

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

На правах рукописи

Нотов Иван Константинович

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОСТАТЫ  
ПРИ ОЖИРЕНИИ И ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

1.5.22. Клеточная биология

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Залавина Светлана Васильевна

доктор медицинских наук, доцент

Феофилов Игорь Викторович

Новосибирск – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Современные представления о структуре предстательной железы.....	14
1.1.1 Кровоснабжение предстательной железы в разные возрастные периоды	22
1.2 Доброкачественная гиперплазия предстательной железы на фоне сопутствующей патологии и ее роль в формировании симптомов нижних мочевыводящих путей .....	24
1.3 Морфологические изменения предстательной железы при различной патологии .....	29
1.4 Современные подходы к трансуретральной хирургии простаты при доброкачественной гиперплазии предстательной железы .....	33
1.4.1 Особенности воздействия плазменной и лазерной энергии на ткани простаты .....	35
1.4.2 Энуклеация различными источниками энергии в клиническом аспекте	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Общая характеристика групп пациентов.....	41
2.2 Исследование предстательной железы методами световой микроскопии	44
2.3 Иммуногистохимическое исследование микроциркуляторного русла предстательной железы .....	45
2.4 Исследование предстательной железы методом электронно- микроскопического анализа.....	46
2.5 Оценка клинической симптоматики нижних мочевых путей и качества жизни пациента .....	47
2.6 Статистический анализ полученных результатов .....	48
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	49
3.1 Структурные особенности мышечно-фиброзного компонента предстательной железы при разной массе тела .....	49

3.2 Перестройка железисто-мышечного компонента предстательной железы при увеличении индекса массы тела .....	53
3.3 Иммуногистохимическое исследование микроциркуляторного русла простаты путем выявления экспрессии CD31.....	58
3.4 Иммуногистохимическое исследование микроциркуляторного русла простаты путем выявления экспрессии CD34.....	70
3.5 Сравнительная оценка структурных изменений простаты в условиях выполнения биполярной плазменной и тулиево волокнонной лазерной энуклеации простаты. Влияние тулиевого волоконного лазерного излучения и биполярного плазменного воздействия на ткани предстательной железы..	81
3.6 Выраженность симптомов нижних мочевых путей у пациентов с разной массой тела и их корреляция с морфологическими изменениями простаты..	89
3.6.1 Выраженность клинической симптоматики и уровень качества жизни	89
3.6.2 Взаимосвязь клинической симптоматики и морфологических изменений простаты.....	95
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	106
ВЫВОДЫ .....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....	131
Приложение А (обязательное) Международная шкала оценки симптомов предстательной железы в баллах (International Prostate Symptom Score).....	138
Приложение Б (обязательное) Шкала оценки качества жизни (Quality of life)	139
Приложение В (обязательное) Выраженность симптоматики у пациентов с ДГПЖ по данным анкетирования IPSS и QoL. Данные представлены в формате среднего значения (M) и межквартильного интервала [Q1, Q3 – 25-й, 75-й квартили].....	140

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

Среди урологических заболеваний, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), является одной из самых распространенных возраст-ассоциированных патологий, симптоматические проявления которой резко снижают качество жизни пациентов [2; 90; 105; 129]. Эпидемиологические данные указывают на тот факт, что проявления разной степени выраженности этого заболевания начинают чаще встречаться у мужчин 2-го периода зрелого возраста, то есть у трудоспособного населения. С увеличением продолжительности жизни встречаемость данного заболевания прогрессивно увеличивается среди лиц пожилого и старческого возрастов, а к 80 годам процент встречаемости ДГПЖ у мужчин достигает 80 % [2].

В связи с этим, важной научно-медицинской проблемой является исследование ведущих причин и механизмов возникновения ДГПЖ, которые сих пор остаются обсуждаемыми, так как развитие и течение этого заболевания зависит от множества этиопатогенетических компонентов, включающих в себя как экзогенные, так и различные эндогенные факторы [9]. На протяжении многих лет и до настоящего времени в качестве основных причин заболевания выделяют влияния гормональных факторов, среди них первое место отводится тестостерону с его активными метаболитами [83; 152], а также рецепторным звеньям к нему (андрогеновые рецепторы) [58]. Основной аспект данной теории патогенеза ДГПЖ заключается в изменении гормонального фона, что связано с нормальными и естественными процессами старения мужчины, что в первую очередь наблюдается на тканевом уровне [22]. Кроме мужских половых стероидов, стоит отметить и влияние эстрогенов, которые, как показал ряд исследований, способны индуцировать пролиферацию клеток транзиторной зоны предстательной железы [71], в том числе и за счет изменения тестостерон/эстрогенного баланса [148]. Помимо перечисленных гормональных факторов, важный вклад в развитие заболевания вносят генетические факторы и характер питания пациентов (диета с

высоким содержанием жиров). Развитие метаболических изменений и нарушений в организме, характерных как для нормального старения, так и для патологических состояний, так же обсуждаются в патогенезе заболевания. Среди таких заболеваний и нарушений обсуждаются нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия [66], метаболический синдром [29], инсулинорезистентность и сахарный диабет [7; 62], а также избыточная масса тела и ожирение [93; 133].

Увеличение доли жировой ткани способно приводить к хроническому воспалению [168], нарушению регуляции эндокринных и паракринных эффектов адипоцитов [173], эндотелиальной дисфункции, обуславливающей хроническую ишемию тканей [48]. В свою очередь, основной тканью при ожирении, которая приводит непосредственно к сосудистой дисфункции и к ишемии органов, является белая жировая ткань [132]. Все эти состояния оказывают влияние на здоровье предстательной железы через механизмы ухудшения кровоснабжения, трофики, эндокринной активности, развития системного воспалительного ответа [64] и оксидативного стресса. Сочетание различных патологических процессов приводит к ишемии органов малого таза, в частности предстательной железы. Это вызывает структурные перестройки (индукция гиперпластического процесса в простате, фиброза), что показано в различных экспериментальных исследованиях [157]. Совокупность вышеперечисленных патологических состояний и процессов определяет сложность патогенетических механизмов в формировании клинических проявлений ДГПЖ. Ожирение, как одно из наиболее часто встречаемых состояний способно оказывать значимое влияние, как на патогенез самого заболевания, так и на клинические проявления в виде симптомов нижних мочевых путей (СНМП). Имеющиеся данные о влиянии жировой ткани на СНМП, остаются противоречивыми [110; 122], в связи с этим изучение влияния ожирения на простату и ДГПЖ является актуальным. Понимание характера взаимосвязи морфологических перестроек с клинической симптоматикой ДГПЖ способно открыть новые возможности и рычаги воздействия на этиологические и патогенетические аспекты заболевания. Это в свою очередь поможет понять и

разработать новые точки приложения консервативной терапии и изменить подходы к планированию хирургического лечения ДГПЖ.

### **Степень разработанности темы диссертации**

В настоящий момент в медицинской литературе приводятся противоречивые данные, отражающие связи клинической симптоматики нижних мочевых путей на фоне ДГПЖ с различными неврологическими заболеваниями. Исследования взаимосвязей структурных изменений простаты, в частности ожирения, с клиническими проявлениями малочисленны. Информация о влиянии различных источников энергии на органы урологического профиля является спорадической и отражает результаты, полученные в экспериментальных работах на животных.

В связи с этим, исследования морфологии предстательной железы и СНПМ на фоне сопутствующей патологии должны продолжаться. Так же, изучение воздействия на компоненты предстательной железы различных видов энергии современных методов (трансуретральной энуклеации) хирургического лечения ДГПЖ необходимо.

### **Цель исследования**

Исследовать структуру мышечно-фиброзного и железисто-мышечного компонентов простаты во взаимосвязи с клинической симптоматикой при увеличении массы тела, а также при плазменном или тулиево-волоконном лазерном воздействии при трансуретральной хирургии доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

### **Задачи исследования**

1. Выявить структурные особенности мышечно-фиброзного и железисто-мышечного компонентов простаты при доброкачественной гиперплазии предстательной железы на фоне увеличения массы тела.
2. Определить особенности микроциркуляторного русла

мышечно-фиброзного и железисто-мышечного компонентов предстательной железы при доброкачественной гиперплазии предстательной железы методами иммуногистохимического выявления эндотелиальных маркеров CD31 и CD34 при разной массе тела.

3. Изучить особенности ультраструктурных изменений компонентов предстательной железы в условиях применения биполярного плазменного или лазерного тулиевого волоконного воздействия в процессе хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

4. Оценить выраженность клинической симптоматики доброкачественной гиперплазии предстательной железы при разной массе тела.

5. Проанализировать выраженность клинической симптоматики во взаимосвязи со структурными изменениями простаты.

### **Научная новизна**

Впервые показано, что при увеличении массы тела происходит изменение соотношения соединительной и гладкой мышечной тканей в мышечно-фиброзном и железисто-мышечном компонентах простаты в сторону увеличения площади соединительной ткани с одновременным снижением доли гладкой мышечной ткани.

По данным иммуногистохимического исследования впервые выявлено снижение относительной площади сосудов микроциркуляторного русла и увеличение доли соединительной ткани в железисто-мышечном и мышечно-фиброзном компонентах предстательной железы при увеличении массы тела.

Впервые показаны особенности ультраструктурных изменений компонентов простаты при воздействии на них различных источников энергии (плазменного и лазерного – тулиевого волоконного) в процессе выполнения хирургического лечения пациентов.

Проведенная оценка урологической клинической симптоматики доброкачественной гиперплазии предстательной железы показала нарастание ее выраженности по мере увеличения индекса массы тела.

