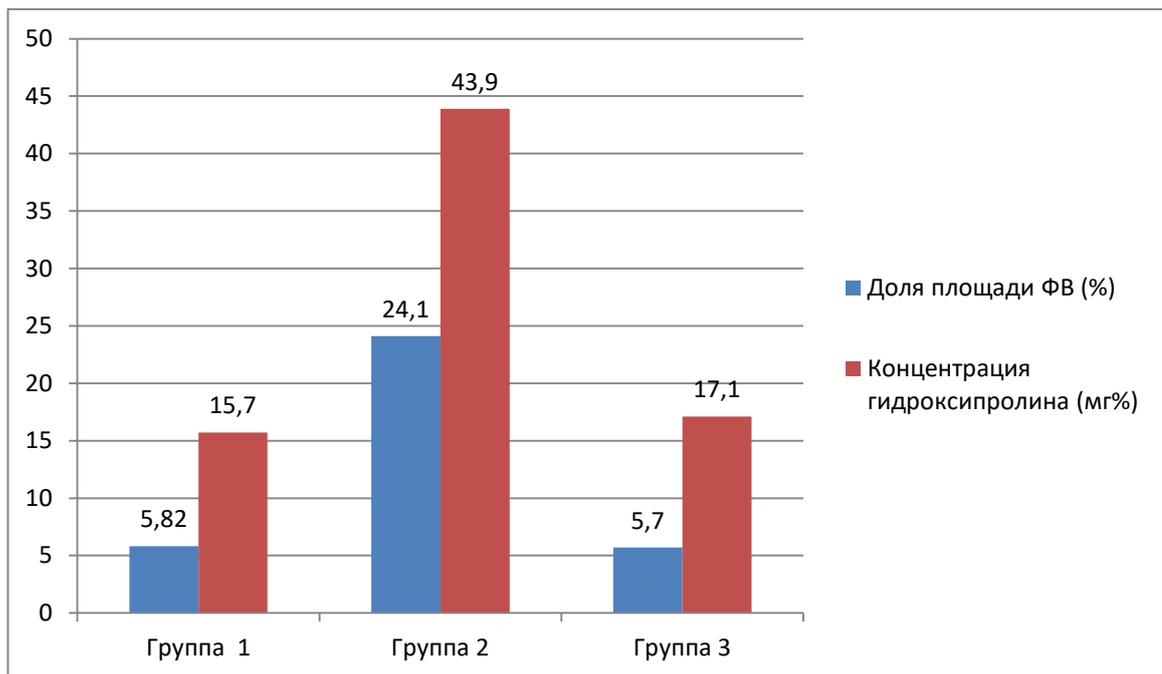


Рисунок 15 – Сравнительная оценка доли площади фиброзных волокон и концентрации гидроксипролина у животных Группы 1, 2, 3 в 3 месяц наблюдения

К окончанию эксперимента в группе с вызванным хроническим венозным полнокровием малого таза была зафиксирована максимальная концентрация гидроксипролина $54,8 \pm 1,9$ мг %. Выявлена положительная корреляция между содержанием гидроксипролина в ткани предстательной железы и занимаемой долей соединительной ткани при выполнении морфометрии. Такая корреляция позволяет говорить об однозначной отрицательной роли стойкого расширения вен малого таза на структуру предстательной железы. Низкая и сопоставимая с результатами интактных животных концентрация гидроксипролина

($17,6 \pm 0,7$ мг %) в образцах животных Группы 3 доказывает отсутствие отрицательного эффекта изолированного введения прогестерона на структуру и биохимический состав предстательной железы (рисунок 16).

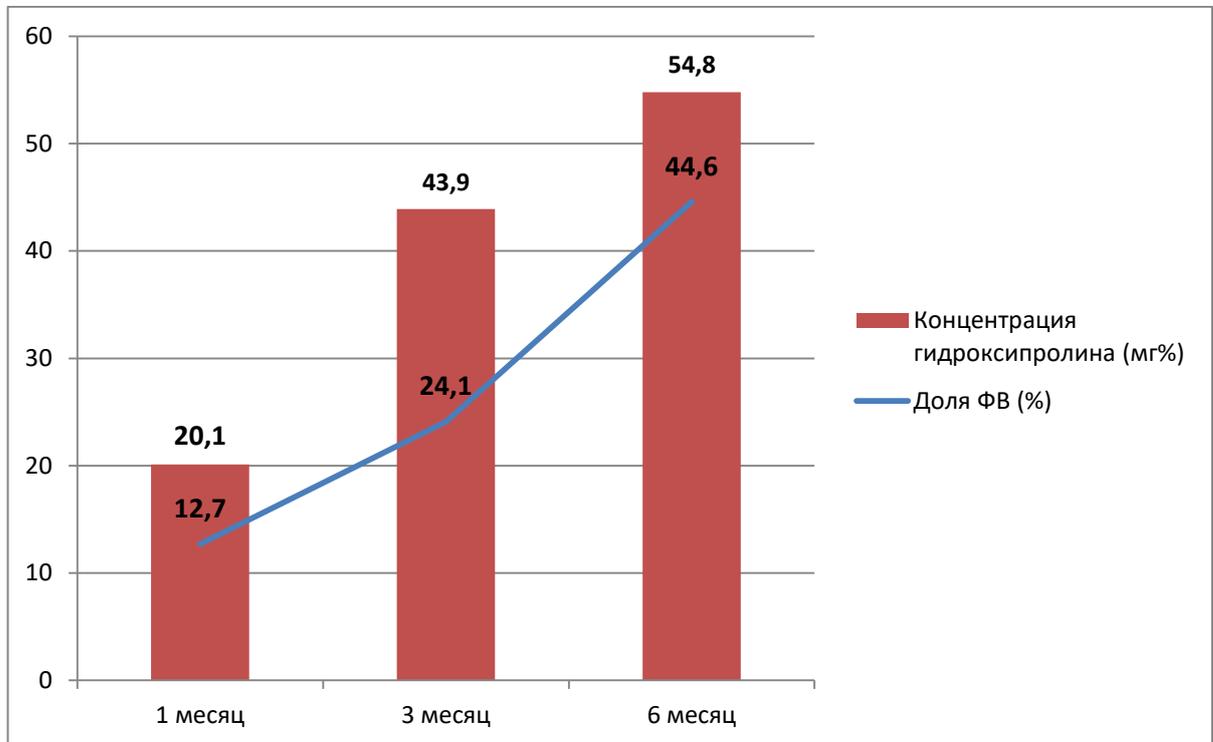


Рисунок 16 – Доля площади фиброзных волокон и концентрации гидроксипролина у животных Группы 2 на протяжении всего эксперимента

РЕЗЮМЕ

В Группе 2 были выявлены значительные изменения в структуре предстательной железы. При проведении световой микроскопии начавшийся фиброз в первый месяц исследования прогрессивно продолжался до окончания эксперимента. Возникшие изменения в гемодинамике малого таза, заключающиеся в расширении вен, повлекли за собой нарушение гистоархитектоники предстательной железы. Рост фиброзных волокон «удушал» железистые структуры, замыкая их в отдельно лежащие группы. Нарастающая лейкоцитарная инфильтрация ткани простаты говорит о персистирующем очаге хронического воспаления, которое привело к таким грубым нарушениям.

Обозначенные изменения, зафиксированные при световой микроскопии, полностью соотносятся с данными морфометрии. Значимым оказалось увеличение доли фиброзных волокон на 71,4% с 30 по 180 день у животных Группы 2 ($p < 0,01$). Увеличение доли соединительной ткани положительно коррелирует с увеличением концентрации гидроксипролина в предстательной железе у животных Группы 2 на 63,3% ($p < 0,01$). Значимое уменьшение доли железистой ткани на 41,3% ($p < 0,01$) к 6 месяцу наблюдения сопоставимо с изменениями найденными при световой микроскопии.

При этом стоит отметить, что изолированное введение прогестерона не приводило к значимым изменениям в гистоархитектонике предстательной железы. Отсутствие изменений в ультраструктуре простаты подтверждаются морфометрическими показателями и данными химического анализа. Результаты значимо не отличаются от интактных животных.

Таким образом, созданная модель стойкого венозного полнокровия приводит к выраженным изменениям в предстательной железе. На данном этапе исследования доказана роль регионарного венозного полнокровия в склерогенезе простаты, развития стромального отека и уменьшении объема железистой ткани. Полученные результаты подтверждают патогенитическую роль венозной гиперемии в развитии гистологических проявлений ХП/СХТБ.

Глава 5

ОЦЕНКА ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ВЕНОТОНИКА, АНТИОКСИДАНТА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ПРЕДСТАТЕЛЬНУЮ ЖЕЛЕЗУ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕНОЗНОГО ПОЛНОКРОВИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

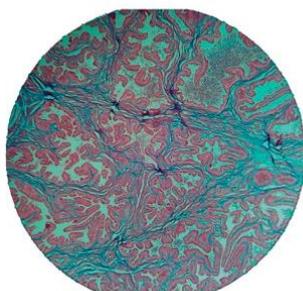
5.1 Морфологическая оценка структуры предстательной железы на фоне фармакологических воздействий ресвератрола, диосмина и их комбинации

5.1.1 Морфологическая характеристика предстательной железы животных, 30 дней

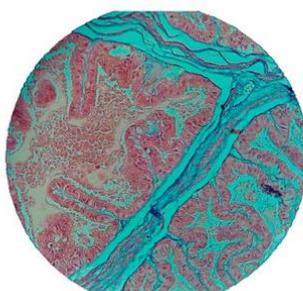
Через 30 дней морфологическое исследование предстательной железы в Группе 1 показало следующие результаты. Ткань простаты была незначительно изменена. Изменения проявлялись в некотором снижении высоты эпителия, уменьшении фестончатости контура желез, снижении секреции (меньшее количество секрета в просвете ацинусов относительно здоровых животных). Междольковые перегородки были незначительно утолщены за счет разрастания фиброзных волокон. Обращали на себя внимание несколько расширенные интрапростатические вены. Также регистрировали незначительный перивенулярный отек. Неярко выраженная лейкоцитарная инфильтрация не вызывала видимых изменений в ткани простаты (рисунок 17, А).

В Группе 2 микроскопическая картина предстательной железы также была незначительно изменена. Отмечали снижение высоты эпителия, несколько растянутые ацинусы. Несмотря на видимые интраацинарные изменения, патологии венозного аппарата выявлено не было. Интрапростатические вены не были расширены, отсутствовал перивенулярный отек. Наряду с этим не была выявлена лейкоцитарная инфильтрация (рисунок 17, Б).

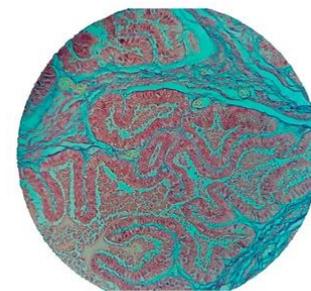
В группе животных, которые получали комбинацию ресвератрола и диосмина, видимых изменений в ткани простаты не было зарегистрировано. Морфологическая картина была схожа с морфологией здоровых животных. Пышный фестончатый контур, обильная секреция, тонкие фиброзные прослойки – характеристика гистоархитектоники предстательной железы животных Группы 3 (рисунок 17, В).



А



Б



В

А – Группа 1. Незначительно измененная предстательная железа, сглаженный контур, тонкие фиброзные прослойки; Б – Группа 2. Измененная простата, сглаживание контура ацинусов, незначительно утолщенные фиброзные волокна; В – Группа 3. Нормальная морфологическая картина, «пышные» железы, тонкие фиброзные волокна.

