

На правах рукописи

Рудченко Николай Валерьевич

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

3.1.13 – урология и андрология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Барнаул -2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Цуканов Антон Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Мозговой Сергей Игоревич

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Братчиков Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России), кафедра урологии, заведующий (г. Курск)

Кузьменко Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра специализированных хирургических дисциплин, профессор (г. Воронеж)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону)

Защита диссертации состоится «27» января 2022 года на заседании диссертационного совета 21.2.001.02 при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на интернет-сайте www.asmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Пациенты с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) являются 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 ХАП. 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 длительно 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 дальнейшем лечении пациентов с ХАП (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, недостаточное дренирование предстательной железы ввиду ее анатомических особенностей (Nickel J.C., 2011; Lee G., 2015; Magri V. et al., 2019).

Особое внимание относительно развития ХАП 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 ХАП/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.

Сложность этиологических факторов и патогенетических механизмов ХАП приводит к трудности постановки диагноза и назначения лечения с должным эффектом (Тюзиков И.А. и соавт., 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 ХАП/СХТБ, наряду с отсутствием ясного понимания этиопатогенетических механизмов развития данного заболевания, недостаточная изученность проблемы хронического варикозного расширения вен малого таза у мужчин, необходимость поиска новых патогенетически обоснованных терапевтических воздействий на структуру предстательной железы, послужили поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Разработка методики 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.

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 суток 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 выразался 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 выразался в меньшей доле фиброзных волокон в предстательной железе относительно интактных животных.

Теоретическая и практическая значимость работы

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.

Методология и методы исследования

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

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.

Схема исследования представлена на рисунке 1.

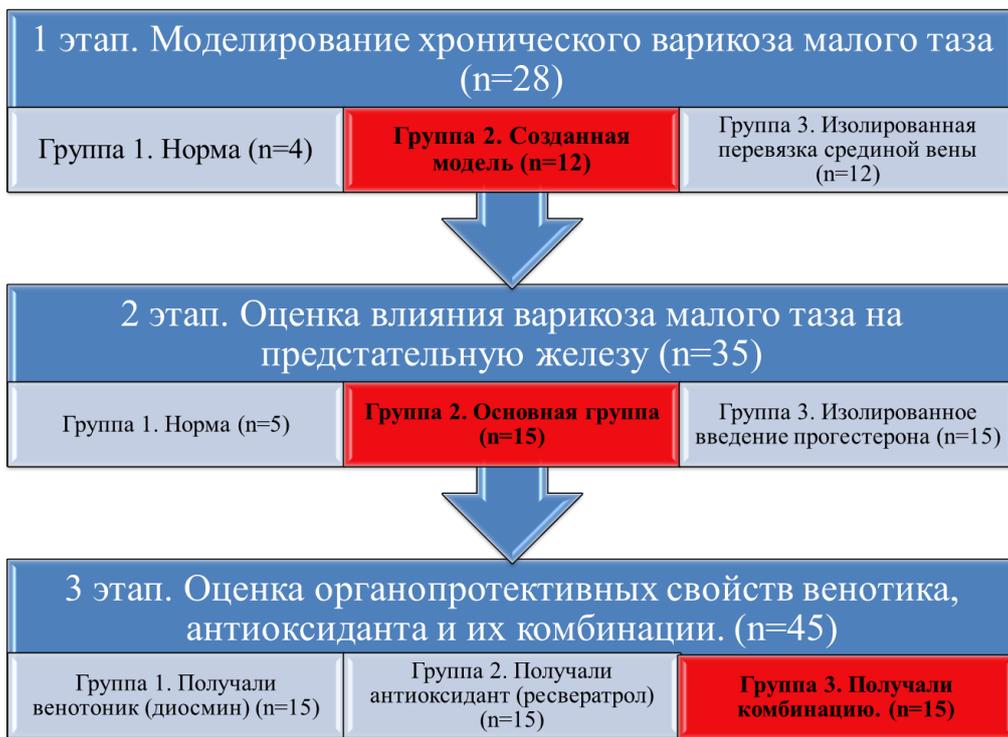


Рисунок 1 – Общая схема исследования

На первом этапе лабораторным животным проводили ультразвуковое исследование венозного аппарата малого таза до начала эксперимента и в день вывода из него, также после мануальной компрессии передней брюшной стенки

фиксируют рефлюкс крови по венам малого таза (более 1 секунды). Дополнительно после вывода животных из эксперимента проводили флебографию малого таза в прямой проекции.