Впервые проведен клинико-морфологический анализ взаимосвязи выраженности клинической симптоматики доброкачественной гиперплазии предстательной железы и структурных перестроек простаты при увеличении массы тела пациентов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты проведенного исследования расширяют современные представления об особенностях межтканевых и сосудистых соотношений компонентов предстательной железы на фоне увеличения массы тела. По данным иммуногистохимического исследования определено, что увеличение индекса массы тела сочетается с ухудшением микроциркуляции и увеличением доли соединительной ткани в компонентах простаты, что сочетается с отягощением клинической симптоматики доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Характер ультраструктурных изменений в компонентах предстательной железы может явиться основой для понимания особенностей структурных изменений при лазерном – тулиевом волоконном и плазменном воздействиях на ткани предстательной железы в ходе хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, выявленные взаимосвязи выраженности клинической симптоматики и структурных изменений простаты, при увеличении массы тела, могут стать дополнительным критерием определения тактики лечения и формирования показаний для оперативного вмешательства.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В основу методологии диссертационной работы положены современные принципы системного анализа комплекса данных, включавших сведения медицинских карт стационарных больных, результаты световой, электронной микроскопий, а также иммуногистохимического исследования

микроциркуляторного русла на маркеры эндотелия сосудов CD31 и CD34. Гистологический материал подвергшийся исследованию был получен во время оперативного вмешательства доброкачественной гиперплазии предстательной железы (трансуретральной плазменной энуклеации простаты или трансуретальной тулиевой волоконной лазерной энуклеации простаты). Полученные результаты исследования были проанализированы и обработаны корректными статистическими методами. Дизайн работы согласуется с принципами проведения современных научных исследований с полным соблюдением правил биоэтики и деонтологии. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное согласие на участие в нём.

Дизайн исследования был одобрен Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирского государственного университета» Минздрава России и Этическим комитетом ЧУЗ «КБ «РЖД–МЕДИЦИНА» г. Новосибирск» (Новосибирск, 2020).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При доброкачественной гиперплазии предстательной железы на фоне увеличения массы тела происходит уменьшение доли гладкой мышечной ткани и увеличение доли соединительной ткани в мышечно-фиброзном и железисто-мышечном компонентах простаты, что сочетается со снижением относительной площади сосудов микроциркуляторного русла.

2. При выполнении хирургического лечения воздействие тулиевого волоконного лазера приводит к меньшей глубине повреждения тканей, что проявляется менее выраженными ультраструктурными изменениями клеток и межклеточного матрикса в компонентах простаты по сравнению с биполярным плазменным воздействием.

3. При доброкачественной гиперплазии предстательной железы бóльшие фиброзные изменения в предстательной железе характеризуются более выраженной обструктивной симптоматикой.

### **Степень достоверности**

Все использованные методические подходы и методы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам, позволяют получить достоверные и доступные анализу результаты. Диссертация выполнена на достаточном клинико-морфологическом материале (131 пациент) с использованием сертифицированного оборудования, современных высокоинформативных методов морфологического: световая микроскопия, морфометрия, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследования (световая микроскопия и иммуногистохимическое исследование с определением CD31+, CD34+ микрососудов гистологического материала выполнена у 31 пациента; электронной микроскопией изучено 6 образцов простаты после трансуретральной плазменной энуклеации простаты и трансуретральной тулиевой волоконной лазерной энуклеации простаты (по 3 образца после каждого вида вмешательства) и клинического исследования (проанкетировано 100 пациентов с самостоятельным мочеиспусканием при помощи международной шкалы простатических симптомов (International prostate symptom score) и шкалы качества жизни (QoL) с последующим проведением сравнительного и корреляционного анализа полученных данных).

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: научно-практической конференции «Функционально направленные подходы в лечении урологических заболеваний в клинике РЖД–МЕДИЦИНА» (Новосибирск, 2022), Российской научно-практической конференции «РЖД–УРОЛОГИЯ–НОВОСИБИРСК–2023» «Высокотехнологичные и функционально-направленные методы эндовидеохирургии и терапии уроандрологических заболеваний в современных условиях» (Новосибирск, 2023), Российской научно-практической конференции «РЖД–УРОЛОГИЯ–НОВОСИБИРСК–2024: Урология. Современные методы лучевой и лабораторной диагностики. Медикаментозное и хирургическое лечение. Актуальные вопросы

реабилитации» (Новосибирск, 2024), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием по урологии и избранным аспектам гинекологии «Euromed Urological & Gynecological Conference 2024» (Новосибирск, 2024), 12-й российской (итоговой) научно-практической конференции студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА-2021» (Новосибирск, 2021), 13-й российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА-2022» (Новосибирск, 2022), 6-й международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых (Новосибирск, 2021), 14-й российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА-2023» (Новосибирск, 2023), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы морфологии на современном этапе», приуроченная к 85-ти летию со дня рождения доцента С. П. Ярошевича» (Минск, Беларусь, 2023), 7-й Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной 125-летию со дня рождения профессора В. М. Константинова «Морфологические науки – фундаментальная основа медицины» (Новосибирск, 2022).

Диссертационная работа рассмотрена на заседании проблемной комиссии «Морфологические основы компенсаторно-приспособительных реакций» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирского государственного медицинского университета» Минздрава России по теме: «Изучение закономерностей развития нормальных и патологических процессов в организме при действии факторов экзо- и эндогенной природы: межклеточные и межсистемные взаимодействия при остром и хроническом воспалении, репаративной регенерации, онкогенезе, фиброзировании, дисплазии

соединительной ткани; возможности диагностики, профилактики, лечения.»  
Номер государственной регистрации 121061500014-3.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии им. М. Я. Субботина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по дисциплине Актуальные вопросы возрастной гистологии, в разделе «Возрастные изменения органов мужской половой системы», кафедры анатомии человека им. ак. Ю. И. Бородина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по дисциплине Пре- и постнатальный онтогенез, в разделе «Развитие половой системы», кафедры урологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по дисциплине Андрология и урогинекология, в разделе «Частная андрология и урогинекология».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 19 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале категории К1 и 1 статья в журнале категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста; состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список

литературы представлен 186 источниками, из которых 153 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 1 таблицы и 52 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Все исследования проводились при непосредственном участии автора: анализ данных литературы по теме диссертационного исследования, сбор материала, анкетирование пациентов, оперативное лечение пациентов, морфометрия и анализ статистической обработки материала, подготовка научных докладов и статей, диссертации, выступления на тему исследования.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные представления о структуре предстательной железы

Предстательная железа является сложным железисто-мышечно-стромальным органом, заключенным в соединительнотканную капсулу. Предстательная железа расположена в малом тазу между тазовой диафрагмой и брюшной полостью и расположена кзади от лобкового сочленения, кпереди от прямой кишки и книзу от мочевого пузыря. Она имеет коническую форму и окружает проксимальный отдел уретры на выходе из мочевого пузыря. Выделяются несколько поверхностей простаты: основание, верхушка, передняя, задняя и нижнелатеральная. Основание обращено к шейке мочевого пузыря, верхушка к верхней поверхности мочеполовой диафрагмы и тесно взаимосвязана с медиальной поверхностью мышц, поднимающих задний проход. Задняя поверхность имеет форму треугольника, она плоская и соприкасается с передней стенкой прямой кишки. Нижнелатеральная поверхность соединяется с передней поверхностью и упирается в фасцию, поднимающую задний проход, над мочеполовой диафрагмой [153].

Функциональное предназначение органа многогранно. Предстательная железа является частью задней уретры (простатический отдел уретры), формируя внутренний сфинктер мочевого пузыря, который благодаря сокращению гладких миоцитов простаты обеспечивает удержание мочи, а во время эрекции и эякуляции обуславливает антеградное семяизвержение. Кроме этого, простата является железистым органом, который продуцирует некоторые компоненты входящие в состав жидкой части спермы, в частности простагландины, протеолитические ферменты (гиалуронидазу, фибринолизин, фиброкиназу и другие), лимонная кислота, различные ионы (цинк, кальций, калий, натрий, фосфаты), цитраты и другие, некоторые из которых обуславливают разжижение эякулята. Все эти компоненты секрета предстательной железы физиологически необходимы для обеспечения жизнеспособности, питания, адекватной

подвижности сперматозоидов и способности к оплодотворению яйцеклетки в женских половых путях. Учитывая наличие сразу немалого количества функций органа, вероятность развития различных заболеваний высока. В связи с этим интерес как нормального строения и функционирования простаты, так и ее функциональных и морфологических нарушений представляют повышенный интерес как для клиницистов, так и для морфологов [153].

Одной из самых простых классификаций зон предстательной железы, но в то же время до сих пор активно используемых в клинической практике, является деление на 3 доли: левую, правую и среднюю [21]. Данная классификация не отражает гистологических особенностей органа. Так же, исторически зоны простаты классифицировались на 5, 6 долей, но в настоящее время не используются. Кроме того, существуют специальные классификации деления простаты на зоны с целью описания визуализирующих методов исследования. При исследовании предстательной железы трансректальным ультразвуковым исследованием часто используется классификация M. D. Rifkin (внутренняя, наружная часть железы) [147]. При использовании магнитно-резонансной томографии используется специальная классификация под названием PI-RADS v2 (Prostate Imaging and Reporting and Data System) 2015 году, которая взяла в свою основу гистологическую классификацию по McNeal [25].