Рисунок 17 – Микрофотографии предстательной железы, 30 дней, окраска по Малори, увеличение $\times 100$

Следуя принципам минимизации использования лабораторных животных, сравнение групп исследования проходило, учитывая результаты предыдущего этапа. В сравнении с интактными животными максимально приближенная визуальная морфологическая картина была у животных Группы 3. Наряду с этим в образцах предстательной железы животных Группы 1 и 2 были видны изменения схожие с изменениями в группе 4. Однако степень выраженности была недостаточно явной.

Слабовыраженные изменения на первом месяце в Группе 1 могут быть объяснены протективным воздействием ресвератрола, выступающего в роли мощного антиоксиданта, утилизирующего продукты обмена и сдерживающего

патологическое влияние очага хронического воспаления в предстательной железе, возникшего на фоне венозного полнокровия.

Протективное влияние диосмина на структуру предстательной железы подтверждается нерасширенными интрапростатическими венами, низкой степенью лейкоцитарной инфильтрации. Все это привело к сдерживанию роста соединительной ткани в предстательной железе, как морфологического эквивалента хронического абактериального простатита.

Максимальный протективный эффект в первом месяце был замечен у животных, получавших комбинацию двух препаратов. Положительное влияние на венозную стенку венотоника с одной стороны, с другой антиоксидантная поддержка обеспечили фактически полную «защиту» ультраструктуры предстательной железы от возникшей острой перестройки регионарной гемодинамики.

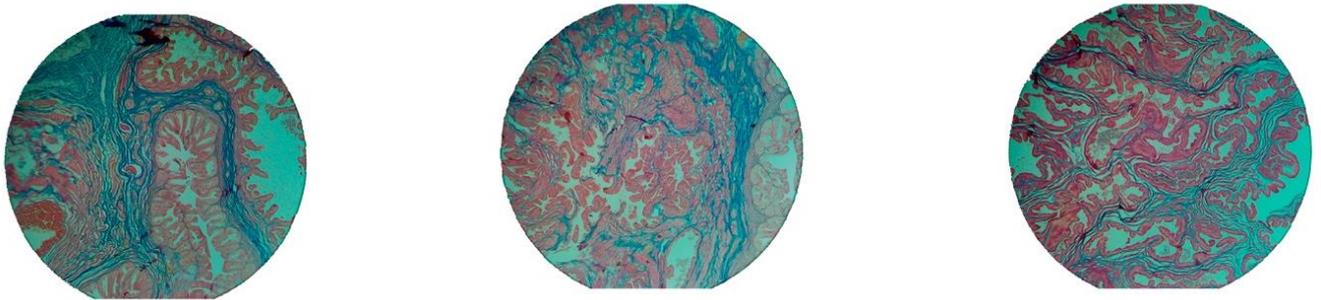
5.1.2 Морфологическая характеристика предстательной железы животных, 90 дней

Через 90 дней у животных Группы 1 строение предстательной железы отличалось от нормального. Были зарегистрированы следующие изменения: снижение секреции железы, десквамация эпителия ацинусов, сглаживание фестончатого контура. Стромальный компонент в большинстве полей зрения представлен плотными фиброзными прослойками. Интрапростатические вены расширены, выявлен перивенулярный отек с начинающимся фиброзом. В отдельных полях зрения выявлена лейкоцитарная инфильтрация. Такие изменения могут быть объяснены недостаточным протективным эффектом ресвератрола (рисунок 18, А).

Изолированное введение лабораторным животным диосмина также не привело к протекции предстательной железы в ответ на изменившиеся условия регионарной гемодинамики. В простате были выявлены патологические

изменения. Микроскопическая картина предстательной железы была схожа с образцами Группы 1. Высота эпителия была снижена, наряду с утратой пышности железистых структур отмечали уменьшение количества секрета в просвете ацинусов. Обращало на себя внимание паретическое расширение интрапростатических вен, с отеком стромы, утолщением междольковых перегородок, с преобладанием фиброзного компонента (рисунок 18, Б).

В Группе 3, животные, получавшие комбинацию диосмин и ресвератрол, были выявлены визуальные изменения в ультраструктуре предстательной железы. Однако данные результаты кардинально не изменили гистоархитектонику простаты. В срезах предстательной железы отмечали незначительное снижение секреции эпителия, несмотря на это контур ацинусов и высота эпителия были сопоставимы со здоровыми животными. Стромальный компонент был представлен в большей степени гладкомышечными клетками и тонкими фиброзными прослойками. Интрапростатические вены были не расширены, отсутствовали перифокальные изменения (рисунок 18, В).



А

Б

В

А – Группа 1. измененная структура предстательной железы, десквамированный эпителий, плотные толстые фиброзные прослойки, перифокальный фиброз интрапростатических вен;
 Б – Группа 2. Измененная простата, отек стромы, утолщение фиброзных волокон, значительное снижение секреции эпителия; В – Группа 3. преобладание гладкомышечных клеток в междольковых перегородках, незначительное изменение железистого компонента: снижение секреции, сглаживание контура.

Рисунок 18 – Микрофотографии предстательной железы, 90 дней, окраска по Малори, увеличение $\times 100$

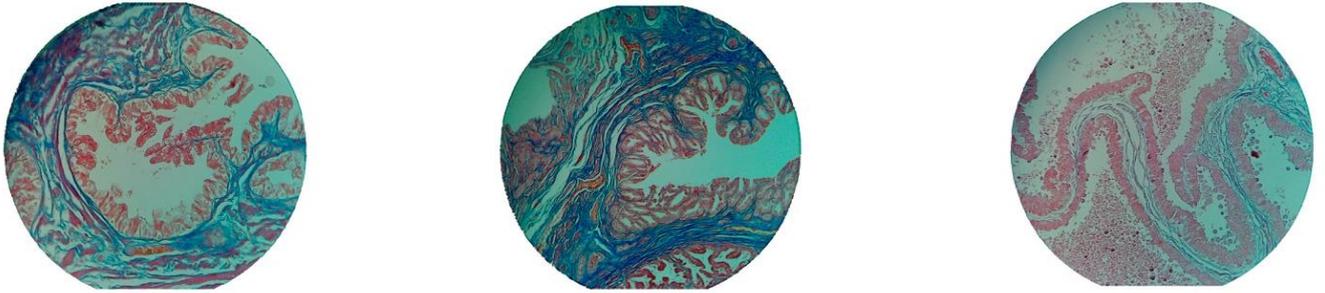
Возникшая на 90 сутки эксперимента стойкая венозная гиперемия заметно изменила структуру предстательной железы у животных в Группе 1 и Группе 2. Такие изменения возникли за счет недостаточной протекции изолированно одним или другим фармакологическим препаратом. У животных, получавших комбинацию ресвератрол и диосмин, хоть и были выявлены незначительные визуальные изменения, однако они не повлекли за собой снижение секреции эпителия и рост соединительной ткани.

5.1.3 Морфологическая характеристика предстательной железы животных, 180 дней

Значительные изменения гистоархитектоники предстательной железы были выявлены через 180 дней эксперимента в Группе 1 и Группе 2. У животных, получавших изолированно ресвератрол, был зарегистрирован сглаженный контур желез, практически полное отсутствие секрета внутри ацинусов. Утолщенные фиброзные межацинарные перегородки отграничивали ацинусы, группируя их. Обращали на себя внимание паретически расширенные интрапростатические вены со сладжированными эритроцитами в просвете (рисунок 19, А).

В Группе 2 результаты световой микроскопии были схожи с Группой 1. Сниженный по высоте эпителий предстательной железы выделял малое количество секрета в просвет ацинусов. Толстые фиброзные волокна «удушали» железистую ткань, вытесняя ее. Визуально такие изменения сопоставимы с результатами полученными в Группе 4 на 3 месяц исследования (рисунок 19, Б).

В Группе 3 были отмечены незначительные изменения в структуре предстательной железы. Визуализировали несколько утолщенные междольковые перегородки. Однако данные изменения не повлияли на изменения со стороны железистого аппарата простаты: пышный фестончатый контур ацинусов обеспечивал хорошую секреторную активность (рисунок 19, В).



А

Б

В

А – Группа 1. выраженный фиброз за счет утолщения междольковых перегородок, уменьшение доли ацинусов предстательной железы; Б – Группа 2. фиброзные волокна занимают значительную часть поля зрения, сниженная высота железистого эпителия со сглаживанием его контура; В – Группа 3. отмечается выраженная секреция эпителия, хорошо развитая фестончатость контура ацинусов, тонкие фиброзные прослойки.

Рисунок 19 – Микрофотографии предстательной железы 180 дней, окраска по Малори, увеличение $\times 100$

Таким образом, исходя из полученных результатов световой микроскопии, можно сказать, что максимальным протективным эффектом предстательной железы на фоне хронического венозного полнокровия обладала комбинация ресвератрола и диосмина. Минимальные изменения через 180 дней эксперимента наряду с выраженными изменениями в группах животных, получавших изолированно диосмин и ресвератрол, говорят о сочетанном защитном фармакологическом воздействии данных препаратов.

5.2 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы на фоне фармакологических воздействий ресвератрола, диосмина и их комбинации

5.2.1. Морфометрическая оценка структуры предстательной железы, 30 дней

Следуя принципам 2 этапа исследования, была произведена морфометрическая оценка структуры предстательной железы. Также как и на предыдущем этапе оценивались доли площади железистой ткани (ЖТ), гладкомышечных клеток (ГК), фиброзных волокон (ФВ). Морфометрическое исполнение данных световой микроскопии позволило провести статистический анализ структуры простаты и дать объективную оценку различным фармакологическим воздействиям. Большой акцент в оценке этих воздействий был уделен именно развитию соединительной ткани, потому как именно фиброз простаты является морфологическим эквивалентом хронического абактериального простатита.

На 30 сутки у животных Группы 1 наблюдалось значимое увеличение доли фиброзных волокон относительно Групп 2 и 3. Прирост составил 35,9% и 37,8% соответственно ($p < 0,01$). В сравнении с интактными животными значимых отличий выявлено не было. Доля площади фиброзных волокон была значимо ниже на 41,4% в сравнении с группой не получавших какие либо лекарственные препараты ($p < 0,01$).

У животных Группы 2 доля железистой ткани составила $85,86 \pm 1,19\%$. Данный результат значимо не отличается от результатов, полученных в Группе 1 $81,62 \pm 1,45\%$ ($p > 0,05$) и Группы 3 $87,18 \pm 0,95\%$ ($p > 0,05$), но значим относительно Группы 4 $75,58 \pm 1,34\%$ ($p < 0,01$) (таблица 11).

Таблица 11 – Результаты морфометрического исследования микропрепаратов животных через 30 дней исследования с использованием программы ImageJ

Группы животных	Показатель доли площади (%)			Критерий χ^2
	железистая ткань %	гладкомышечные клетки %	фиброзные волокна %	
Группа 1	81,62±1,45	10,92±1,44	7,46±0,44	0,968
Группа 2	85,86±1,19	9,36±1,32	4,78±0,64	1,163
Группа 3	87,18±0,95	8,18±1,25	4,64±0,65	1,161
Группа 4	75,58±1,34	11,7±0,99	12,72±0,64	0,564
Группа 5	87,6±0,68	6,64±0,67	5,82±0,92	0,799

Отсутствие патологического влияния венозного полнокровия малого таза на структуру предстательной железы при проведении световой микроскопии у животных Группы 3 подтверждается результатами морфометрии (рисунок 20).