На втором и третьем этапе производили забор предстательных желез, готовили микропрепараты, окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, затем выполняли фотографирование по 10 полей зрения каждого микропрепарата. После чего в программе ImageJ выполняли морфометрический анализ полученных снимков с регистрацией процентных долей железистой ткани, фиброзных волокон, гладко мышечных клеток. Дополнительно к исследованию микроструктуры предстательной железы проводили химический анализ образцов на содержание гидроксипролина.

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 $p < 0,05$.

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.

Апробация и внедрение в практику результатов исследования

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.

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.); Европейском конгрессе по андрологии (Будапешт, октябрь 2018 г.); заседании Омского отделения

Российского общества урологов (Омск, январь 2018 г., май 2019 г.); XV Конгрессе «Мужское здоровье» с международным участием (Сочи, 2019 г.); IX Конгрессе урологов Сибири с международным участием (Новосибирск, 2021 г.); XXI Конгрессе Российского общества урологов (онлайн-формат, Санкт-Петербург, 2021 г.); Мировом урологическом конгрессе (онлайн-формат, 2021 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании кафедры хирургических болезней и урологии ДПО, кафедры общей хирургии, кафедры госпитальной хирургии им. Н.С. Макохи, кафедры факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 29.10.2021г).

Степень достоверности результатов

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.

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. В ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ получен патент на изобретение № 2612832, 13.03.2017.

Личный вклад автора в исследование

Автор лично составил 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%.

Структура и объём 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.13 – «урология и андрология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования установлено, что созданная модель венозного полнокровия в эксперименте, заключающаяся в пересечении срединной крестцовой вены и дополнительном введении прогестерона в течение 30 суток, обеспечивает стойкую структурно закреплённую варикозную трансформацию вен малого таза. Способ моделирования 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.

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 значимого рефлюкса в венах малого таза.

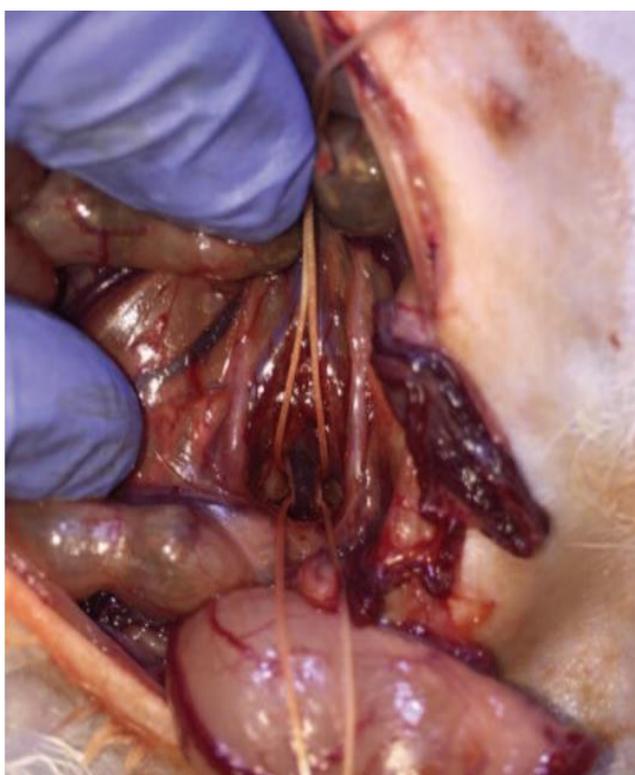


Рисунок 2 – Этап операции. Выделена срединная крестцовая вена

У животных с созданной моделью хронического венозного полнокровия малого таза 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) ($p < 0,05$) (рисунок 3).

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.