Одним из первых, кто подробно описал строение этого органа с точки зрения тканевых структур, был J. McNeal в 1981 году. Он впервые использовал трехмерную модель предстательной железы с целью выделения основным зон предстательной железы, их строение, взаиморасположение по отношению к уретре [115]. Им было предложено деление простаты на 4 основные зоны простаты, среди которых он выделил периферическую, центральную, периуретральную (транзиторную), переднюю фибромускулярную зоны. Периферическая зона предстательной железы составляет до 70 % железистой ткани простаты. В этой зоне протоки желез веером расходятся проксимально и латерально относительно уретры и семенного бугорка. Латерально от основания семенного бугорка в углублениях в уретру открываются устья этих протоков в два

ряда. Данная зона наибольший клинический интерес имеет среди онкологов, поскольку непосредственно в периферической зоне чаще всего выявляются злокачественные образования – аденокарциномы. Центральная зона простаты составляет до 20–25 % железистой части органа. Протоки желез этой зоны открываются отдельно от устьев желез периферической зоны и находятся рядом с эякуляторными на выпуклости семенного холмика и идут вместе с последними проксимально до основания железы аналогично разветвлениям протоков желез периферической зоны. Самые латеральные протоки желез центральной зоны идут интимно и параллельно самым проксимальным протокам периферических желез [113]. Отличие протоков центральной зоны от периферической заключается в разном диаметре: до 0,6 мм и 0,3 мм, соответственно. Кроме того, протоки центральной зоны расширяются и усложняются по мере приближения к основанию простаты. Несмотря на столь интимное расположение желез двух зон, между ними имеется четкая анатомическая пограничная линия. К тому же, наблюдается гистологическая разница между железистыми тканями этих зон, что объясняет их неодинаковую биологическую роль. Ацинарная ткань центральной зоны состоит из больших желез неправильной формы, из стенок которых выступают в просветную часть железы внутрипросветные валики или перегородки, за счет которых имеют неравномерный просвет. А сами железы разделены тяжами компактных гладкомышечных волокон. Для ацинарной ткани периферической зоны характерны длинные и узкие протоки, которые разветвляются на маленькие, круглые, правильные ацинусы с гладкими стенками без перегородок и валиков. В свою очередь эти железы находятся в рыхлотканной строме с беспорядочно расположенными гладкомышечными пучками без четко ограниченных промежутков. Эпителий этих желез простой столбчатый и состоит из четко ограниченных светлых клеток с базально расположенными мелкими темными ядрами. В центральной же зоне эпителий различаются между собой размерами и длиной клеток, клетки находятся более скученно, имеют слабо прозрачную, зернистую цитоплазму, низко отчетливую клеточную мембрану, бледные и несколько большего размера, по сравнению с эпителием

периферической зоны, ядра, которые смещены на разные уровни от базальной мембраны.

Участок уретры от шейки мочевого пузыря до семенного бугорка является простатической частью, который в своем составе латерально по ходу уретры имеет выводные протоки желез периферической зоны и собственные редкие периуретральные железы, занимающие до 1 % от массы желез простаты. Эти железы не выходят за пределы транзитной зоны, не имеют собственной перигландулярной мышечной оболочки и идут параллельно уретре в сторону шейки мочевого пузыря. Одной из анатомических особенностей данной зоны является наличие развитого цилиндрического гладкомышечного сфинктера, который практически полностью опоясывает уретру от семенного бугорка до шейки мочевого пузыря. Дистальнее семенного бугорка существует подобный сфинктер, сформированный из поперечнополосатых мышечных волокон. Этот сфинктер состоит из полукруглых тяжей, которые окружают переднебоковую область уретры. Эта особенность позволяет выводным протокам желез периферической зоны выводиться к периуретральной зоне. Клинический интерес данной зоны заключается в происхождении из последней ДГПЖ. Последняя выделенная McNeal зона представляет собой переднюю поверхность железы, занимающая до трети всей массы, и состоит из толстого слоя мышечной и соединительной ткани без наличия железистых структур. Она состоит из продолжения детрузора шейки мочевого пузыря. Окружает и сливается с внутренним сфинктером мочевого пузыря и продолжается по передней поверхности предстательной железы до верхушки мочевого пузыря, где контактирует с уретрой. Столь вариабельная анатомия этого органа объясняется внутриутробным развитием: железистые и стромальные структуры имеют различные источники эмбрионального развития [47]. Центральная зона развивается из системы Вольфа протока, тогда как периферическая зона и транзитная происходят из мочеполового синуса. Этим объясняется тесная анатомическая близость протоков центральной зоны и их устьев к эякуляторным протокам, сильное гистологическое сходство между центральной зоной и

эпителием семенных пузырьков и относительно низкую вероятность развития в этой зоне карцином [114].

Так же, при описании структуры простаты использовался термин «дольки», которые формируются из тубуло-альвеолярных секреторных единицы и разделены стромальными тяжами [34]. В разных источниках данный термин трактовался по-разному: выделение 4 «долек» (нижнезадняя, нижнебоковая, верхнемедиальная и переднемедиальная), при этом в паренхиме простаты имеется от 30 до 50 «железистых долек». Однако, в современной литературе активно не встречается.

На современном этапе изучения анатомии и морфологии предстательной железы продолжается активно. Это связано, во-первых, с недостаточным количеством четко сформированного описания органа, что напрямую связано со сложностью его изучения, а во-вторых, с возрастающей актуальностью вопроса лечения различных заболеваний предстательной железы.

В современных исследованиях орган описывается следующим образом. Строма предстательной железы фиброзно-мышечная, с большим количеством клеток гладкой мускулатуры с наличием фибробластов, кровеносных сосудов и нервов. Жировая ткань в норме в предстательной железе отсутствует. Скелетные мышечные волокна преимущественно располагаются за пределами предстательной железы, но часто распространяются и на наружную часть предстательной железы [99]. Так же имеется описание деления периферической зоны простаты на «дольки», которые образуются за счет соединительной ткани, покрывающей орган, и наличия большого количества гладкомышечных клеток. Гладкомышечные клетки капсулы сливаются с перитубулярными гладкими миоцитами, за счет этого феномена четкой границы между этими структурами не определяется. Субкапсулярно образуются перегородки из гладкомышечных и соединительнотканых клеток, которые разделяют предстательную железу на сегменты (дольки). Однако, эта «дольчатость» сохраняется на небольшую глубину, поэтому авторы выступают против выделения такой структуры и, соответственно, термина как «долька» [33].

Концевые отделы желез разделены рыхлой соединительной тканью, отростками фиброзной капсулы и мышечной стромы и имеют вокруг себя тонкое капиллярное сплетение. Железистый эпителий неоднороден, преимущественно столбчатый, однослойный или псевдомногослойный. Железистый эпителий простаты представлен тремя типами клеток: люминальные, базальные, нейроэндокринные (функция неизвестна). Люминальные клетки представляют собой специализированные клетки, выделяющие в просвет различные вещества, способствующие образованию семенной жидкости [99]. В просветах желез часто встречаются мелкие коллоидные амилоидные тельца (*corpora amyloidea*). Концевые отделы желез открываются в удлиненные каналы, которые затем соединяются и образуют 12–20 главных протоков. Выводные протоки открываются в синусы на дне простатической части уретры. Они же, в свою очередь, имеют двухслойный эпителий, просветный слой столбчатый, а базальный слой представлен мелкими кубическими клетками [153].

Железы периферической зоны на всем протяжении имеют многочисленные слепые расширения. Эти расширения (концевые отделы желез) имеют разные размеры, формы люминальный контур имеет выраженную складчатость (инвагинации) эпителиальной выстилки, которая может сохраняться вплоть до образования главного выводного протока. Ацинусы в большинстве своем имеют папиллярный, волнообразный вид, который наиболее выражен в центральной зоне [99]. Эта складчатость имеет разную высоту, вплоть до перекрытия люминального просвета более чем наполовину [154], что вероятно способствует ламинарному течению секрета.

Напротив, наружный контур желез и их протоков имеет ровную и правильную выстилку. В просветы трубчатых железистых структур могут вдаваться стромально-мышечные инвагинации, содержащие микрососуды, что в совокупности со складчатостью люминального контура формирует столь вариабельную конфигурацию полостей желез. На всем протяжении экскреторные протоки и их слепые расширения контактируют друг с другом интимно. У ряда авторов даже складывается впечатление, что некоторые части желез и их

протоков, находящихся субкапсулярно, имеют анастомозы. Однако, этот факт требует дальнейшего изучения. На серии гистологических срезов периферической зоны предстательной железы с изучением ее двухмерных реконструкций и трехмерных пластинчатых реконструкций были выделены трубчатые компоненты, которые относятся к экскреции секрета простаты. К данным компонентам отнесли терминальные выводные протоки (проксимальная часть выводных протоков желез периферической зоны), латеральные выводные протоки (представляет собой в среднем 2 или 3 боковых последовательных дихотомических деления центральных протоков вплоть до терминальных выводных протоков), центральные протоки (находятся в каждой железе периферической зоны и расположены центрально), главные протоки (характеризуются отсутствием боковых ответвлений), общий выводной проток (образуется за счет слияния главных протоков; образуется редко) [26]. Так же, имеются данные о том, что протоки периферической зоны простаты в норме имеют повторяющиеся расширения просвета, которые, как и концевые отделы желез, могут выступать в качестве депо секрета. За исключением главного протока, протоки желез этой зоны не имеют существенных различий диаметра, эпителиальной выстилки, поэтому четкой морфологической границы между концевым отделом и протоками нет [155].

Протоки центральной зоны идут преимущественно проксимально, вплотную следуя за семявыбрасывающими протоками. Эти протоки и ацинусы значительно крупнее и имеют неправильный контур. Ацинусы желез этой зоны многогранные в поперечном сечении. Мышечная строма значительно компактнее, менее выражена, чем в периферической зоне [37].