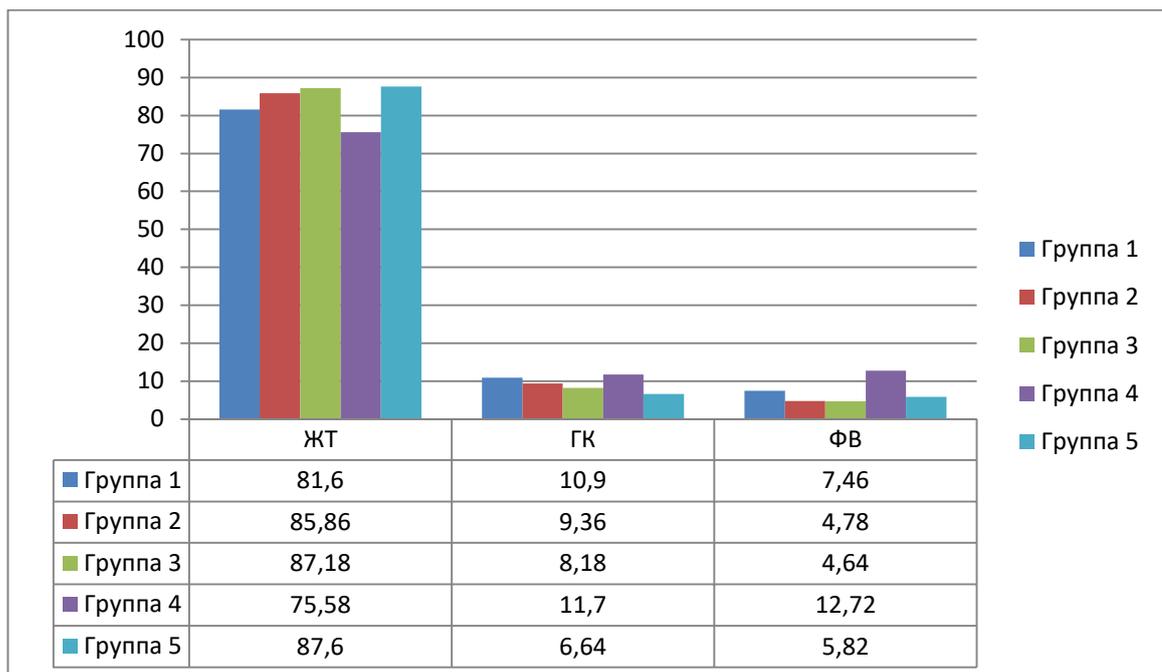


Рисунок 20 – Сравнение показателей ЖТ/ГК/ФВ первый срок вывода.

Все группы исследования

Результаты, полученные при подсчете ультраструктур, подтверждают факт, что острое расширение вен малого таза минимально воздействовало на животных, которые получали диосмин и комбинацию диосмина и ресвератрола. Значимые изменения в структуре предстательной железы у животных, получавших

ресвератрол, говорят о недостаточном протективном эффекте изолированного приема антиоксиданта.

5.2.2 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы, 90 дней

Через 90 дней произошло еще большее разрастание соединительной ткани в предстательной железе у животных Группы 1, что было подтверждено морфометрическими показателями. Доля ФВ составила $14,1 \pm 1,05\%$, что на 47% больше результатов 1 месяца ($p < 0,01$). Увеличение доли фиброзных волокон, безусловно, отрицательно сказалось на железистой ткани, доля площади которой составила $76,52 \pm 0,97\%$ и оказалась значимо ниже результатов первого месяца наблюдения и нормальных значений ($p < 0,05$). Показатель ЖТ у животных Группы 4 был значимо ниже на 16,5% ($p < 0,01$), а доля ФВ был значимо выше на 41,5% ($p < 0,01$). Однако зафиксировано отсутствие значимых различий между результатами через 30 дней от начала эксперимента в группе 4 и 90 дней в Группе 1 ($p > 0,05$) (рисунок 21).

В Группе 2 доля фиброзных волокон значительно увеличилась, прирост составил 62%. Такое увеличение доли ФВ значимо больше относительно результатов 1 месяца эксперимента ($p < 0,01$). Склероз предстательной железы был значимо меньше результатов Группы 4 на 53,9% ($p < 0,01$). Однако также как и в Группе 1, не было значимых отличий от результатов на 30 сутки в Группе 4 ($p > 0,05$) (таблица 12).

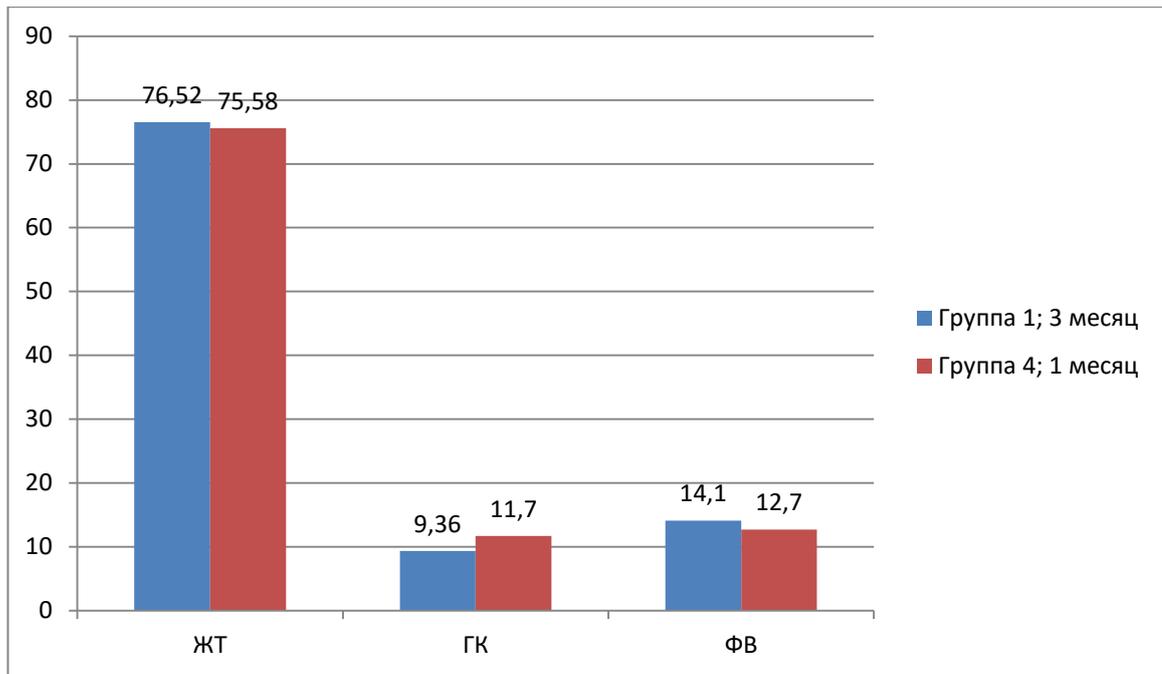


Рисунок 21 – Морфометрическая оценка предстательной железы животных Группы 1 через 90 дней исследования и Группы 4 через 30 дней

Таблица 12 – Результаты морфометрического исследования микропрепаратов животных через 90 дней исследования с использованием программы ImageJ

Группы животных	Показатель доли площади (%)			Критерий χ^2
	железистая ткань %	гладкомышечные клетки %	фиброзные волокна %	
Группа 1	76,52±0,97	9,36±1,9	14,1±1,05	2,045
Группа 2	77,7±0,76	9,54±0,7	12,8±0,9	0,485
Группа 3	85,06±1,1	8,74±0,82	6,2±0,8	0,830
Группа 4	63,88±2,89	12,02±2,37	24,12±2,76	0,564
Группа 5	87,6±0,68	6,64±0,67	5,82±0,92	0,799

В Группе 3 не было выявлено значимых отличий от результатов 1 месяца исследования. Высокий процент доли ЖТ 85,06±1,1% сопоставим с данными морфометрии интактных животных ($p > 0,05$). Отсутствие достоверного нарастания доли ФВ у животных, которые получали комбинацию препаратов ресвератрол

и диосмин, говорит о протективном эффекте данных препаратов. Значение доли ФВ было значимо меньше относительно Группы 1 и Группы 2, на 56% и 51,6% соответственно ($p < 0,01$). Такие данные морфометрии подтверждают результаты, полученные при проведении световой микроскопии.

5.2.3 Морфометрическая оценка структуры предстательной железы, 180 дней

К окончанию эксперимента были выявлены максимальные изменения не только при изучении микропрепаратов световой микроскопией, но и при проведении морфометрического анализа. После машинного анализа полученных микрофотографий в Группе 1 был выявлен продолжающийся рост ФВ на 38% относительно результатов на 90 сутки ($p < 0,01$). Занимаемая доля площади ФВ у животных Группы 1 $\text{ФВ} = 22,74 \pm 1,67$ ($p < 0,01$) и Группы 2 $\text{ФВ} = 21 \pm 1,31$ ($p < 0,01$) значительно увеличилась относительно 3 месяца наблюдения. Таким образом, можно сказать, что эффект ресвератрола и диосмина при применении в монорежиме был недостаточным, в предстательной железе развился склероз с вытеснением железистой ткани.

В Группе 3 результаты значимо отличались от результатов 3 месяца наблюдения. Уменьшение доли ЖТ с 90 по 180 сутки исследования на 6,7% с $85,06 \pm 1,1\%$ до $79,36 \pm 1,02\%$ оказалось значимым ($p < 0,01$). Увеличение площади фиброзных волокон было значимым в сравнении с 3 месяцем эксперимента и составило 36,7% с $6,2 \pm 0,8\%$ до $9,08 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$). В сравнении с группой интактных животных доля ФВ также оказалась значимо больше на 35,9% ($p < 0,01$). Такие изменения в простате к концу эксперимента у животных, которые получали комбинацию двух препаратов, объясняются постепенным снижением их протективного эффекта. Но значимо меньшие показатели доли ФВ и значимо большая площадь ЖТ относительно животных без фармакологического воздействия на протяжении всего эксперимента позволяют считать оправданным

применение именно комбинации двух препаратов. Использование диоасмина совместно с ресвератролом позволило снизить объем поражения и рост фиброзной ткани в предстательной железе, на фоне хронической тазовой венозной гиперемии.

5.3 Химический анализ образцов предстательной железы с определением концентрации гидроксипролина

5.3.1 Результаты химического анализа образцов предстательной железы к 1 месяцу исследования

На 30 сутки исследования в Группе 1 концентрация гидроксипролина составила $19,74 \pm 0,73$ мг %, данный результат значимо не отличается от результата животных, не получавших лекарственных препараты. Содержание гидроксипролина было больше на 27,2% и на 21,88% относительно результатов Групп 2 и 3 ($p < 0,01$). Также значимым оказалось различие с группой интактных животных и составило 20,5%. Увеличение содержания гидроксипролина у животных Группы 1 говорит о начавшемся фиброзе в предстательной железе.

Не было выявлено значимых отличий от нормальных у животных Группы 2 – 15,42 мг % ($p > 0,05$). Применение венотоника в острую фазу перестройки кровообращения в малом тазу было оправдано и показало достаточно хорошие результаты в нивелировании эффектов возникшего стойкого расширения вен малого таза. Концентрация гидроксипролина в предстательной железе была на 23,3% меньше чем у животных без какой-либо лекарственной поддержки ($p < 0,05$).

Минимальные абсолютные значения концентрации были получены в образцах простат животных Группы 3 – 14,36 мг %. На первом сроке наблюдения данный результат значимо не отличался от результатов Группы 2 и Группы 5. Значимым оказалось отличие от Группы 4 на 28,6% ($p < 0,01$). Такая минимальная

концентрация может быть объяснена защитным действием антиоксиданта и венотоника в комбинации.

Данные химического анализа положительно коррелируют с данными морфометрии во всех 3 группах. Выявлена связь увеличения доли фиброзных волокон с увеличением концентрации гидроксипролина (рисунок 22).