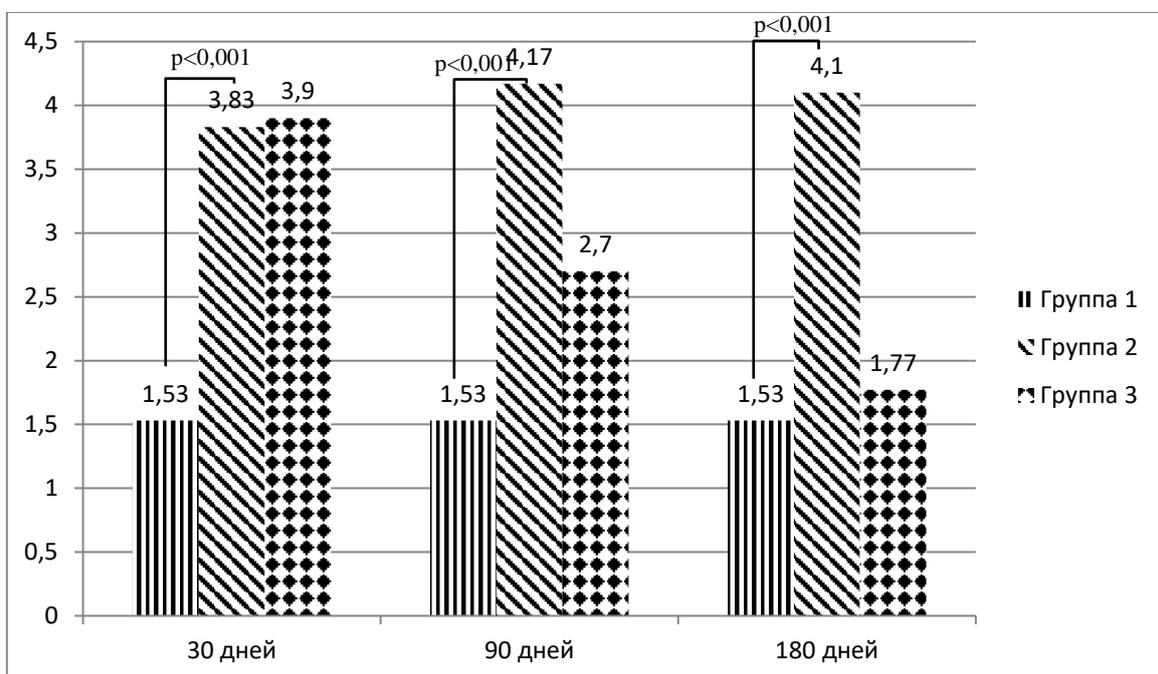


Рисунок 3 – Результаты флебографии группы первого этапа исследования

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. На 180 сутки получены следующие результаты, представленные в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнение диаметра вен при выполнении сонографии, 180 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