Так же, во многих исследованиях изучение морфологических особенностей органа ведется с учетом возрастного фактора. Площадь просвета желез увеличивается с возрастом и достигает максимума к концу 40–50-летнего возраста, при этом стромальный компонент значимо не меняется. Относительная площадь эпителия, в свою очередь, уменьшается к 50 годам [186]. Различные исследования показали клеточные особенности в разных возрастных периодах. В

исследовании Alves и соав. был исследован гистологический материал простат молодых мужчин морфометрическим анализом с использованием алгоритма, основанного на цветовой сегментации. В результате исследования были получены данные о различных структурных элементах, составляющих нормальную строму в различных зонах предстательной железы. Было отмечено, что в транзитной зоне простаты количество коллагеновых, эластических и мышечных волокон больше, чем в периферической и центральной зонах, однако, высота эпителия была значимо ниже. В отношении изучения ацинарной ткани, сосудов различий выявлено не было [81]. Различия в ацинарном эпителии, площади концевых отделов желез и площади просветов концевых желез [3; 17] имеют достоверные различия в разных возрастных группах. Для молодых лиц (13–21 год), согласно Петько и соав., секреторный эпителий отличается наибольшей полиморфностью. В пределах одного концевого отдела железы встречаются участки как с высоким столбчатым, так и кубическим эпителием. Для первого периода зрелого возраста (22–35) характерен столбчатый эпителий с мелкими, базально расположенными ядрами клеток и эозинофильной цитоплазмой. В этот период высота эпителия достигает своего максимума, а со второго периода зрелого возраста начинает уменьшаться. Люминальный эпителий этого периода характеризуется как высокий столбчатый или кубический с базальным расположением овальных ядер. Начиная с пожилого возраста преобладают инволютивные процессы, при котором наблюдаются плоский или кубический однорядный эпителий [18; 16].

Так же среди ацинарного эпителия имеются базальные клетки, которые прилегают к базальной мембране, имеют овоидные ядра и малозаметную цитоплазму. Количество базальных клеток может варьироваться между железами одной зоны [99].

Разнородность терминологии сохраняется и до сих пор, однако, в конце прошлого столетия был создан Федеративный комитет по анатомической терминологии (FCAT) при Генеральной ассамблее Международной федерации ассоциаций анатомов (IFAA) с целью унифицирования терминологии анатомических структур, в том числе и предстательной железы. Специальная

группа анатомов, которая занималась изучением простаты, на основе своих исследований пришли к консенсусу относительно выделения структуры этого органа. Термин «доля» оставлен в качестве описания правой, левой и вариативной средней доли для клинического макроскопического описания простаты. Термин «долька» сформирован для разделения в зависимости от анатомического расположения. Исходя из этого, каждая сторона имеет верхнемедиальную, переднемедиальную, нижнезаднюю, нижнелатеральную долики (центральная, транзиторная, периферическая зоны по McNeal, соответственно). Данная классификация долек была определена в зависимости от их расположения к анатомическим структурам (эякуляторным протокам, проксимальной части уретры). Разделение периферической зоны на 2 долики основано на том, что данные долики имеют различия в гистологической структуре: различия в расположении выводных протоков и соединительной ткани (хотя различий в эпителиальной выстилке нет). Так же, ими был введен термин «комиссура простаты» для клинического использования, что соответствовало ранее классическому «перешейку простаты» [183]. Несмотря на это, терминологическая разнородность до сих пор сохранена. На сегодняшний день имеются и другие современные классификации зон предстательной железы, которые, по своей сути, повторяют классификацию FCAT и McNeal.

### **1.1.1 Кровоснабжение предстательной железы в разные возрастные периоды**

Кровоснабжение предстательной железы имеет три основных источника: ветви от нижней мочепузырной, внутренней половой и средней прямокишечной артерий. Они перфорируют железу по заднелатеральной линии простаты, которая располагается от шейки мочевого пузыря до верхушки простаты. Нижняя мочепузырная артерия чаще всего отходит от внутренней подвздошной артерии вместе со средней прямокишечной артерией. Они дают начало двум группам ветвей: уретральным и капсулярным. Артерии, питающие уретру, входят в месте

соединения шейки мочевого пузыря с простатой преимущественно на положениях 1, 5, 7 и 11 часов условного циферблата. Капсулярные артерии идут сзади, латерально и книзу в сосудисто-нервных пучках, от которых отходят перпендикулярные сосуды, перфорирующие капсулу предстательной железы. [153].

Микроциркуляторное русло (МЦР) в предстательной железе имеет сложную и особую организацию в её различных структурных компонентах. Дольки желез оплетены микрососудами в несколько слоев, количество которых изменяется с возрастом, а также на фоне различных патологических процессов и сопутствующих заболеваний. В мышечно-фиброзной основе железы сосуды МЦР в основном расположены параллельно мышечным и соединительнотканым волокнам. Таким образом, в простате организация микроциркуляторного русла построена по модульному типу, образуя разные микрососудисто-железисто-мышечные комплексы простаты. В предстательной железе выделяют два таких модуля (комплекса): микро-сосудисто-железистый, соответствующий железистому компоненту простаты, и микро-сосудисто-мышечный комплекс [32], соответствующий фиброзно-мышечному компоненту предстательной железы.

В разные периоды жизни кровеносное русло, в первую очередь микроциркуляторное русло простаты, как и вся структура органа, претерпевает множество изменений. Эти изменения соответствуют возрастным потребностям органа. Так, в детском возрасте количество капиллярных сетей заметно меньше, как и в старческом. Начиная с 7–8 лет, идет активное увеличение гемомикроциркуляторного русла простаты мальчиков, как и активное увеличение размеров концевых отделов желез, утолщение миоцитов, окружающих эти отделы [31]. Эти изменения характеризуются формированием многоэтажных, разветвленных микрососудистых сетей во всех зонах простаты, в первую очередь в верхнемедиальных дольках (центральная зона простаты). Они приобретают вид разветвленных «аркад» или «корзинок» за счет большого количества межкапиллярных анастомозов совместно с артериолами. Помимо такого расположения сосудов, они располагаются в 2–3 ряда с формированием

прекапиллярно-капиллярно-посткапиллярных дуг, ориентированных по ходу протоков. Этот феномен наиболее заметен у лиц первого периода взросления. Кроме интимного контакта капиллярных сосудов с секреторным эпителием, они, совместно с соединительной и мышечной тканью, входят в инвагинации просветов концевых отделов желез [154].

Со второй половины второго периода среднего возраста концевые отделы желез претерпевают некоторые изменения. Часть отделов кистозно расширяются, увеличивается их размер. При этом микроциркуляторное русло становится менее выраженным. Сосудистые сети становятся разряженными. Реже встречаются «корзинки» вокруг железистых структур, пропадает «этажность» сосудистого русла, происходит формирование одноэтажных капиллярно-посткапиллярных сетей, с одновременной тенденцией к увеличению диаметра всех звеньев сосудистого русла [31].

## **1.2 Доброкачественная гиперплазия предстательной железы на фоне сопутствующей патологии и ее роль в формировании симптомов нижних мочевыводящих путей**

Симптомы нижних мочевых путей являются основным клиническим проявлением ДГПЖ. Известно, что ДГПЖ является возраст-ассоциированным заболеванием, что доказано в эпидемиологических исследованиях. Показана распространенность ДГПЖ среди мужчин старше 50 лет в 50 %, а после 70 лет более 80 % [65], что нередко сопровождается СНМП разной степени выраженности. Схожие данные отечественных исследований, проведенные более чем 20 лет назад, показывали аналогичную встречаемость ДГПЖ [6], что говорит о сохранении заболеваемости, несмотря на развитие различных видов терапии.

СНМП вариабельны. В это понятие включена группа симптомов различных расстройств мочеиспускания, таких как ирритативные, обструктивные, постмиктурические. К ирритативной симптоматике (симптомы накопления) относят учащенное мочеиспускание, urgentные позывы к мочеиспусканию,

ночные пробуждения для мочеиспускания, невозможность сдержать позыв на мочеиспускание, недержание мочи. К обструктивной (симптомы опорожнения) симптоматике относят ослабление струи мочи, необходимость натуживаться для начала или процесса мочеиспускания, затяжное мочеиспускание, прерывание мочеиспускания, самопроизвольное отхождение мочи (парадоксальная ишурия). К постмиктурическим относят подкапывание мочи после мочеиспускания, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря [129].

Причины появления данных симптомов при ДГПЖ также изучаются. Одной из причин является уменьшение диаметра простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря увеличенными долями простаты, формирование «средней доли» при внутрипузырном и/или ретротригональном росте ДГПЖ [76]. Также, при росте происходит растяжение шейки мочевого пузыря, богатой различными нервными рецепторами, которые участвуют в формировании акта мочеиспускания, позыва на мочеиспускание и регулируют активность детрузора, повышая его тонус, тонус сфинктера и их взаимодействие. Несколько моделей крыс показали высокую долю дихотомических афферентных нервов от мочевого пузыря и простаты, обеспечивающих нейронный анатомический путь, посредством которого может опосредоваться дисфункция мочеиспускания [44].

Кроме того, рост узлов ДГПЖ обуславливает инфравезикальную обструкцию (ИВО), что приводит к ухудшению опорожнения мочевого пузыря, задержке мочеиспускания, гиперактивности детрузора, моторной и сенсорной дисфункции мочеиспускания [57]. При ДГПЖ, вследствие развивающейся ИВО возрастает функциональная нагрузка на детрузор мочевого пузыря, что приводит к его локальной гипертрофии, прогрессии заболевания и усилению СНМП.