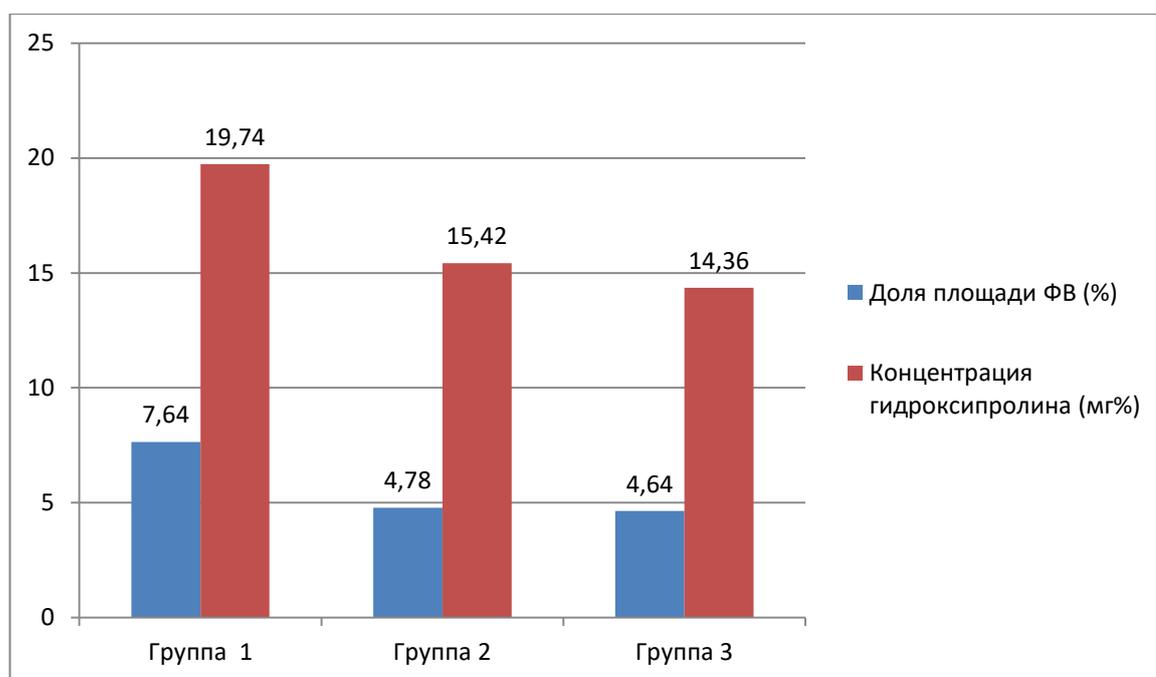


Рисунок 22 – Сравнительная оценка доли площади фиброзных волокон и концентрации гидроксипролина у животных Группы 1, 2, 3 на 30 сутки наблюдения

На 90 сутки эксперимента зарегистрировано продолжающееся увеличение концентрации гидроксипролина в Группе 1. Прирост составил 25,1% относительно первого месяца наблюдения ($p < 0,01$). Показатель в 26,36 мг % оказался максимальным среди всех групп исследования. Склерогенез в простате, выявленный при проведении световой микроскопии и морфометрии подтверждается данными химического анализа. Между увеличением уровня гидроксипролина и долей ФВ в ткани простаты выявлена положительная корреляция. Выявленная недостаточная эффективность ресвератрола в монорежиме говорит о необходимости комбинированной профилактики склероза.

Обращает на себя внимание повышение уровня гидроксипролина в Группе 2, на 33,9% относительно 1 месяца и на 24,6% относительно результатов Группы 3 ($p < 0,01$). По всей видимости, стоит говорить о доказанном срыве компенсации нарушений венозного аппарата малого таза к 3 месяцу у животных, получавших изолированно диосмин. Такой вывод исходит из результатов световой микроскопии, морфометрии и химического анализа – результаты указывают на резкое повышение доли площади фиброзных волокон и увеличение концентрации гидроксипролина.

Сочетанное действие ресвератрола и диосмина оказывает лучшее протективное действие. Это выражается в концентрации гидроксипролина $17,3 \pm 1,07$ мг %. Стоит сказать, что данный результат значимо не отличается от результатов первого месяца наблюдения. Значимые различия есть между группами сравнения, результаты оказались на 60,6% меньше результатов Группы 4 и на 34% Группы 1 ($p < 0,01$). Также выявлена положительная корреляция между фактически неизменным содержанием гидроксипролина в ткани предстательной железы и долей фиброзных волокон. Значимо меньшие концентрации гидроксипролина, подтверждающие низкий темп роста соединительной ткани в предстательной железе, говорят о целесообразности применения комбинации антиоксиданта и венотоника.

Показательные результаты были получены к окончанию эксперимента на 180 сутки при химическом анализе образцов предстательной железы (рисунок 23).

В Группе 1 и Группе 2 продолжился рост концентрации гидроксипролина и составил 33,6% и 32,2% соответственно ($p < 0,01$). Равномерный рост в обеих группах говорит о недостаточности протекции ткани предстательной железы от фиброза при применении одного из препаратов. Прослеживается положительная корреляция между концентрацией гидроксипролина и долей фиброзной ткани в простате у данных групп эксперимента.

В Группе 3 результаты значимо не отличались на протяжении всего эксперимента. Такие показатели соответствуют данным морфометрии (рисунок 24).

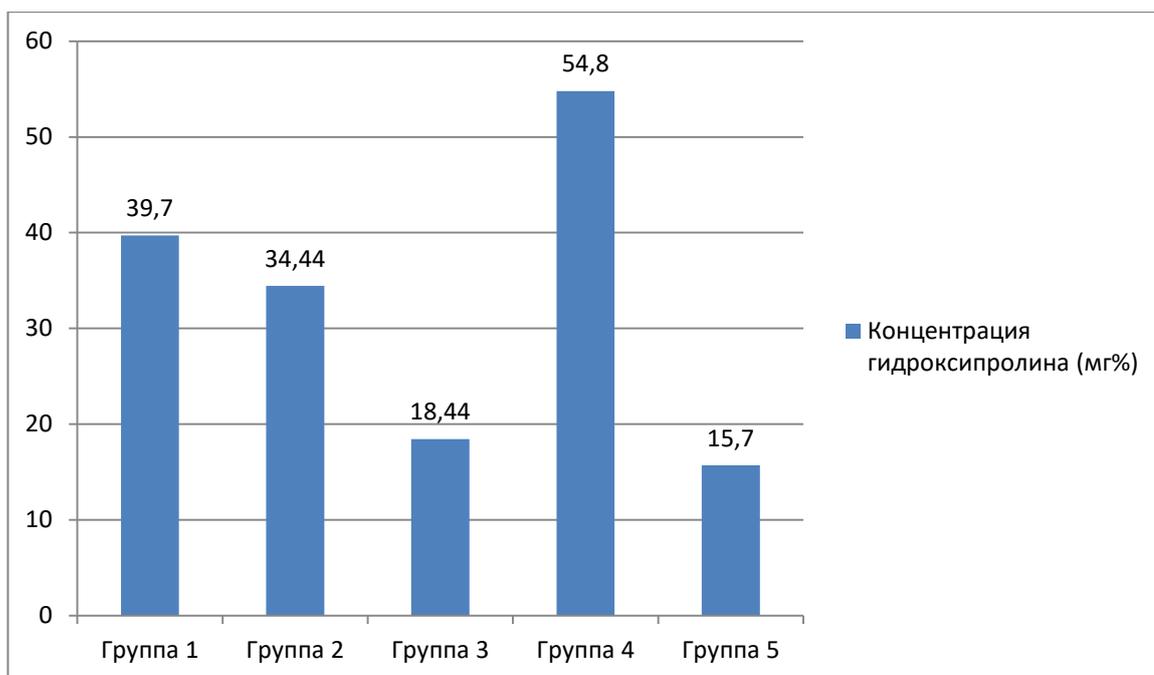


Рисунок 23 – Результаты химического анализа образцов предстательной железы, 180 сутки

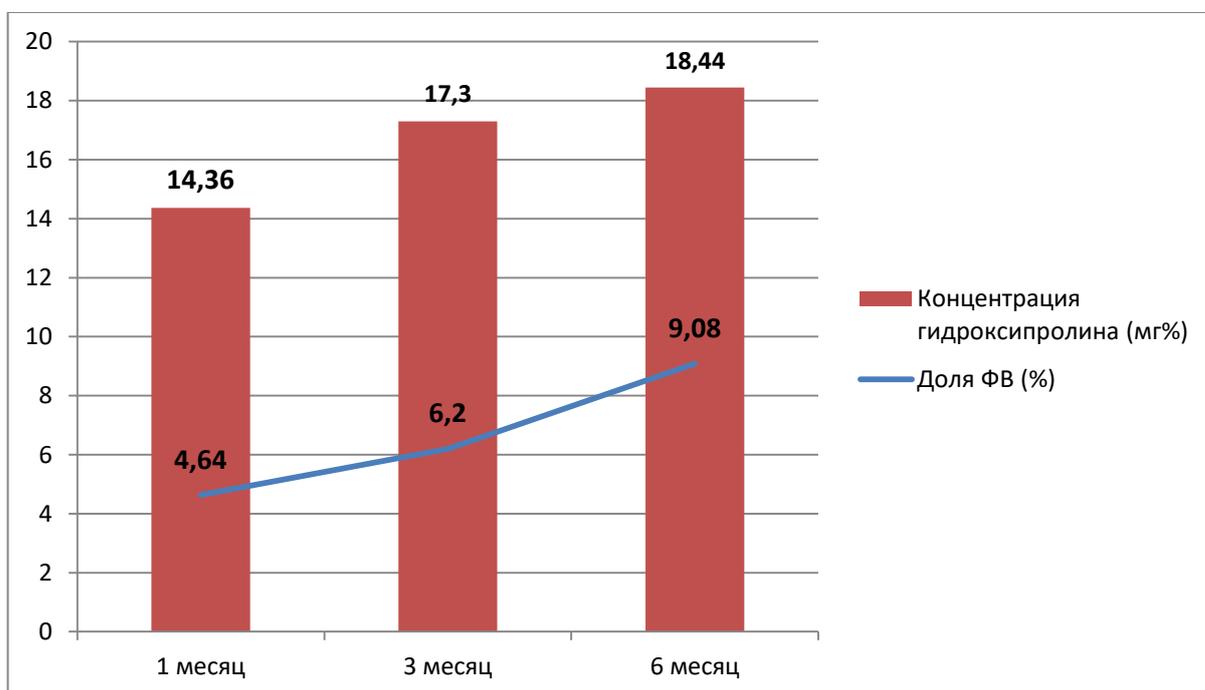


Рисунок 24 – Доля площади фиброзных волокон и концентрации гидроксипролина у животных Группы 3 на протяжении всего эксперимента

Несмотря на значимый прирост фиброзных волокон по результатам морфометрии, концентрация гидроксипролина повышалась не значимо с 14,36 мг % до 18,44 мг %. За 180 суток наблюдения прирост составил 22,1% ($p > 0,05$). Такой эффект объясняется максимальным протективным действием на предстательную железу комбинации двух препаратов на фоне хронического венозного полнокровия.

РЕЗЮМЕ

Фиброз простаты является морфологическим эквивалентом хронического абактериального простатита. Как было доказано хроническое венозное полнокровие вызывает выраженный склероз простаты. Целью данного этапа исследования была оценка новых методов сдерживания роста соединительной ткани в предстательной железе.