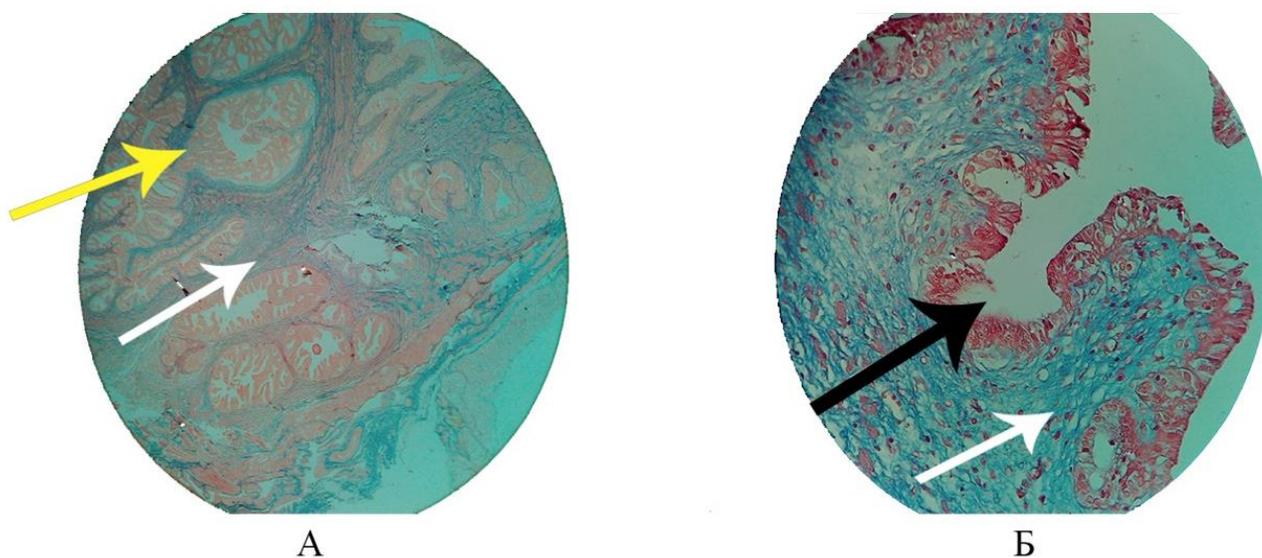
Исходя из представленных результатов, можно сказать, что создание стойкого расширения вен возможно при сочетании двух факторов: острой венозной гипертензии и дополнительного токсического действия прогестерона. Стоит обратить внимание, что введение стероидного гормона проводили в течение 30 суток после 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 гиперемию, 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.

На втором этапе исследования изучали влияние хронического венозного полнокровия малого таза на структуру предстательной железы. В группе животных, с созданным хроническим расширением вен малого таза, 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 (рисунок 4).



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).

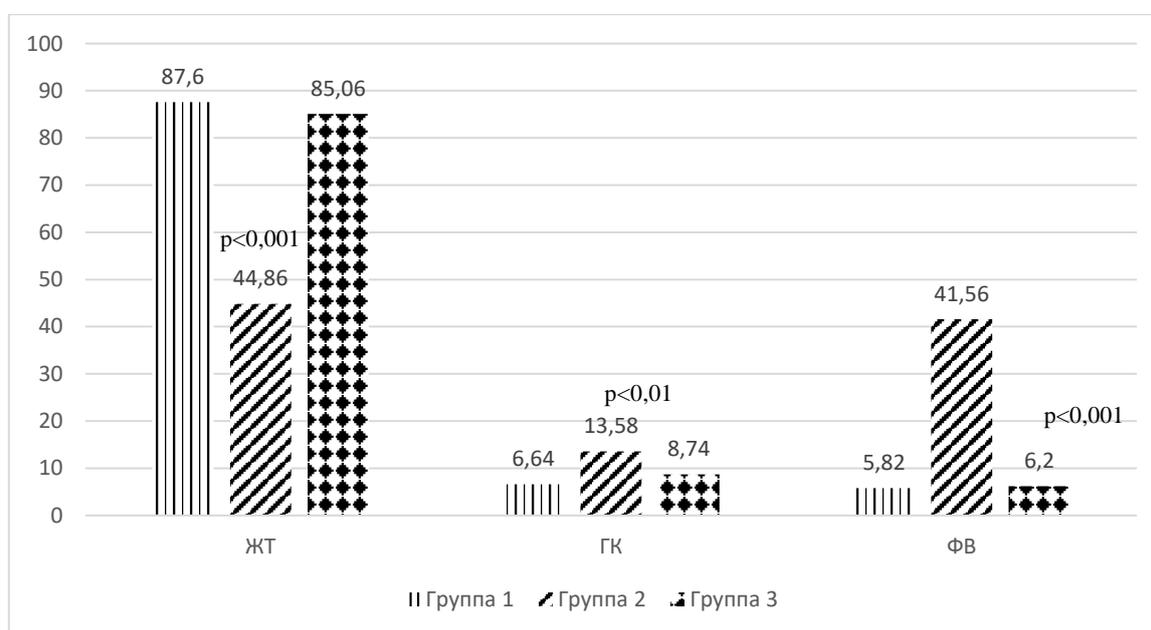
Окраска по Малори, $\times 100$.