Ранее ДГПЖ рассматривалась как главная причина СНМП у мужчин. Однако, на сегодняшний день, СНМП считаются мультифакторными [158]. ИВО не всегда является причиной СНМП. Исходными факторами пациента с сопутствующими заболеваниями, связанными с СНМП и их выраженностью, являются небелая раса, неконтролируемая гипертоническая болезнь, стресс, худшая исходная частота мочеиспусканий [138]. На фоне возрастных

инволютивных изменений тканей, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь атеросклеротического поражения, происходит структурная перестройка сосудистого русла, что проявляется в снижении перфузии мочевого пузыря и предстательной железы, приводя к ишемии нижних мочевых путей, что, в свою очередь, обуславливает тяжесть СНМП [40; 176]. Кроме того, имеются данные о повышении индекса резистентности артерий простаты при ДГПЖ, что также говорит об ухудшении гемодинамики в предстательной железе на фоне увеличения объема органа [5]. Повышение сосудистого сопротивления в переходной зоне простаты увеличивается и при атеросклеротическом поражении сосудистого русла, что также может быть связано с выраженностью симптомов при ДГПЖ [41; 164; 180; 181]. Также показано, что при данных тканевых и микроциркуляторных изменениях происходит перераспределение кровотока в пользу участков детрузора, подвергающихся большей функциональной нагрузке, его гиперактивности и, как следствие, приводит к усилению СНМП [35].

Большому значению придается представление жировой ткани, как эндокринной, которая участвует в продукции различных цитокинов и эстрогенов [12]. В экспериментальном исследовании показано, что у мышей с ожирением наблюдается увеличение доли жировой ткани вокруг простаты и бóльший размер железы. Это может объясняться тем, что жировая ткань имеет паракринный эффект и влиять на органы, к которым она прилежит. Перипростатическая жировая ткань, адипокины которой, вероятно, имеют такой паракринный потенциал, за счет провоспалительных, прооксидантных факторов и факторов роста, стимулирует рост ДГПЖ и выраженность СНМП [173]

Метаболический синдром (МС) в настоящее время представляется как каскад метаболических нарушений липидного и углеводного обменов. Основными компонентами МС являются инсулинорезистентность, являющаяся нарушением нормальной реакции различных тканей к инсулину при его нормальных значениях и приводит к базальной гиперинсулинемии, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия,

абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2), гиперлипидемия, дислипидемия и артериальная гипертензия [11]. Кроме того, андрогенодефицит и андроген/эстрогенный дисбаланс также рассматриваются как важные компоненты МС. МС является нередким состоянием среди мужского населения, достигая распространенности до 40 %, и вносит свои коррективы в течение множества заболеваний, в том числе СНМП и ДГПЖ. В развитии МС и его компонентов играют важную роль гиподинамия, алиментарный и генетический (гены белков-транспортеров глюкозы, гены рецепторов к инсулину, гены ангиотензинпревращающего фермента) факторы [4]. Взаимосвязь СНМП и МС и его компонентов изучается длительное время [149]. Известна роль МС в системном воспалении, которое является одним из факторов СНМП при ДГПЖ [95]. Выявлено, что инсулинорезистентность, андрогенодефицит, ожирение [28], СД2 [138] могут обуславливать СНМП, их выраженность и ускоряют их развитие. Хотя имеются исследования, опровергающие влияние ожирения [110] и МС [98] на СНМП.

МС ассоциирован с большим объемом простаты, ускоренным ростом ДГПЖ, более выраженными СНМП по Международной шкале простатических симптомов (IPSS) и индуцирует прогрессию заболевания у более молодых лиц [116; 119; 145], причем более выраженная симптоматика коррелировала с большим объемом предстательной железы [120]. Так же, частота выявления нарушений мочеиспускания у пациентов с МС значительно выше, как и необходимость в терапии СНМП [39]. У пациентов с МС и ДГПЖ наблюдается ухудшение динамических параметров мочеиспускания по результатам урофлоуметрии [119]. Более того, показано, что СНМП на фоне МС хуже купируются на фоне медикаментозной терапии [91] и имеют худшие результаты оперативного лечения по данным шкалы IPSS (по общему баллу и по баллу симптомов накопления) как на фоне МС [49; 167], так и изолированно с висцеральным ожирением [166].

Имеются разногласия в отношении выраженности симптоматики СНМП, одни отмечают более высокие баллы при ДГПЖ и МС, другие достоверных

различий не нашли и говорят только о ДГПЖ как о причине СНМП, хотя даже в ряде таких исследований наблюдалась тенденция роста балла IPSS при увеличении гликемии [59; 111].

Ряд исследований имеет противоположенные данные, указывающие, что МС не обуславливает усиление СНМП по шкале IPSS [59; 111; 118; 170]. Что подтверждено мета-анализом Wang и соавт., в котором была отмечена положительная корреляция МС с объемом простаты, со скоростью роста ДГПЖ, но не было выявлено связи МС и баллами шкалы IPSS [182].

Одной из основных групп заболеваний мужской половой сферы, которые способны проявляться СНМП является воспалительные заболевания нижних мочевых путей, в частности простатит, цистит. Известно, что нередким является обнаружение разной степени активности воспалительного процесса в тканях предстательной железы при ДГПЖ, и СНМП связаны с внутрипростатической инфильтрацией воспалительных клеток [1]. Помимо инфильтрации воспалительными клетками простаты, наблюдается инфильтрация окружающей орган жировой ткани с последующим ремоделированием тканей и избыточным ростом, что выявляется при гистологическом изучении тканей простаты. А степень воспаления напрямую коррелирует с выраженностью СНМП, обусловленных ДГПЖ [121]. Имеющиеся данные связи воспаления с ДГПЖ ограничены и их взаимосвязь малоизучена. Ткани предстательной железы при ДГПЖ имеют разный микробный состав, включая часто встречающуюся кишечную палочку, которая может способствовать воспалению, связанному с ДГПЖ, и альтерации тканей [70]. Хроническое воспаление в простате приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов. В частности, интерлейкины (6 и 8) способны стимулировать рецепторы к андрогену посредством синтеза дигидротестостерона и трансформирующего фактора роста. Это, в свою очередь способно индуцировать пролиферацию клеток. При этом, пролиферация в сочетании с ишемией предстательной железы стимулирует синтез активных форм кислорода, что еще больше стимулирует прогрессирование заболевания [172]. Согласно последним данным, SARS-CoV-2 также способен

повреждать ткани предстательной железы, ухудшить течение ДГПЖ и связанные с ней СНМП посредством передачи сигналов ангиотензинпревращающего фермента II, механизмов, связанных с адренорецепторами, а также индукции воспаления в простате [97].

В настоящий момент, микробиом предстательной железы и нижних мочевых путей активно изучается. Полученные данные показывают, что микробиота играет важную роль при ДГПЖ, являясь компонентом индукции пролиферации, прогрессирования заболевания и клинической выраженности СНМП [185]. В дополнении, изменения микробиоты кишечника могут способствовать воспалительным изменениям в иных органах и системах, включая предстательную железу, за счет выработки провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (17 и 23), фактор некроза опухоли альфа и интерферон  $\gamma$  [171].

### **1.3 Морфологические изменения предстательной железы при различной патологии**

Как было сказано выше, ДГПЖ является возраст-ассоциированным заболеванием, которое часто встречается среди мужского населения. В связи с этим, при изучении аутопсийного материала тканевые изменения, характерных для ДГПЖ, встречаются до 90 % случаев к 80-летнему возрасту [6].

С возрастом нередко наблюдаются атрофические изменения клеток, которые имеют диффузный характер и затрагивают все зоны предстательной железы. Наблюдается уменьшение объема секреторных клеток. Периферические железы имеют уплощенный эпителий, местами наблюдается расширение ацинусов и протоков вплоть до очагов кистозной атрофии. Ядра этих клеток уменьшены в размерах и имеют скудную цитоплазму. Железы центральной зоны теряют люминальные гребни, а проточки и ацинусы спадаются в звездчатую форму с уменьшением просвета [113]. Помимо атрофии эпителия чрезвычайно распространена гиперплазия базальных клеток и хроническое воспаление, как бактериальное, так и абактериальное, обусловленное системным воспалительным

ответом (например, при МС) [109]. Гистологически в тканях простаты наблюдается инфильтрация иммунными клетками (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги), причем при ожирении степень воспаления значимо выше [168]. Адипоциты висцеральной жировой ткани у пациентов с ожирением, продуцируют повышенные концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые неразрывно и биологически связаны с воспалением и фиброзными изменениями [79]. Было показано, что адипокины взаимодействуют со стромальными и эпителиальными клетками в предстательной железе, способствуя трансдифференциации простатических фибробластов в миофибробласты, а также аномальному росту клеток. Это, в конечном итоге, приводит к воспалению, стромальной реорганизации и, как исход, фиброзу и гиперплазии предстательной железы [174]. Так же, фиброзные изменения в предстательной железе более выражены при нарушениях соотношения тестостерона и эстрогена, а эстрадиол усугубляет фиброз в простате [89].

Часто наблюдаются различные степени острого воспаления от очагового до обширного с образованием абсцессов. Почти во всех образцах ДГПЖ при гистологическом исследовании обнаруживаются воспалительные инфильтраты, имеющие аутоиммунный компонент хронического воспаления [103]. В зонах ДГПЖ могут встречаться очаги инфарктов, обусловленные локальными нарушениями кровоснабжения, по краям которых может присутствовать плоскоклеточная метаплазия [99].