В качестве метода протекции ткани простаты у лабораторных животных оправданным представляется применение комбинации ресвератрола+диосмина. Данные лекарственные средства были выбраны исходя из патогенетической обоснованности. Варикозно расширенные вены влекут за собой накопление продуктов перекисного окисления, поддерживающие очаг хронического воспаления исходом которого является склероз органа. Именно венотоник с антиоксидантом прицельно воздействуют на необходимые звенья патогенеза

В группе животных, получавших комбинацию лекарственных средств, были выявлены минимальные изменения при проведении световой микроскопии. На протяжении всего эксперимента регистрировали высокий, пышный эпителий, хорошую секрецию, тонкие фиброзные прослойки. Данные микроскопии были подтверждены после проведения морфометрии полученных снимков. В Группе 3 были значимо меньшие результаты доли площади фиброзных волокон 4,64/6,2/9,08 на 30/90/180 сутки наблюдения относительно всех групп сравнения ($p < 0,01$). На протяжении всего эксперимента доля площади железистой ткани была сопоставима с результатами интактных животных.

Данные микроскопии и морфометрии подтверждаются результатами химического анализа образцов предстательной железы на определение концентрации гидроксипролина в ткани предстательной железы. Незначимое нарастание от 14,36 мг % до 18,44 мг % ($p > 0,05$) говорит о достаточном сдерживании роста фиброзной ткани у животных, которые получали комбинацию препаратов.

Таким образом, следует считать доказанным факт протективного действия комбинации ресвератрол+диосмин на структуру предстательной железы на фоне хронического венозного полнокровия в условиях эксперимента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический абактериальный простатит, как заболевание, можно отнести не только к биологическому классу заболеваний, но и к социальному [107]. Сложность постановки диагноза, длительное течение, сочетание с эректильной дисфункцией, нарушением репродуктивной функции, трудность в подборе индивидуальной терапии у мужчин в возрасте 20-45 лет – все это делает ХП/СХТБ одной из главных проблем современной урологии [11, 39].

За то время, что медицине известно о хроническом абактериальном простатите разработано множество гипотез о развитии данного заболевания [9, 18, 36]. Нарушение артериального кровотока в области малого таза является одной из сторон патогенеза хронического воспаления в предстательной железе [4, 13, 23]. Итогом такого воспаления является склероз простаты [8]. С другой стороны остается неизученным вопрос о роли нарушения венозного оттока от органов малого таза. Отсутствие валидной модели хронического венозного полнокровия малого таза ограничивает исследование патогенетических механизмов при данной патологии. Влияние хронического венозного полнокровия изучено в других анатомических областях, доказана роль варикозного расширения вен в возникновении очага хронического воспаления, но данных о его значении в развитии асептического воспаления в простате из доступных литературных источников получено не было [128, 129, 148]. В связи с этим можно считать обоснованным проведение нашего исследования по созданию модели хронического венозного полнокровия в малом тазе, оценке его влияния на структуру предстательной железы и характеристике протективных свойств различных фармакологических воздействий.

В исследовании было использовано 108 половозрелых кроликов самцов. Всех животных содержали, оперировали, выводили из эксперимента согласно внутреннему регламенту лаборатории и международным конвенциям.

На первом этапе исследования была создана модель хронического венозного полнокровия в малом тазе. В первой группе, состоящую из 4 кроликов, изучали нормальную анатомию венозного аппарата малого таза.

Вторую группу, которая названа «основной», составили 12 кроликов, на которых была создана модель хронического венозного полнокровия.

Создание модели заключалось в перевязке и пересечении срединной крестцовой вены у кроликов-самцов с дополнительным введением прогестерона внутримышечно. В день вывода животных из эксперимента всем животным выполняли сонографическое исследование вен малого таза с регистрацией диаметра парапростатических вен и рефлюкса в них при мануальной компрессии передней брюшной стенки. После вывода проводили флебографию малого таза, с регистрацией ширины парапростатических вен. У животных с созданной моделью достоверно были расширены парапростатические вены на протяжении всего эксперимента. Созданное венозное полнокровие в первый месяц (диаметр парапростатических вен 3,83 мм ($p < 0,001$)) сохранялось до 180 суток (диаметр 4,1 мм ($p < 0,01$)). Также регистрировали расширение вен малого таза при дуплексном ангиосканировании в течение 180 суток. Такое расширение вен объясняется сочетанием перевязки срединной сакральной вены и дополнительном введении прогестерона. Изолированное пересечение срединной сакральной вены не приводило к стойким изменениям в венозном аппарате малого таза. Остро возникшее венозное полнокровие на 30 сутки было компенсировано к окончанию эксперимента, результаты флебографии и УЗИ исследования значительно не отличались от результатов интактных животных.

Принимая во внимание патологическое влияние хронического венозного полнокровия, было принято решение об изучении его возможной роли на изменение структуры предстательной железы. На фоне созданного венозного полнокровия в простате возникает очаг хронического воспаления. Итогом хронического воспаления, как типового патологического процесса, будет являться склероз. Трехуровневая система оценки структуры предстательной железы, а именно световая микроскопия, морфометрия, химический анализ образцов

простаты на гидроксипролин, позволила доказать, что на фоне стойкого расширения вен малого таза возникает склероз предстательной железы с вытеснением железистой ткани. Так в основной группе животных рост соединительной ткани оказался достоверно больше нормальных значений, к окончанию эксперимента доля фиброзных волокон занимала 41,6%, что на 85,9% больше чем у интактных животных ($p < 0,001$). Идентичная картина получена при химическом анализе образцов простаты к 180 дню концентрация гидроксипролина была достоверно выше результатов интактных животных. Таким образом, можно сказать о явном патологическом воздействии хронического венозного полнокровия малого таза на ультраструктуру предстательной железы, которое проявляется в выраженном склерозе данного органа.

Фиброз предстательной железы является морфологическим эквивалентом хронического абактериального простатита [63]. На сегодняшний день в лечении ХП/СХТБ много нерешенных вопросов [18]. Изучение новых методов терапии данной патологии, как и любого другого заболевания, начинается с экспериментальных исследований [164]. Возникающий склероз в простате на фоне персистирующего венозного полнокровия в области малого таза, объясняется патологическим влиянием на ткань простаты продуктов обмена очага хронического воспаления, которые не могут быть адекватно эвакуированы ввиду гемодинамических нарушений. Таким образом, в качестве протективных лекарственных средств были выбраны венотоник диосмин и антиоксидант ресвератрол, учитывая их доказанную эффективность в своих терапевтических группах.

Исследование показало, что склероз предстательной железы не развивается у животных, которые получали комбинацию ресвератрол+диосмин. Все показатели световой микроскопии, морфометрии, концентрации гидроксипролина достоверно не отличались от нормальных значений. Такого эффекта не было замечено у животных получавших препараты в монорежиме. Исходя из полученных результатов, считаем целесообразным использование комбинации ресвератрол+диосмин, которые позволили снизить объем поражения и рост

фиброзной ткани в предстательной железе на фоне хронического венозного полнокровия.

ВЫВОДЫ

1. Создание модели хронического венозного полнокровия малого таза возможно путем сочетания пересечения серединой сакральной вены и дополнительного внутримышечного введения 0,2 мл 1% раствора прогестерона в сутки в течение 30-ти суток, начиная за сутки до пересечения серединой сакральной вены. В результате спустя 180 суток от начала эксперимента парапростатические вены оказались шире на 62,7% относительно вен интактных животных ($p < 0,01$).
2. Хроническое венозное полнокровие отрицательно влияет на структуру предстательной железы, вызывая разрастание фиброзных волокон с замещением ими железистой ткани. На 180 сутки от начала эксперимента увеличение доли соединительной ткани в у животных с венозным полнокровием малого таза составило 86,9%, уменьшение железистой ткани 48,8% ($p < 0,01$) относительно здоровых животных.
3. Максимальным протективным эффектом на структуру предстательной железы на фоне хронического венозного полнокровия малого таза обладает комбинация препаратов ресвератрол и диосмин. У животных данной группы зафиксирован минимальный прирост фиброзных волокон на 3% и уменьшение доли железистой ткани на 6% относительно животных без терапевтического воздействия спустя 180 суток от начала эксперимента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Созданная модель хронического венозного полнокровия малого таза является универсальной и воспроизводимой и может быть рекомендована к использованию для дальнейшего изучения его влияния на органы малого таза.
2. Факт развития склероза простаты на фоне хронического венозного полнокровия малого таза обуславливает необходимость учета данного фонового фактора в диагностике и лечении хронических воспалительных заболеваний предстательной железы.
3. Полученный положительный протективный эффект применения комбинации венотоника и антиоксиданта на структуру простаты на фоне хронического венозного полнокровия малого таза позволяет предложить дальнейшее продолжение экспериментальных и клинических исследований данной терапии при хронических воспалительных заболеваниях простаты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДГПЖ	– доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДСМ	– диосмин
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ГК	– гладкомышечные клетки
ЖТ	– железистая ткань
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ПЖ	– предстательная железа
РОУ	– российское общество урологов
РСВ	– ресвератрол
СНМП	– симптомы нижних мочевых путей
СХТБ	– синдром хронической тазовой боли
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование
ТУР	– трансуретральная резекция
ФВ	– фиброзные волокна
ХВМТ	– хронический варикоз малого таза
ХЗВ	– хроническое заболевание вен
ХП	– хронический простатит
ХП/СХТБ	– хронический абактериальный простатит
ЦНС	– центральная нервная система
ЭД	– эректильная дисфункция
СЕАР	– классификация заболеваний вен
EAU	– Европейская Ассоциация Урологов
IPSS-QL	– Международная шкала простатических симптомов и качества жизни пациентов
M	– средняя величина
m	– средняя ошибка средней величины
НИН	– Национальный институт здоровья США

- NIH-CPSI** – Chronic Prostatitis Symptom Index
– индекс симптомов хронического простатита
- p** – показатель доверительного интервала
- t** – критерий Стьюдента
- UPOINT** – классификация, основанная на фенотипировании хронического простатита
- X²** – критерий Хи-квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев, Ю.Г. Болезни предстательной железы / Ю.Г. Аляева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 240 с.
2. Аляев, Ю.Г. Урология. Российские клинические рекомендации / Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. – Москва: Гэотар-Медиа, 2015. – 480 с.
3. Аляев, Ю.Г. Хронический абактериальный простатит: все ли нам известно? / Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, А.М. Пшихачев // Андрология и генитальная хирургия. – 2010. – № 3. – С. 90-94.
4. Белоусов, И.И. Диагностика и лечение невоспалительной формы хронического абактериального простатита : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.23 / Белоусов И.И. – Ростов-на-Дону, 2014. – 47 с.
5. Васильев, Ю.В. Тазовая конгестия: патогенетическое значение при урогенитальных заболеваниях у мужчин / Ю.В. Васильев. – Иркутск: Изд-во «Макаров», 2004. – 244 с.
6. Васильева, Е.М. Биохимические изменения при неврологической патологии / Е.М. Васильева, М.И. Баканов // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, Вып. 6. – С. 581-602.
7. Винник, Ю.Ю. Клинико-биоимпедансометрические особенности проявлений хронического небактериального простатита с воспалительным компонентом у молодых мужчин / Ю.Ю. Винник, А.В. Кузьменко, А.А. Амельченко // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 22, № 1. – С. 38-42.
8. Горбунова, Е.Н. Хроническое воспаление и фиброз как факторы риска простатических интраэпителиальных неоплазий и рака предстательной железы / Е.Н. Горбунова, Д.А. Давыдова, В.Н. Крупин // Современные технологии в медицине. – 2011 – № 1. – С. 79-83.
9. Горилловский, Л.М. Хронический простатит / Л.М. Горилловский, М.Б. Зингеренко // Лечащий Врач. – 2003. – № 7. – С. 12-18.