Рисунок 4 – Микропрепарат предстательной железы. 180 день, 2 группа

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 (рисунок 5).

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.



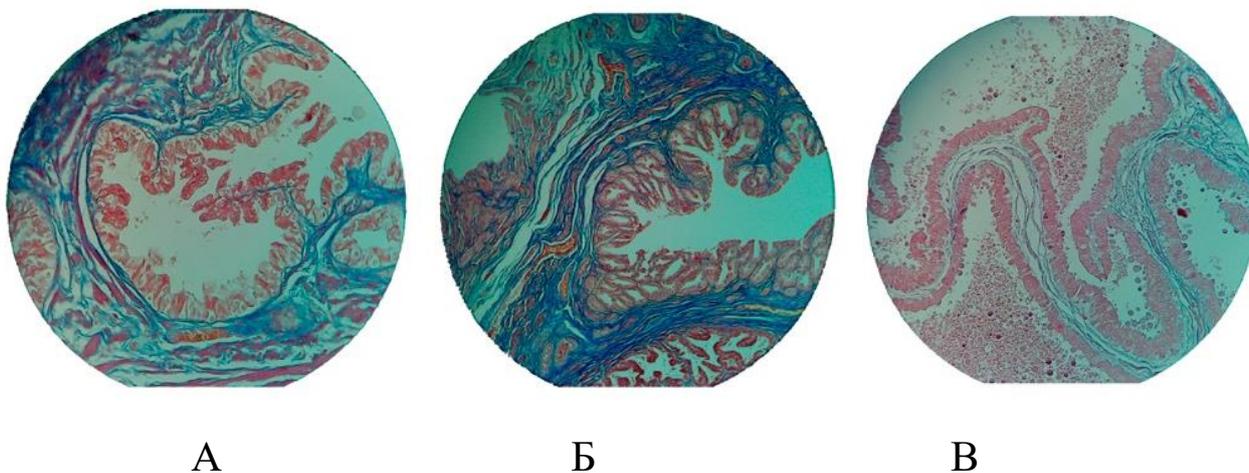
Примечание – ЖТ – железистая ткань; ГК – гладкомышечечные клетки;
ФВ – фиброзные волокна.

Рисунок 5 – Морфометрические показатели Группы 1, Группы 2 и Группы 3, 6 месяц

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.

На третьем этапе исследования проводили оценку органопротективных свойств венотоника, антиоксиданта и их комбинации на предстательную железу на фоне хронического венозного полнокровия в эксперименте. 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 (рисунок 6).



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 фиброзны прослойки.

Рисунок 6 – Микрофотографии предстательной железы 180 дней, окраска по Малори, увеличение $\times 100$

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 (рисунок 7).