Микрососудистое русло предстательной железы, определенное с использованием иммуногистохимического исследования CD34 положительных сосудов, наблюдаемое при ДГПЖ, имеет 3 порядка артерий: интерпростатическая артерия, перипростатическая ветвь и интрапростатическая ветвь (питающая непосредственно гиперплазированный узел). Все они различаются по диаметру (в среднем 317, 150 и 56  $\mu\text{m}$ , соответственно) и не зависят от объема простаты [45].

Нередким у возрастных мужчин встречается андрогенодефицит. В эксперименте обнаружено влияние андрогенов на МЦР простаты. Исследование простат крыс выявило обеднение сосудистой сети, снижение плотности МЦР у

кастрированных крыс [60; 169] что, вероятно, имеет аналогичное влияние на МЦР простаты у мужчин. Обеднение сосудистой сети простаты, обуславливая ишемию тканей, концевых отделов желез, так же способствует атрофическим изменениям органа. Это наблюдается на фоне длительной гипоксии, которая приводит и к склерозированию простаты, и к стимуляции активности фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, который превращает тестостерон в его активные метаболиты [162], что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию клеток, в том числе стромальных клеток [136]. При этом, на фоне терапии препаратами, ингибирующими фермент 5 $\alpha$ -редуктазы, степень васкуляризации по данным доплерографии [63] и плотность МЦР по данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования CD34+ сосудов [75] заметно снижается.

Также было показано, что хроническая ишемия тазовых органов вызывает стромальный фиброз предстательной железы, снижает уровень цГМФ и повышает чувствительность ткани предстательной железы к сократительным стимулам, что было показано на модели различных животных [50; 51; 144]. Гистологическое исследование простаты человека также показало, что хроническая ишемия коррелирует со степенью фиброзных изменений в органе [100]. Но также, имеются данные, что артериальная окклюзия приводит к апоптозу ткани предстательной железы у взрослых крыс, но не влияет на пролиферацию клеток [178]. Вероятнее, транзиторная ишемия активирует иные хронической ишемии механизмы морфологических перестроек.

Так же, выявлено, что при метаболическом синдроме и его компонентах, в частности центральном ожирении, имеется корреляция с выраженностью фиброза предстательной железы [55]. В экспериментальном гистологическом исследовании простат крыс с МС выявлена картина железистой гиперплазии с очагами низкой простатической интраэпителиальной неоплазии, сочетающейся с очагами атрофии ацинусов, а в мочевом пузыре выявлена гипертрофия мышечного слоя разной степени [36]. Это может объясняться ухудшением кровоснабжения тазовых органов и признаками хронической ишемии на фоне МС, а также атеросклеротическим поражением сосудистого русла,

эндотелиальной дисфункцией, АГ и андрогенодефицитом, при которых наблюдается вазоконстрикция [161]. При изучении простат крыс в модели с гипертонией выявлено снижение кровотока и гиперпластические изменения, характерные для ишемии тканей. А терапия сосудорасширяющими препаратами увеличивала кровоток и подавляло факторы роста и морфологические аномалии в вентральной части простаты [142]. Однако, ИГХ-исследование CD34+ сосудов простат при ДГПЖ выявило, что при гипертонии плотность МЦР выше, чем в предстательных железах пациентов без гипертонии [92]. Кроме того, на модели крыс с хронической ишемией простаты, обнаружено, что при ишемии наблюдается большие размеры органа, обусловленные гиперпластическим процессом [140] Аналогичные изменения, обусловленные ишемией, наблюдаются и при выраженном атеросклеротическом поражении артерий, которые проявляются большими размерами предстательной железы [163]

Ацинарная ткань железы при ДГПЖ также имеет некоторые изменения. Гистологически существенной разницы в количестве ацинусов между тканями интактной простаты молодого мужчины и тканями при доброкачественной гиперплазии простаты нет, но площадь и высота ацинарного эпителия значительно снижена при ДГПЖ [143].

Морфологическое исследование тканей простаты мышей показало, что диета с высоким содержанием жиров способствует инфильтрации иммунных клеток в ткани простаты. Это, в свою очередь, приводит к эпителиальной гиперплазии клеток, которая сопровождается дифференцировкой базальных клеток в люминальные, что указывает на одновременную регуляцию пролиферации и дифференцировки базальных клеток. Эти данные свидетельствуют, что базально-люминальная дифференциация может быть вызвана различными типами воспаления простаты различной этиологии. Помимо этого, выявлено, что диета с высоким содержанием жиров также ускоряет возникновение и прогрессирование интраэпителиальной неоплазии предстательной железы, возникающей из базальных клеток [80].

Информация относительно морфологических изменений предстательной железы ограничена, и большая часть исследований является экспериментом на животных. В связи с этим, многие данные, полученные в таких исследованиях, имеют ограничения в экстраполяции на человеческую простату и требуют уточнений, в виду разного анатомического строения органа [37].

#### **1.4 Современные подходы к трансуретральной хирургии простаты при доброкачественной гиперплазии предстательной железы**

Современный этап развития хирургического лечения предстательной железы имеет в своем арсенале не один десяток методов. Несмотря на столь большое количество способов, одного метода, подходящего всем пациентам нет. Большинство вариантов лечения подразумевает наличие немалого количества специального оборудования, поэтому спектр предлагаемой помощи в стационарах неоднородный. Среди минимально инвазивных хирургических методик, в том числе нерадикального лечения ДГПЖ, выделяются такие методы как эмболизация артерий простаты, трансуретральная игольчатая абляция, трансуретральная микроволновая терапия, установка простатических стентов и другие. Все эти методы являются альтернативными способами лечения, которые заняли свою нишу среди пациентов, которым, по любым причинам, провести радикальный метод лечения не представляется возможным.

Радикальные методы хирургического лечения представлены несколькими видами, среди которых выделяются лапароскопическая аденомэктомия, открытая аденомэктомия и множество видов трансуретральных вмешательств [123]. Длительное время, и до сегодняшнего дня, эталоном радикального оперативного лечения являются трансуретральные эндоскопические методы, главным представителем которого является трансуретральная резекция простаты (ТУРП) [124], в первую очередь с использованием биполяра. Несмотря большой опыт применения данной методики продолжен поиск более универсальных модификаций трансуретральной хирургии простаты (резекция, вапоризация,

инцизия и другие). С развитием технологий одной из обсуждаемых в клинической практике стала энуклеация предстательной железы. Суть метода заключается в вылуцовании аденоматозных узлов трансуретрально как механически, так и при помощи различных источников энергий, что является аналогом вылуцования при открытой хирургии. Преимуществом данной техники является отсутствие ограничения в объеме предстательной железы [106; 179], снижены риски ТУР-синдрома, длительности послеоперационной ирригации, кровотечений, длительности стояния мочевого катетера [20; 23].

Среди электрохирургических методов монополярная энуклеация простаты стала первой, на смену которой пришел ее более современный, технологичный и безопасный метод – трансуретральная биполярная плазменная энуклеация простаты (ТУЭП) [27; 126].

Параллельно с развитием электрохирургии свое применение получили и лазерные системы, используемые для энуклеации. Одним из самых распространенных и изученных является гольмиевая энуклеация простаты (HoLEP) [84].

Безопасность и эффективность энуклеации подтверждена множеством исследований, которые сравнивали методику или с открытой аденомэктомией, или с «золотым стандартом» – ТУРП. Мета-анализ, включивший в себя 21 рандомизированное контролируемое исследование с включение 2957 пациентов показал, что любой вариант энуклеации (биполярная плазменная, лазерные: гольмиевая, тулиевая, тулиевая волоконная, диодная, энуклеация GreenLight), имели преимущества по данным шкалы IPSS, уровню остаточной мочи, максимальной скорости мочеиспускания. Авторы отмечают, что это связано с большим количеством удаленной ткани, что говорит об ее радикальности. Также, было отмечено меньшее снижение уровня гемоглобина, хотя это не влияло на количество необходимых трансфузий крови, меньшая длительность послеоперационной катетеризации мочевого пузыря и, соответственно, меньшим сроком госпитализации [159].

#### **1.4.1 Особенности воздействия плазменной и лазерной энергии на ткани простаты**

Механизм биполярного плазменного воздействия основан на нагревании рабочего элемента за счет увеличения сопротивления при повышении мощности тока в электроде. Это позволяет обеспечить формирование пузырьков газа вокруг петли. Увеличение напряжения между металлом электрода и 0,9 % раствором хлорида натрия, используемого в качестве ирригационной жидкости, запускает механизм преобразования электронов сплава петли в нейтральные и высоко ионизированные частицы, что обеспечивает формирование плазменной дуги вокруг энуклеационной петли. Эта плазменная корона разрушает межмолекулярные связи [24]. Благодаря данной технологии удается достигать относительно небольшого повреждения тканей за счет того, что формирование плазмы и достижение коагуляции выполняет на температурах не превышающих 70 °С.