10. Долгов, А.Б. Хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли: современный взгляд на аспекты патогенеза / А.Б. Долгов, В.М. Попков, А.А. Чураков // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24970>.
11. Доста, Н.И. Простатит: современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения / Н.И. Доста, Н.С. Севостьянов // Рецепт. – 2014. – Т. 93, № 1. – С. 124-130.
12. Зайцев, Д.Н. Вегетативные нарушения и дисфункция эндотелия у больных хроническим простатитом / Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин // Российские медицинские вести. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 63-67.
13. Захарова, М.П. Роль нарушения гемодинамики леваторов малого таза в развитии хронического абактериального простатита / М.П. Захарова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2012. – № 6. – С. 36.
14. Капто, А.А. Варикозная болезнь вен органов малого таза. Клиническое руководство / А.А. Капто. – Москва: Изд-во«Грин Принт», 2021. – 320 с.
15. Кириенко, А.И. Хронические заболевания вен нижних конечностей у работников промышленных предприятий Москвы (результаты эпидемиологического исследования) / А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев, С.Г. Гаврилов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1995 – Т. 10, № 1. – С. 77-86.
16. Коган, М.И. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли / хроническом простатите / М.И. Коган, И.И. Белоусов, А.С. Болоцков // Урология. – 2011. – № 3. – С. 22-28.
17. Крикова, А.В. Влияние диосмина и гесперидина на морфо- функциональное состояние миокарда крыс при остром стрессорном воздействии / А.В. Крикова, В.Е. Новиков, А.С. Новиков // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т. 23, № 3. – С. 61-64.
18. Кульчавеня, Е.В. Простатит. Диагностика и лечение : руководство / Е.В. Кульчавеня, А.И. Неймарк. – Москва: ГОЭТАР-МЕДИА, 2010. – 256 с.

19. Кульчавеня, Е.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема / Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин, С.Ю. Шевченко // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 1. – С. 16-18.
20. Кульченко, Н.Г. Роль противовоспалительной терапии в лечении острого и хронического простатита. Особенности инновационной молекулы кетопрофена. Обзор литературы / Н.Г. Кульченко, Е.В. Яценко // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 3. – С. 158-163.
21. Локшин, К.Л. Простатит: что нового и полезного в фундаментальных и клинических исследованиях? / К.Л. Локшин // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5, № 4. – С. 69-78.
22. Мазайшвили, К.В. Распространенность хронических заболеваний вен нижних конечностей в Петропавловске-Камчатском / К.В. Мазайшвили, В.И. Чен // Флебология. – 2008. – Т. 4, № 2. – С. 52-54.
23. Неймарк, А.И. Клинические и патоморфологические особенности хронического простатита у рабочих химического производства / А.И. Неймарк, А.В. Киптилов, Г.А. Лапий // Урология. – 2015. – № 6. – С. 68-73.
24. Неймарк, А.И. Лазеротерапия в комплексном лечении хронического абактериального простатита на фоне инфекции, передающейся половым путем / А.И. Неймарк, И.И. Клепикова, Р.Т. Алиев // Лазерная медицина. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 15-18.
25. Патент № 2457547 Российская Федерация, МПК G09В 23/28 (2006.01). Способ моделирования простатита категории Шв : № 2011119717/14 : заявл. 16.05.2011 : опубл. 27.07.2012 // Боровская Т.Г., Гудков А.В, Фомина Т.И [и др.]; заявитель Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт фармакологии Сибирского отделения РАМН (RU).– Бюл. № 69. – 4 с.
26. Патогенетическая модель простатита в эксперименте на мелких лабораторных животных / И.В. Князькин, А.Г. Горбачев, С.Х. Аль-шукри [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 109-113.

27. Применение препарата Витапрост у пациентов с хроническим простатитом, сопровождающимся нарушениями сперматогенеза / А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк, А.В. Давыдов [и др.] // Урология. – 2014. – № 4. – URL: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/29987>.
28. Проспективное обсервационное исследование СПЕКТР: регистр пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, С.Е. Селиверстов // Флебология. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 4-9.
29. Результаты мультицентрового исследования экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон®) у больных хроническим абактериальным простатитом / Н.А. Лопаткин, О.И. Аполихин, А.В. Сивков [и др.] // Урология. – 2007. – № 5. – С. 3-7.
30. Сивков, А.В. Хронический простатит категории ПИВ/синдром хронической тазовой боли и сексуальные дисфункции / А.В. Сивков, В.В. Ромих, А.В. Захарченко // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 18-26.
31. Спивак, Л.Г. Диагностика и терапия хронического простатита и связанных с ним нарушений фертильности с использованием альфа-1-адреноблокаторов : автореф. дис ... канд. мед. наук: 14.00.40 / Спивак Л.Г. – Москва, 2005. – 32 с.
32. Стресспротекторные свойства синтетических и растительных антиоксидантов / В.Е. Новиков, Н.О. Крюкова, А.В. Крикова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – № 9. – С. 40-43.
33. Терешин, А.Т. Клиническая характеристика сперматологических показателей у больных хроническим простатитом / А.Т. Терешин, А.Б. Ихаев, С.М. Есенов // Врач-аспирант. – 2012. – Т. 55, № 6.2. – С. 330-337.
34. Терешин, А.Т. Синдромы расстройств эякуляторной составляющей у больных хроническим простатитом / А.Т. Терешин, И.Б. Сосновский, В.И. Былим // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 61-65.

35. Ткачук, В.Н. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний предстательной железы / В.Н. Ткачук // Пленум Всероссийского общества урологов : тезисы докладов. – Пермь, 1994. – С. 4-9.
36. Тюзиков, И.А. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема / И.А. Тюзиков, А.П. Иванов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 121-124.
37. Тюзиков, И.А. Нейропатия и хронический простатит – есть ли патогенетическая связь, как выявлять и надо ли лечить? / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калининченко // Московский уролог. – 2015. – № 1. – С. 14-15.
38. Тюзиков, И.А. Системные метаболические факторы патогенеза синдрома хронической тазовой боли у мужчин / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калининченко, А.Г. Мартов // Российские медицинские вести. – 2013. – № 2. – С. 64-68.
39. Тюзиков, И.А. Хронический простатит: современный взгляд / И.А. Тюзиков // Дайджест урологии. – 2013. – № 1. – С. 2-24.
40. Фитоалексин ресвератрол: методы определения, механизмы действия, перспективы клинического применения / А.М. Моисеева, Н.В. Железняк, А.Г. Генералова, Д.В. Моисеев // Вестник фармации. – 2012. – Т. 55, № 1. – С. 63-73.
41. Шабанова, В. Простатит, аденома простаты / В. Шабанова. – Нижний Новгород: Слог, 2012. – С. 13-23.
42. Шаляпин, И.В. Значение гемореологических и гемостатических нарушений в патогенезе хронического простатита : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Шаляпин И.В. – Барнаул, 2001. – 24 с.
43. Шангичев, А.В. Как связаны эректильная дисфункция и синдром хронической тазовой боли / А.В. Шангичев, И.И. Белоусов, М.И. Коган // Вестник урологии. – 2013. – № 2. – С. 38-42.
44. Эффективность простатилена АЦ в коррекции нарушений копулятивной функции больных хроническим абактериальным простатитом / С.Ю. Боровец, М.А. Рыбалов, А.Г. Горбачев, С.Х. Аль-Шукри // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9, № 5. – С. 20-21.

45. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes / R.O. Roberts, M.M. Lieber, D.G. Bostwick, S.J. Jacobsen // *Urology*. – 1997. – Vol. 49. – P. 809-821.
46. Acupuncture combined with tamsulosin hydrochloride sustained-release capsule in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A study protocol for a randomized controlled trial / J.S. Wang, J. Yang, S. Deng [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, № 12. – P. e19540.
47. Acute Inflammation and Metabolism / M.L. Varela, M. Mogildea, I. Moreno, A. Lopes // *Inflammation*. – 2018. – Vol. 41, № 4. – P. 1115-1127.
48. Amdii, R.E. Extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms / R.E. Amdii, A.S. Al' Shukri // *Urologia*. – 2018. – № 2. – P. 114-120.
49. An Analysis of Biomarkers in Patients with Chronic Pain. *Pain Physician* / J. Gunn, M.M. Hill, B.M. Cotten, T.R. Deer // *Erratum in: Pain Physician*. – 2020. – Vol. 23, № 1. – P. 41-49.
50. Antidiabetic effects of resveratrol: The way forward in its clinical utility / O.R. Oyenihi, A.B. Oyenihi, A.A. Adeyanju, O.O. Oguntibeju // *Journal of Diabetes Research*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 9737483.
51. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system / N. Xia, A. Daiber, U. Förstermann, H. Li // *British Journal of Pharmacology*. – 2017. – Vol. 174, № 12. – P. 1633-1646.
52. Antioxidative mechanism in the course of varicose veins / A. Horecka, J. Biernacka, A. Hordyjewska [et al.] // *Phlebology*. – 2018. – Vol. 33, № 7. – P. 464-469.
53. Association of diet and lifestyle with chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome and severity: a case-control study / X. Chen, C. Hu, Y. Peng [et al.] // *Prostate Cancer Rostatic Dis*. – 2016. – Vol. 19. – P. 92-99.
54. Atta, H.M. Varicose veins: role of mechanotransduction of venous hypertension / H.M. Atta // *International journal of vascular medicine*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 538627.

55. Barati, E. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management / E. Barati, H. Nikzad, M. Karimian // *Cell. Molecular Life Science*. – 2020. – Vol. 77, № 1. – P. 93-113.
56. Batstone, G.R. Chronic prostatitis / G.R. Batstone, A. Doble // *Current Opinion in Urology*. – 2003. – Vol. 13. – P. 23-29.
57. Benavente-García, O. Update on Uses and Properties of Citrus Flavonoids: New Findings in Anticancer, Cardiovascular, and Anti-inflammatory Activity / O. Benavente-García, J. Castillo // *Journal Agric Food Chemistry*. – 2008. – Vol. 56, № 15. – P. 6185-6205.
58. Beneficial effect of tamsulosin combined with dapoxetine in management of type III prostatitis with premature ejaculation / L. Zhao, R. Tian, C. Liang [et al.] // *Andrologia*. – 2019. – Vol. 51, № 8. – P. e13319.
59. Bergan, J. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension / J. Bergan, L. Pascarella, G. Schmid-Schönbein // *Journal Vascular Surgery*. – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 183-192. – doi: 10.16/j.jvs.2007.09.028.
60. Berti-Hearn, L. Chronic venous insufficiency: A review for nurses / L. Berti-Hearn, B. Elliott // *Nursing*. – 2019. – Vol. 49, № 12. – P. 24-30.
61. Bowen, D.K. Chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome / D.K. Bowen, E. Dielubanza, A.J. Schaeffer // *British Medical Journal*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1802.
62. Breuss, J.M. Resveratrol and Its Effects on the Vascular System / J.M. Breuss, A.G. Atanasov, P. Uhrin // *International Journal Molecular Science*. – 2019. – Vol. 27. – P. 20.
63. Bushman, W.A. The role of prostate inflammation and fibrosis in lower urinary tract symptoms / W.A. Bushman, T.J. Jerde // *American Journal Physiology Renal Physiology*. – 2016 – Vol. 311, № 4. – P. 817-821.
64. Chaplin, A. Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota / A. Chaplin, C. Carpené, J. Mercader // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 11. – P. 1651.