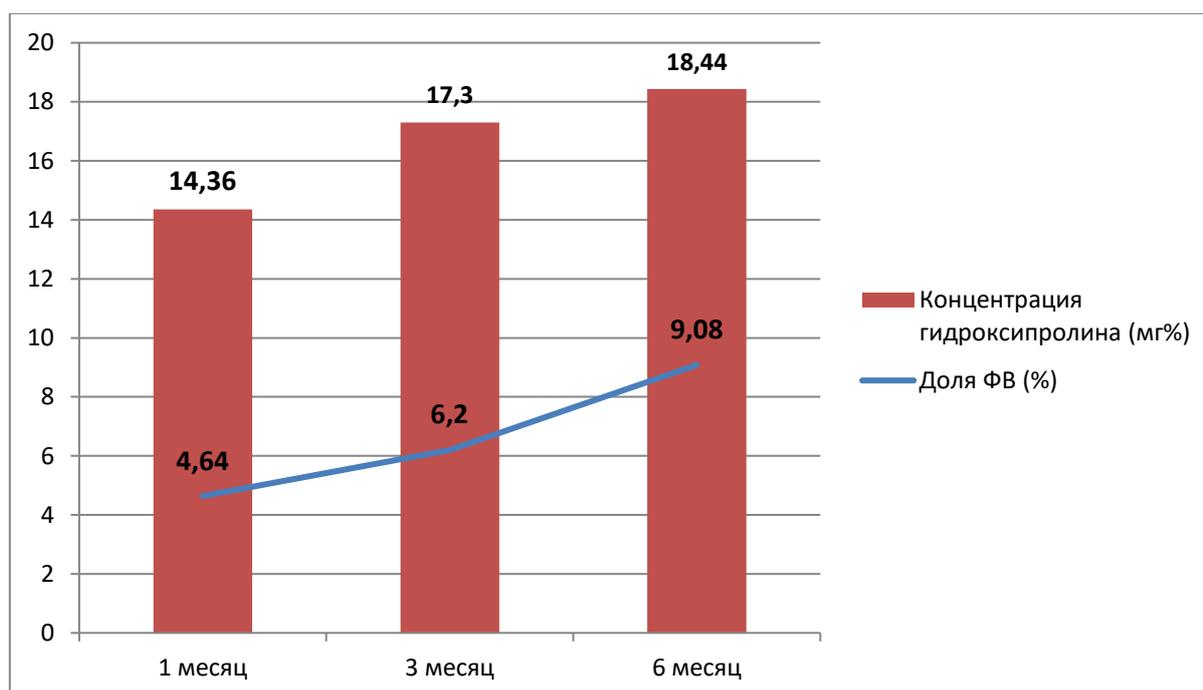


Рисунок 7 – Доля площади фиброзных волокон и концентрации гидроксипролина у животных Группы 3 на протяжении всего эксперимента

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог настоящего исследования, можно заключить, что современное состояние вопроса этиологии, патогенеза и лечения хронического простатита до сих пор остается открытым. Недостаточная изученность всех этиопатогенетических механизмов данного заболевания, может снижать эффективность традиционных рекомендованных методов лечения. Использование комбинации антиоксиданта ресвератрола и венотоника диосмина позволило сохранить структуру предстательной железы на фоне персистирующего 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние хронического венозного полнокровия в малом тазу на простату в эксперименте / А.Ю. Цуканов, **Н.В. Рудченко**, А.Н. Кузовкин [и др.] // Материалы XVI конгресса Российского общества урологов. – Уфа, 2016. – С. 56.
2. Патент № 2612832 Российская Федерация, МПК G09B 23/28 (2006.01). Способ создания стойкого венозного полнокровия в малом тазу у лабораторных животных: № 2015151284: заявл. 30.11.2015 : опубл. 13.03.2017 / Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., **Рудченко Н.В.** [и др.]; заявитель государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России) (RU). – Бюл. № 8. – 4 с.
3. **Модель варикозного расширения вен малого таза в хроническом эксперименте / А.Ю. Цуканов, Н.В. Рудченко, Д.С. Ахметов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 1. – С. 28-31.**
4. Профилактика развития фиброза простаты на фоне венозного полнокровия в хроническом эксперименте / А.Ю. Цуканов, С.И. Мозговой, **Н.В. Рудченко** [и др.] // Мужское здоровье : сборник трудов XV конгресса. – Сочи, 2019. – С. 42.
5. **Органопротекция предстательной железы в условиях варикозного расширения вен малого таза / А.Ю. Цуканов, С.И. Мозговой, Н.В. Рудченко [и др.] // Урология. – 2021. – № 4. – С. 53-60.**
6. Простатопротекция при варикоze малого таза (экспериментальное исследование) / А.Ю. Цуканов, С.И. Мозговой, **Н.В. Рудченко**, Л.В. Бельская // Материалы XXI конгресса Российского общества урологов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 473.
7. **Состояние предстательной железы в условиях варикоза малого таза (экспериментальное исследование) / А.Ю. Цуканов, Н.В. Рудченко,**

А.Н. Кузовкин [и др.] // Урологические ведомости. – 2021. – № 2. – С. 97-104.

8. The effect of pelvic varicose on the prostate in a chronic animal experiment / A. Tsukanov, **N. Rudchenko**, I. Sezina [et al.] // Abstracts of the 10th Congress of the European Academy of Andrology, 11-13 October 2018. – Budapest, Hungary, 2018. – № 6, Suppl. 2. – P. 107.