При взаимодействии лазерного излучения с тканями возникают процессы отражения, рассеивания и ослабления. Все это приводит к распространению протонов и, соответственно, света в ткани, которые поглощаются некоторыми молекулами, поглощающими свет определенной длины – хромофорами [125]. Разные хромофоры имеют разную глубину поглощения. Глубина поглощения – это расстояние в ткани, или по-другому – оптический путь, за которое происходит поглощение 63 % энергии падающего лазерного луча. Поглощение излучения, или абсорбция, является важным процессом взаимодействия с тканями. При поглощении энергии молекулами происходит увеличение скорости движения молекул, что приводит к росту температуры в тканях. В зависимости от количества абсорбированной энергии и, следовательно, тепла, ткани коагулируются, vaporизируются или карбонизируются. С этой особенностью лазеры обладают неодинаковыми эффектами на ткани организма [78]. Таким образом, целевой хромофор и разные длины волн лазеров определяет то, как лазер будет влиять на ткани и какие эффекты можно получить при его использовании. В предстательной

железе основными хромофорами являются гемоглобин и интрацеллюлярная жидкость. Так же, важным является глубина полного поглощения лазерного излучения, которая является толщиной ткани, в которой до 90 % энергии падающего пучка поглощается и превращается в тепло. Следовательно, количество энергии, которая поглощена тканью, определяет силу воздействия лазера на ткани [107]. Поэтому для использования лазеров в хирургии предстательной железы важен эффект, который возможно достичь на той или иной глубине полного поглощения. При одной и той же мощности излучения, но разной глубиной поглощения достигаются различные эффекты. С большей глубиной поглощения вызывается некроз тканей, а с меньшей происходит vaporизация и/или иссечение ткани. Сразу после абсорбции световая энергия превращается в тепловую, что ведет к нагреву ткани. Количество нагретой ткани изменяется в зависимости от длины волны, глубины поглощения, энергии лазера, времени воздействия на ткань. При нагревании ткани запускаются процессы денатурации белков, которые начинаются раньше достижения температуры кипения воды, и приводят к коагуляционному некрозу [56]. Если нагревание тканей достигает температуры кипения воды, происходит закипание внутриклеточной жидкости, что приводит к парообразованию. Это ведет к разрыву клеточной мембраны, испарению клеточных структур.

Все лазеры обладают данными эффектами, но все они выражены по-разному. В последнее время всё больше внимания уделяется коэффициенту поглощения. Чем он выше, тем более поверхностно будет поглощено тепло и, следовательно, глубина проникновения лазерного излучения будет минимальной. Поэтому лазеры с высоким коэффициентом поглощения будут воздействовать на небольшую глубину ткани [104], будет достигнут необходимый vaporизирующий эффект с минимальным коагуляционным некрозом тканей. Глубина зон vaporизации и коагуляции является общей глубиной проникновения лазера в ткани [102].

Кроме этих эффектов, существует еще и эффект карбонизации, при котором происходит повышение содержания углерода в органическом веществе,

происходящее под воздействием тепла. Этот эффект означает, что лазерное излучение имеет малую глубину проникновения и приводит к мгновенной ожоговой абляции, а не к коагуляционному некрозу [56].

Среди лазеров, используемых в хирургии ДГПЖ, выделяются калий-титанил-фосфатный лазер, литий-боратный лазер, зеленый лазер, гольмиевый лазер (Ho:YAG), тулиевый лазер (Tm:YAG) [61] и один из самых молодых, но крайне перспективный – тулиевый волоконный лазер (TFL). TFL, по сравнению с другими лазерами, поглощается поверхностными слоями тканей за счет того, что имеет длину волны 1940 нм, что близко к пику абсорбции водой в ближнем инфракрасном диапазоне при 22 °С [160] с оптической глубиной проникновения в воду в 77 мкм [104], что в разы меньше других лазеров, в частности Ho:YAG в 4 раза. Благодаря этим параметрам, лазерное воздействие на ткани показывает наиболее поверхностные изменения. Имеются исследования, изучившие влияние лазерного излучения на различные ткани *ex vivo*. Было отмечено, что при сравнении гольмиевого и тулиевого волоконного лазера на ткань почки свиньи глубина разреза и площадь коагуляции были больше при использовании лазера Ho:YAG, чем при использовании TFL. Хотя при использовании Ho:YAG не было обнаружено зоны карбонизации, а при использовании TFL она встречалась постоянно [54]. Также важен тот факт, что разные настройки мощностей лазерного воздействия влияют на глубину проникновения, степень повреждения тканей, карбонизацию и коагуляцию. Результаты воздействия TFL на ткани получили и в другом исследовании, где было показано, что при различных режимах TFL показывает эффективные показатели резекции (1,3–2,1 мм), коагуляции (достигающей 0,4–0,6 мм) с карбонизацией [73]. В исследовании на аутопсийных предстательных железах собак были отмечены поверхностные изменения, которые проявляются в тонком (до 50 мкм) слое карбонизации, за которым следует слой клеточной вакуолизации (до 100 мкм) и с последующим слоем термокоагуляции (500–2 000 мкм) [77], что является самым поверхностным проникновением лазерного воздействия из существующих. Это позволяет

обеспечить хорошие режущие свойства, малую зону теплового повреждения и качественную коагуляцию.

Также, имеется исследование влияния лазеров, а именно глубины коагуляционного некроза на ткани простаты человека. Интраоперационно, во время энуклеации простаты извлекались фрагменты ткани простаты, на которые оказывали воздействие различными источниками лазерного излучения (гольмиевым, гольмиевым MOSES, тулиевым волоконным). Авторы отметили отсутствие достоверной разницы между воздействиями в отношении глубины коагуляционного некроза [82].

#### **1.4.2 Энуклеация различными источниками энергии в клиническом аспекте**

На сегодняшний день в клинической практике выполняют несколько видов энуклеаций. Среди них больше всего выделяются гольмиевая лазерная энуклеация (HoLEP) и ее модификации (MOSES), тулиевая энуклеация простаты (ThuLEP), тулиевая волоконная лазерная энуклеация простаты (ThuFLEP), биполярная плазменная энуклеация простаты (ТУЭП) и другие. Практически все эти методы имеют схожие клинические результаты.

В мета-анализе 4 клинических сравнительных исследований сравнения HoLEP и ThuLEP, с 579 суммарным количеством пациентов, показано сопоставимое снижение СНМП и аналогичные функциональные параметры мочеиспускания. Обе процедуры обладают высоким профилем безопасности, а серьезные осложнения встречаются крайне редко. ThuLEP показал незначительные преимущества в отношении низкой кровопотери и частоты послеоперационного недержания мочи. Однако, авторы работы заявляют о низкой достоверности полученных результатов [87]. Также, похожие результаты были выявлены и в другом мета-анализе с 2 125 наблюдениями, где были выявлены преимущества ThuLEP, которые проявлялись в более низком снижении уровня гемоглобина послеоперационно, более быстром купировании СНМП и степени

безопасности [53]. Кроме того, мета-анализ с 9 включенными исследованиями 4 разных типов лазеров (диодного, гольмиевого, тулиевого и GreenLight) показал, что среди всех лазеров тулиевый обладает меньшей вероятностью осложнений при сопоставимой эффективности [127].

При сравнении лазерных технологий с биполярной плазменной в мета-анализе 27 исследований (4 382 пациента) показано, что по сравнению с ТУЭП лазеры показали лучшие результаты, которые проявились в более коротком сроке катетеризации, длительности госпитализации и меньшем падении уровня гемоглобина. Функциональные и отдаленные результаты были сопоставимыми, также не было выявлено повышенной вероятности осложнений при том или ином виде энергии. Однако, авторы заявляют о разнородности исследований, что вероятно могло повлиять на полученные результаты [108]. В результате мета-анализа с включением 1,157 пациентов выявлено, что после HoLEP наблюдалось более короткое время катетеризации, более короткое пребывание в больнице и меньший риск кровотечения, чем после ТУЭП, однако, клинически в послеоперационном и в отдаленном периодах значимых отличий между методиками не было отмечено [165].

Исследования изучения ThuFLEP показывают аналогичные хорошие результаты применения методики в аспекте хирургического лечения ДГПЖ [130; 131]. В крупном исследовании, посвященном ThuFLEP, были изучены результаты проведенного оперативного лечения у 1 328 пациентов. Исследовалась как сама процедура, так и отдаленный период 3 лет наблюдения, где было показано, что методика является эффективной, безопасной у пациентов любых возрастных групп, обладает низким процентом осложнений (склероз шейки мочевого пузыря, стриктурной болезни, стрессового недержания мочи), который не превышал 0,9–1,2 % [175].

В крупном ретроспективном многоцентровом исследовании с 563 пациентами, которым было проведено оперативное лечение в объеме ThuFLEP или мощного HoLEP, был отмечен более высокий процент развития острой задержки мочи после ThuFLEP, однако необходимость в повторной

госпитализации была выше среди пациентов после HoLEP. Различий в длине оперативного лечения, осложнениях выявлено не было. А в отдаленном периоде после операции среди пациентов, перенесших ThuFLEP, был отмечен более высокая максимальная скорость мочеиспускания и более низкий уровень остаточной мочи. Несмотря на некоторые различия, оба метода являются безопасными и сопоставимо эффективными в лечении ДГПЖ [52]. Аналогично и в другом крупном исследовании с более чем с 1 400 наблюдениями, сравнивающим ThuFLEP, HoLEP и монополярную энуклеацию простаты, была показана сопоставимая эффективность и безопасность методики [146].