65. Chemical Compositions, Anti-Inflammatory, Antiproliferative and Radical-Scavenging Activities of *Actinidia callosa* var. *ephippioides* / J. Liao, J. Deng, C. Chiu [et al.] // *The American Journal of Chinese Medicine*. – 2012. – Vol. 40, № 05. – P. 1047-1062.
66. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model / Y. Hu, X. Niu, G. Wang [et al.] // *Andrology*. – 2016. – Vol. 4, № 6. – P. 1209-1216.
67. Chung, S.D. A case-control study on the association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and erectile dysfunction / S.D. Chung, J.J. Keller, H.C. Lin // *BJU Int*. – 2012. – Vol. 110, № 5. – P. 726-730.
68. Collagen and tissue turnover as a function of age: Implications for fibrosis / M.A. Karsdal, F. Genovese, E.A. Madsen [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64, № 1. – P. 103-109.
69. Collagens at a glance / K.E. Kadler, C. Baldock, J. Bella, R.P. Boot-Handford // *Journal of Cell Science*. – 2007. – Vol. 120. – P. 1955-1958.
70. Criqui, M. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego population study / M. Criqui // *American Journal of Epidemiology*. – 2003. – Vol. 158, № 5. – P. 448-456.
71. Current view on the pathogenesis of varicocele and the problem of its recurrence / V.V. Studennikova, L.O. Severgina, D.G. Tsarichenko [et al.] // *Urologiia*. – 2018. – Vol. 1 – P. 150-154.
72. Danish version of the National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) questionnaire: a linguistic translation, cross-cultural adaptation and test-re-test reliability study / D. Kildegaard, C. Graugaard-Jensen, K. Andersen, J.B. Thorlund // *Scandinavian Journal of Urology*. – 2019. – Vol. 53, № 1. – P. 62-68.
73. Das, D.K. Resveratrol in cardioprotection: a therapeutic promise of alternative medicine / D.K. Das, N. Maulik // *Molecular Interventions*. – 2006. – № 1. – P. 36-47.

74. Depression, anxiety, stress perception, and coping strategies in Korean military patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / S.G. Ahn, S.H. Kim, K.I. Chung [et al.] // *Korean Journal of Urology*. – 2012. – Vol. 53. – P. 643-648.
75. Diagnosis and treatment of 12 cases of sexual activity-related hematuria: Experience and literature review / L. Wang, H. Cao, S.G. Piao [et al.] // *Zhonghua Nan Ke Xue*. – 2020. – Vol. 26, № 9. – P. 815-819.
76. Effect of Micronized Purified Flavonoid Fraction Therapy on Endothelin-1 and TNF- α Levels in Relation to Antioxidant Enzyme Balance in the Peripheral Blood of Women with Varicose Veins / A. Pietrzycka, M. Kózka, T. Urbanek [et al.] // *Current Vascular Pharmacology*. – 2015. – Vol. 13, № 6. – P. 801-808.
77. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: A pilot study / S. Shoab, J. Porter, J. Scurr, P. Coleridge-Smith // *Journal of Vascular Surgery*. – 2000. – Vol. 31, № 3. – P. 456-461.
78. Effects of the oxidative stress and genetic changes in varicose vein patients / D. Saribal, E.M. Kanber, F.S. Hocaoglu-Emre, M.C. Akyolcu // *Phlebology*. – 2019. – Vol. 34, № 6. – P. 406-413.
79. Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype / V. Tisato, G. Zauli, R. Voltan [et al.] // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. e39543.
80. Evaluation of pain associated with chronic venous insufficiency in Spanish postmenopausal women / M. Aguilar-Ferrándiz, A. Castro-Sánchez, G. Matarán-Peñarrocha [et al.] // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 88-95. – doi: 10.1097/gme.0000000000000277.
81. Evliyaoglu, Y. Lower urinary tract symptoms, pain and quality of life assessment in chronic non-bacterial prostatitis patients treated with alpha-blocking agent doxazosin; versus placebo / Y. Evliyaoglu, R. Burgut // *International Urology and Nephrology*. – 2002. – Vol. 34, № 3. – P. 351-356.

82. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease / A. García-Lafuente, E. Guillamón, A. Villares [et al.] // *Inflammation Research*. – 2009. – Vol. 58, № 9. – P. 537-552.
83. Frantz, C. The extracellular matrix at a glance / C. Frantz, K.M. Stewart, V.M. Weaver // *Journal of Cell Science*. – 2010. – Vol. 123. – P. 4195-4200.
84. Fu, W. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on semen parameters in human males: a systematic review and meta-analysis / W. Fu, Z. Zhou, S. Liu // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e94991.
85. Galiniak, S. Health benefits of resveratrol administration / S. Galiniak, D. Aebisher, D. Bartusik-Aebisher // *Acta Biochimica Polonica*. – 2019. – Vol. 66, № 1. – P. 13-21.
86. Gallo, L. Effectiveness of diet, sexual habits and lifestyle modifications on treatment of chronic pelvic pain syndrome / L. Gallo // *Prostate Cancer Prostatic Disease*. – 2014. – Vol. 17, № 3. – P. 238-245.
87. Ginger Ingredients Alleviate Diabetic Prostatic Complications: Effect on Oxidative Stress and Fibrosis / B.G. Eid, H. Mosli, A. Hasan, H.M. El-Bassossy // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2017. – Vol. 21. – P. 23-24.
88. Grinberg, K. New Insights about Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS) / K. Grinberg, Y. Sela, R. Nissanholtz-Gannot // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 3005.
89. Gujadhur, R. Careful assessment key in managing prostatitis / R. Gujadhur, J. Aning // *Practitioner*. – 2015. – Vol. 259, № 1781. – P. 15-19.
90. Hydroxyproline: A Potential Biochemical Marker and Its Role in the Pathogenesis of Different Diseases / A.K. Srivastava, P. Khare, H.K. Nagar [et al.] // *Current Protein & Peptide Science*. – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 596-602.
91. Impact of collagen type I turnover on the long-term response to cardiac resynchronization therapy / I. Garcia-Bolao, B. Lopez, A. Macias [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29. – P. 898-906.

92. Impacts of antibiotic and anti-inflammatory therapy on serum prostate specific antigen in asymptomatic men: our experience / A. Del Rosso, P. Saldutto, E.D. Di Pierro [et al.] // *Urologia*. – 2012. – Vol. 79, Suppl. 19. – P. 37-40.
93. Implications of prostate inflammation on male fertility / R.D. Motrich, F.C. Salazar, M.L. Breser [et al.] // *Andrologia*. – 2018. – Vol. 50, № 11. – P. e13093.
94. Kamoi, K. Clinical usefulness of transrectal sonography and transperineal color doppler flow imaging in the diagnosis of intrapelvic venous congestion syndrome / K. Kamoi // *Japanese Journal of Urology*. – 1996. – Vol. 87. – P. 1009-1017.
95. Kaplan, S.L. Prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis / S.L. Kaplan, M. Volpe, A.A. Te // *Journal of Urology, Baltimore*. – 2004. – Vol. 171. – P. 284-288.
96. Krieger, J.N. NIH consensus definition and classification of prostatitis / J.N. Krieger, L. Jr Nyberg, J.C. Nickel // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282, № 3. – P. 236-237.
97. Langrock, T. Analysis of Hydroxyproline in Collagen Hydrolysates / T. Langrock, R. Hoffmann // *Methods in Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 2030. – P. 47-56.
98. Lassmann, H. Multiple Sclerosis Pathology / H. Lassmann // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. a028936.
99. Lee, G. Chronic. Prostatitis: a possible cause of hematospermia / G. Lee // *World Journal of Men's Health*. – 2015. – Vol. 33. – P. 103-108.
100. Leskinen, M. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study / M. Leskinen, O. Lukkarinen, T. Marttila // *Urology*. – 1999. – Vol. 53, № 3. – P. 502-505.
101. Magnetic resonance angiography in prostatodynia / T. Terasaki, H. Watanabe, M. Saitoh [et al.] // *European Urology*. – 1995. – Vol. 27. – P. 280-285.
102. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis / T. Anothaisintawee, J. Attia, J.C. Nickel [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305, № 1. – P. 78-86.
103. Men present with higher clinical class of chronic venous disease before endovenous catheter ablation / Y. Kavousi, Z. Al Adas, E. Karamanos [et al.] // *Journal of*

- Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 702-706.
104. Multidisciplinary approach to prostatitis / V. Magri, M. Boltri, T. Cai [et al.] // Archives of Italian Urology and Andrology. – 2019. – Vol. 90, № 4. – P. 227-248.
105. Nickel, J.C. Preliminary assessment of safety and efficacy in proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / J.C. Nickel, G. Atkinson, J.N. Krieger // Urology. – 2012. – Vol. 80, № 5. – P. 1105-1110.
106. Nickel, J.C. Prostatitis / J.C. Nickel // Canadian Urological Association Journal. – 2011. – Vol. 5. – P. 306-315.
107. No. 164-Consensus Guidelines for the Management of Chronic Pelvic Pain / J.F. Jarrell, G.A. Vilos, C. Allaire [et al.] // The Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2018. – Vol. 40, № 11. – P. e747-e787.
108. Oxidative stress and male infertility / S. Bisht, M. Faiq, M. Tolahunase, R. Dada // Nature Review Urology. – 2017. – Vol. 14, № 8. – P. 470-485.
109. Oxidative Stress in Atherosclerosis / A.J. Kattoor, N.V.K. Pothineni, D. Palagiri, J.L. Mehta // Current Atherosclerosis Reports. – 2017. – Vol. 18. – Vol. 19, № 11. – P. 42.
110. Paisant-Thouveny, F. Varicoceles, pelvic varices and pelvic congestion syndrome: Interventional radiology in diagnosis and treatment / F. Paisant-Thouveny, V. Le Pennec, R. Loffroy // La Presse médicale. – 2019. – Vol. 48, № 4. – P. 419-434.
111. Pari, L. Preventive effect of diosmin, a bioflavonoid, on glycoprotein changes in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic rats / L. Pari, S. Srinivasan, M. Saddiq // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2010 – Vol. 1, № 10. – P. 89-95.
112. Pelvic venous reflux in males with varicose veins and recurrent varicose veins / E.B. Dabbs, S.J. Dos Santos, I. Shiangoli [et al.] // Phlebology. – 2018. – Vol. 33, № 6. – P. 382-387.

113. Pereira, A. Chronic perineal pain: analyses of prognostic factors in pudendal neuralgia / A. Pereira, T. Perez-Medina, A. Rodriguez-Tapia // *The Clinical Journal of Pain.* – 2014. – Vol. 30, № 7. – P. 577-582.
114. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation / P.C. Colombo, D. Onat, A. Harxhi [et al.] // *European heart journal.* – 2014. – Vol. 35, № 7. – P. 448-454.
115. Periurethral fibrosis secondary to prostatic inflammation causing lower urinary tract symptoms: a prospective cohort study / F. Cantiello, A. Cicione, A. Salonia [et al.] // *Urology.* – 2013. – Vol. 81, № 5. – P. 1018-1023.
116. Pierce, A.N. Stress and chronic pelvic pain / A.N. Pierce, J.A. Christianson // *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* – 2015. – Vol. 131. – P. 509-535.
117. Polackwich, A.S. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy / A.S. Polackwich, D.A. Shoskes // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* – 2016. – Vol. 19, № 2. – P. 132-138.
118. Pontari, M. New developments in the diagnosis and treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / M. Pontari, L. Giusto // *Current Opinion in Urology.* – 2013. – Vol. 23, № 6. – P. 565-569.
119. Potential ameliorative effects of epigallocatechin-3-gallate against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia and fibrosis in rats / J. Zhou, Y. Lei, J. Chen, X. Zhou // *International Immunopharmacology.* – 2018. – Vol. 64. – P. 162-169.
120. Pregabalin for the treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized controlled trial / M.A. Pontari, J.N. Krieger, M.S. Litwin [et al.] // *Archives of internal medicine.* – 2010. – Vol. 170. – P. 1586-1593.
121. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general russian population / I. Zolotukhin, E. Seliverstov, Y. Shevtsov [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* – 2017. – Vol. 54, № 6. – P. 752-758.
122. Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans / J. Gambini,

- M. Inglés, G. Olaso [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 837042.
123. Prostate Transition Zone Fibrosis is Associated with Clinical Progression in the MTOPS Study / J.A. Macoska, K.S. Uchtman, G.E. Levenson [et al.] // *Journal of Urology*. – 2019. – Vol. 202, № 6. – P. 1240-1247.
124. Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms / J. Ma, M. Gharaee-Kermani, L. Kunju [et al.] // *Journal of Urology*. – 2012. – Vol. 188. – P. 1375-1381.
125. Prostatitis and male pelvic pain syndrome: diagnosis and treatment / F.M. Wagenlehner, K.G. Naber, T. Bschleipfer [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2009 – Vol. 106, № 11. – P. 175-183.
126. Prostatitis – diagnostics and therapy / W. Vahlensieck, M. Ludwig, K. Naber, W. Fabry // *Aktuelle Urologie*. – 2013. – Vol. 44, № 2. – P. 117-123.
127. Prostatitis: prevalence, health impact and quality improvement strategies / P. Bajpayee, K. Kumar, S. Sharma [et al.] // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 2012. – Vol. 69, № 4. – P. 571-579.
128. Rac1 Pharmacological Inhibition Rescues Human Endothelial Dysfunction / A. Carrizzo, C. Vecchione, A. Damato [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. e004746.
129. Raetz, J. Varicose Veins: Diagnosis and Treatment / J. Raetz, M. Wilson, K. Collins // *American Family Physician*. – 2019. – Vol. 99, № 11. – P. 682-688.
130. Raffetto, J.D. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers / J.D. Raffetto // *Surgical Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 98, № 2. – P. 337-347.
131. Recommendations for the medical management of chronic venous disease: The role of Micronized Purified Flavanoid Fraction (MPFF) / R. Bush, A. Comerota, M. Meissner [et al.] // *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. – 2017. – Vol. 32, № 1, Suppl. – P. 3-19.
132. Relationship of low urinary tract symptoms and chronic pelvic pain syndrome in men with pelvic hemodynamic disorders / M.I. Kogan, I.I. Belousov, A.A. Afoko, A.V. Shangichev // *European Urology Supplements*. – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 258.

133. Resveratrol and Vascular Function / H. Li, N. Xia, S. Hasselwander, A. Daiber // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 30. – P. 2155.
134. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review / A. Rauf, M. Imran, M.S. Butt [et al.] // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2018. – Vol. 13. – P. 1428-1447.
135. Resveratrol improves prostate fibrosis during progression of urinary dysfunction in chronic prostatitis / Y. He, H.Z. Zeng, Y. Yu [et al.] // Environmental Toxicology and Pharmacology. – 2017. – Vol. 54. – P. 120-124.
136. Resveratrol protects against nonalcoholic fatty liver disease by improving lipid metabolism and redox homeostasis via the PPAR α pathway / Y. Huang, H. Lang, K. Chen [et al.] // Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. – 2020. – Vol. 45, № 3. – P. 227-239.
137. Riegel, B. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric comorbidity associated with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) in men – a systematic review / B. Riegel, C.A. Bruenahl, S. Ahyai // Journal of Psychosomatic Research. – 2014. – Vol. 77, № 5. – P. 333-350.
138. Rodriguez-Nieves, J.A. Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH / J.A. Rodriguez-Nieves, J.A. Macoska // Nature Reviews Urology. – 2013. – Vol. 10, № 9. – P. 546-550.
139. Roehrborn, C.G. Definition of at-risk patients: baseline variables / C.G. Roehrborn // BJU International. – 2006. – Vol. 97, Suppl. 2. – P. 7-11.
140. Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease / R. Castro-Ferreira, R. Cardoso, A. Leite-Moreira, A. Mansilha // Annals Vascular Surgery. – 2018. – Vol. 46. – P. 380-393.
141. Ruiz, F. Resolution of inflammation during multiple sclerosis / F. Ruiz, S. Vigne, C. Pot // Seminars in Immunopathology. – 2019. – Vol. 41, № 6. – P. 711-726.
142. Sen, C.K. Regulation of inducible adhesion molecule expression in human endothelial cells by grape seed proanthocyanidin extract / C.K. Sen, D. Bagchi // Journal of Cellular Biochemistry. – 2001. – Vol. 216, № 1-2. – P. 1-7.

143. Shoskes, D.A. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT / D.A. Shoskes, J.C. Nickel, M.W. Kattan // *Urology*. – 2010. – Vol. 75. – P. 1249-1253.
144. Silodosin: An Update on Efficacy, Safety and Clinical Indications in Urology / L. Villa, P. Capogrosso, U. Capitanio [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2019. – Vol. 36, № 1. – P. 1-18.
145. Slíva, J. Diosmin – still an important modality in the treatment of venous insufficiency / J. Slíva // *Vnitřní Lekar*. – 2019. – Vol. 65. – P. 524-526.
146. Smith, C.P. Male Chronic pelvic pain: An update / C.P. Smith // *Indian Journal of Urology*. – 2016. – Vol. 32. – P. 34-39.
147. Smothers, A. Management of Chronic Nonbacterial Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome in the Adult Male Patient with Comorbid Conditions / A. Smothers, S. Young, L. Constantine // *Journal of Christian Nursing*. – 2020. – Vol. 37, № 3. – P. E21-E26.
148. Study of association of varicose veins and inflammation by inflammatory markers / S.K. Tiwary, A. Kumar, S.P. Mishra [et al.] // *Phlebology*. – 2020. – Vol. 35, № 9. – P. 679-685.
149. The aetiology and influence of age and gender on the development of advanced chronic venous insufficiency in the population of patients of semi-urban county outpatient vascular clinic in Poland / Ł. Dzieciuchowicz, Z. Krasiński, K. Motowidło, M. Gabriel // *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. – 2010. – Vol. 26, № 2. – P. 56-61.
150. The effect of chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on erectile function: a systematic review and meta-analysis / X. Chen, Z. Zhou, X. Qiu [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – P. e0141447.
151. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial / J.C. Nickel, C.G. Roehrborn, M.P. O’Leary [et al.] // *European Urology*. – 2008. – Vol. 54 – P. 1379-1384.

152. Thurmond, P. LUTS in pelvic ischemia: a new concept in voiding dysfunction / P. Thurmond, J.H. Yang, K.M. Azadzoï // American Journal of Physiology – Renal Physiology. – 2016. – Vol. 310, № 8. – P. F738-F743.
153. Tissue inhibitor of matrix-metalloprotease-1 predicts risk of hepatic fibrosis in human Schistosoma japonicum infection / V. Fabre, H. Wu, S. PondTor [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 203, № 5. – P. 707-714.
154. Tran, C.N. Sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / C.N. Tran, D.A. Shoskes // World Journal of Urology. – 2013. – Vol. 31, № 4. – P. 741-746.
155. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study / S. Tsalahatkar, E. Shahab, K. Gholamjani Moghaddam, E. Kazemnezhad // BJU International. – 2015. – Vol. 116, № 4. – P. 641-649.
156. Treatment of refractory category III nonbacterial chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with intraprostatic injection of onabotulinumtoxinA: a prospective controlled study / T.A. Abdel-Meguid, H.A. Mosli, H. Farsi [et al.] // Canadian Journal Urology. – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 9273-9280.
157. Udensi, UK. Oxidative stress in prostate hyperplasia and carcinogenesis / U.K. Udensi, P.B. Tchounwou // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2016. – Vol. 35, № 1. – P. 139.
158. Varicose veins of lower extremities, hemodynamics and treatment methods / M. Chwała, W. Szczeklik, M. Szczeklik [et al.] // Advances in Clinical and Experimental Medicine. – 2015 – Vol. 24, № 1. – P. 5-14.
159. VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program / E. Rabe, A. Puskas, A. Scuderi, F. Fernandez Quesada // International angiology. – 2012. – Vol. 31, № 2. – P. 105-115.

160. Weidner, W. Male urogenital infections / W. Weidner, Th. Diemer, F. Wagenlehner // *Clinical Uro-Andrology* / Editors: V. Mirone. – Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2015. – P. 205-212.
161. Wight, T.N. The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis? / T.N. Wight, S. Potter-Perigo // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2011. – Vol. 301. – P. 950-955.
162. Williams, A.C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults / A.C. Williams, C. Eccleston, S. Morley // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007407.pub3/abstract>.
163. Wolf, D. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis / D. Wolf, K. Ley // *Circulation Research*. – 2019. – Vol. 124, № 2. – P. 315-327.
164. Wong, L. Prostatic inflammation induces fibrosis in a mouse model of chronic bacterial infection / L. Wong, P.R. Hutson, W. Bushman // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e100770.
165. Wong, L. Resolution of chronic bacterial-induced prostatic inflammation reverses established fibrosis / L. Wong, P.R. Hutson, W. Bushman // *Prostate*. – 2015. – Vol. 75, № 1. – P. 23-32.
166. Youn, YJ. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities / Y.J. Youn, J. Lee // *Korean Journal of Internal Medicine*. – 2019. – Vol. 34, № 2. – P. 269-283.
167. Zaidi, N. Management of Chronic Prostatitis / N. Zaidi, D. Thomas, B. Chughtai // *Current urology reports*. – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 88.
168. Zhang, Z. The prevalence of and risk factors for prostatitis-like symptoms and its relation to erectile dysfunction in Chinese men / Z. Zhang, Z. Li, Q. Yu // *Andrology*. – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 1119-1124.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А
(справочное)

Патент № 2612832

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2612832

Способ создания стойкого венозного полнокровия в малом тазу у лабораторных животных

Патентообладатель: *государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2015151284

Приоритет изобретения **30 ноября 2015 г.**

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **13 марта 2017 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **30 ноября 2035 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 *Г.П. Ивлиев*



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 612 832** ⁽¹³⁾ **C1**(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)**(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2015151284, 30.11.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.11.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.11.2015

(45) Опубликовано: 13.03.2017 Бюл. № 8

Адрес для переписки:

644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, ОмГМУ, отдел
интеллектуальной собственности, грантов и
финансового сопровождения НИОКР, Черных
Татьяна Викторовна

(72) Автор(ы):

Цуканов Юрий Тихонович (RU),
Цуканов Антон Юрьевич (RU),
Рудченко Николай Валерьевич (RU),
Ахметов Данияр Сарсенбаевич (RU),
Алябушев Степан Федорович (RU),
Васильева Алена Васильевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования "Омский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России)
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: ВАСИЛЬЕВ Ю.В и др. Тазовая
конгестия: патогенетическое значение при
урогенитальных заболеваниях у мужчин,
Иркутск: Изд-во "Макаров";, 2004, 244 с.
RU 2217802 C1, 27.11.2003. RU 2457547 C1,
27.07.2012. RU 2282900 C1, 27.08.2006.
ЗАРОЧЕНЦЕВА Н.В. и др. Применение
флебодиа 600 у пациенток с варикозным
расширением вен малого таза и синдромом
тазовых болей. Российский вестник
акушера-гинеколога, 2011, N 3, с. 61-64.
LENKOVIC M et al. Effect of progesterone
and pregnancy on the development of
varicose veins. Acta Dermatovenereol Croat.
2009;17(4):263-7 abstr. SROKA R The ox-foot-
model for investigating endoluminal thermal
treatment modalities of varicosis vein
diseases. ALTEX. 2012;29(4):403-10 abstr.

(54) Способ создания стойкого венозного полнокровия в малом тазу у лабораторных животных

(57) Формула изобретения

Способ создания стойкого венозного полнокровия в малом тазу у кроликов, включающий в себя пересечение срединной крестцовой вены (v. sacralis media), отличающийся тем, что внутримышечно вводят 0,2 мл 1% раствора прогестерона ежесуточно в течение 30-ти суток, начиная за сутки до пересечения срединной крестцовой вены.