При сравнении ThuFLEP с современной модификацией гольемоевой лазерной энуклеации с использованием технологии MOSES были также показаны гомологичные результаты функциональной эффективности, безопасности и низкие сроки катетеризации и госпитализации после операции [86]. Учитывая вышеописанные данные, в заключении стоит отметить эффективность метода энуклеации вне зависимости от источника энергии, который используется для резки и коагуляции. Таким образом, выбор лечения должен основываться на опыте хирурга и оборудовании в каждом конкретном учреждении. Преимущества того или иного вида энергии (биполярной, лазерных) предстоит определить, в том числе и в морфологических исследованиях.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика групп пациентов

Для проведения исследования в период с 2020 по 2022 среди пациентов, находившихся в урологическом центре ЧУЗ «КБ «РЖД–МЕДИЦИНА» г. Новосибирск» с диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы для выполнения хирургического лечения, выделено 131 человек. Средний возраст пациентов на момент операции составлял  $(66,08 \pm 7,01)$  года. Все пациенты на догоспитальном этапе проходили стандартное обследование при данном заболевании, которое включало в себя общеклинические анализы крови, мочи, исследования уровня общего простат-специфического антигена (ПСА) крови, функциональное ультразвуковое исследование мочевого пузыря с определением остаточной мочи, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (ТРУЗИ), урофлоуметрию, которое проводилось по показаниям с целью диагностики и определения необходимости оперативного лечения. Кроме этого, все пациенты проходили анкетирование при помощи IPSS (International prostate symptom score) (Приложение А) и Шкалы QoL (Quality of life) (Приложение Б). Шкала IPSS включает в себя 2 блока вопросов: симптомы обструкции (опорожнения) и накопления (ирритативные). Предоперационное обследование проводилось с целью определения необходимости оперативного лечения и толерантности к нему. При подозрении на злокачественное образование предстательной железы пациенты дополнительно выполняли углубленное исследование ПСА – ПСА общий, ПСА свободный и их соотношение; магнитно-резонансное томографическое исследование органов малого таза с контрастированием и при наличии показаний выполнялась трансректальная мультифокальная биопсия простаты.

При выявлении злокачественного образования предстательной железы и иных заболеваний мочеполовой системы, обуславливающие симптоматику нижних мочевых путей, пациент исключался из исследования. Пациенты,

которым была выполнена биопсия простаты и морфологически доказано наличие ДГПЖ, включались в группу исследования при условии, что им проводилось оперативное лечение в объеме трансуретральной энуклеации простаты. Среди прочих заболеваний, наличие которых исключало пациента из исследования, выделялись: стриктурная болезнь, злокачественные образования мочевого пузыря, наличие конкремента мочевого пузыря на момент включения в группу, склероза простаты, склероза шейки мочевого пузыря. Кроме того, пациенты с выраженными когнитивными нарушениями, которые не позволяли адекватно заполнить опросники, так же исключались из исследования. Пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании, не были включены в него.

При наличии медицинских показаний для выполнения хирургического пособия или стойкого желания пациента, в сочетании с письменным согласием на вмешательство, пациент госпитализировался в стационар урологического центра для его проведения.

Для проведения исследования 131 пациент разделены на 3 группы в соответствии с индексом массы тела (ИМТ) согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Вычисление ИМТ проводилось по стандартной формуле:  $\text{ИМТ} = \text{Вес (кг)} / \text{Рост (см)}^2$ . 1-я группа пациентов ( $n = 38$ ; 29 %) имела ИМТ от 18 до 24,9, что соответствовало нормальной массе тела; 2-я группа ( $n = 55$ ; 42 %) имела избыточную массу тела (ИМТ в диапазоне 25–29,9), а 3-ю группу составили мужчины ( $n = 38$ ; 29 %) с ожирением 1-й степени (ИМТ в диапазоне 30–34,9).

Из общей группы, включающей 131 человек, случайным образом выбран 31 пациент, у которых забирались фрагменты предстательной железы для проведения морфометрического исследования. Из этих пациентов сформировано 3 группы: 1-я группа с нормальной массой тела ( $n = 6$ ; 19,4 % от всех пациентов). 2-я группа с избыточной массой тела ( $n = 15$ ; 46,88 % от всех наблюдений). 3-я группа с ожирением 1-й степени ( $n = 10$ ; 31,25 % от всех пациентов).

Оперативное вмешательство выполнялось двумя равнозначными (с точки зрения использования в клинической урологии) методами: трансуретральная

плазменная энуклеация простаты, выполняемая на оборудовании фирмы Karl Storz (Германия) и трансуретральная лазерная тулиевая волоконная энуклеация простаты при помощи тулевого волоконного лазера FiberLase U1 (IPG Photonics, Россия, США). ТУЭП выполнялся с использованием плазменного резектоскопа 26 Fr фирмы «Karl Storz», электрохирургический ВЧ-аппарат AUTOCON III 400 для подачи энергии на плазменные электроды, применяемые для энуклеации – петля для энуклеации, гемостатическая петля типа «валик». В качестве ирригационной жидкости использовали физиологический раствор, подогретый до 37 °С. ThuFLEP выполнялся с использованием двухволнового лазерного аппарата FiberLase U1, с излучением с длиной волны (тулий) 1,94 мкм и мощностью до 120 Вт для рассечения и вапоризации мягких тканей и с излучением с длиной волны (эрбий) 1,55 мкм и мощностью до 15 Вт с гемостатической целью. Во время оперативного лечения использовались одинаковые настройки тулевого волоконного лазера (мощность 60 Вт, энергия импульса 1,5 Дж, частота 40 Гц). Оперативное вмешательство выполнялось по стандартным методикам, которое включало в себя визуальную ревизию уретры и мочевого пузыря, вылушивание (энуклеацию) последовательно левой, правой и, при наличии, средней доли простаты. Так же, выполнялась коагуляция, по ходу вылушивания, обнаженных сосудов хирургической капсулы простаты или биполярным электродом (при ТУЭП) или лазерным волокном (при ThuFLEP). Завершающим этапом операции выполнялся этап морцелляции (измельчение и извлечение наружу) вылушенной ткани. Измельчение ткани выполнялось двумя методиками: с помощью морцеллятора (Karl Storz, Германия) или резектоскопом с биполярной петлей (Karl Storz, Германия). Операция завершалась осмотром ложа удаленных гиперплазированных тканей, осмотром мочевого пузыря, окончательной коагуляцией кровоточащих сосудов. Пациенту устанавливался трехходовой уретральный катетер типа Foley с целью контроля диуреза, орошения мочевого пузыря физиологическим раствором NaCl (0,9 %), кроме того, в первые сутки выполнялась гравитационное натяжение катетера с целью дополнительного гемостаза.

Всем пациентам выполнялось послеоперационное гистологическое исследование удаленной ткани. При выявлении в материале гистологической картины злокачественного образования предстательной железы пациент исключался из исследования. При подозрении в гистологическом материале наличия злокачественных клеток пациенту выполнялось ИГХ-исследование, при положительном результате пациент так же не включался в исследование.

В процессе оперативного вмешательства, части пациентов при помощи биполярного электрода – петли для трансуретральной резекции (Karl Storz, Германия) выполнялся таргетный забор гистологического материала границы хирургической капсулы в области 5 и 7 часов условного циферблата для последующего гистологического исследования. Объем полученной ткани был достаточен для проведения исследования, но не приводил к повреждению предстательной железы и не влиял на послеоперационное течение. У пациентов, которым выполнен дополнительный забор материала, не зафиксировано интра- и послеоперационных осложнений после проведенной манипуляции.

Для качественного и количественного морфологического анализа гистологического материала был выполнен забор фрагментов простаты у 31 (23,66 %) из 131 пациента, из которых у 15 выполнено ТУЭП, а у 16 – ThuFLEP. Возраст пациентов, которым был выполнен дополнительный интраоперационный забор материала, колебался от 56 лет до 81 года; средний возраст мужчин составил  $(65,26 \pm 6,26)$  года; преобладали пациенты пожилого возраста (60–74) ( $n = 20$  чел.; 64,52 %).

## **2.2 Исследование предстательной железы методами световой микроскопии**

Фрагменты предстательной железы, забранные интраоперационно на границе хирургической капсулы, фиксировали в забуференном формалине, подвергали стандартной проводке и заливали в гистомикс в соответствии с имеющимися рекомендациями. Изготавливали срезы толщиной 5 мкм и

окрашивали их гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Исследование микропрепаратов проводили на микроскопе Primo Star («Zeiss», Германия) увеличение  $\times 400$ . Обсчет структурных компонентов проводили методом точечного счета с использованием квадратной тестовой системы на 88 точек в 80–100 изображениях на группу. Морфометрию простаты при световой микроскопии проводили в двух компонентах (отделах) простаты: в фиброзно-мышечном и в железисто-мышечном компоненте [31; 32]. При окраске пикрофуксином по Ван Гизону в фиброзно-мышечном и железисто-мышечном компонентах определяли относительные площади гладкой мышечной ткани, соединительной ткани и интерстициальных (межмышечных) пространств. Однако этот метод окраски позволяет дифференцировать гладкую мышечную и соединительную ткани друг от друга, но не дает возможность отличить межмышечные промежутки от сосудов МЦР. Этим обстоятельством вызвано проведение морфометрического исследования для выявления площади сосудов микроциркуляторного русла при ИГХ определении CD31+ и CD34+ структур.

### **2.3 Иммуногистохимическое исследование микроциркуляторного русла предстательной железы**

Для иммуногистохимического исследования микрососудистого русла, с последующей морфометрией фрагментов простаты под световым микроскопом, проводили выявление эндотелиальных факторов CD31 и CD34. ИГХ-исследование проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя антител и согласно стандартам, изложенным в руководствах по иммуногистохимическим исследованиям [10]. ИГХ-исследование маркеров эндотелиальных факторов CD34 + (клон QVEnd-10) и CD31 + (клон JC70A) проводили с использованием готовых к использованию первичных моноклональных антител (Dako Cytomation, Дания), по инструкции производителя. Затем полученные срезы докрашивали гематоксилином Майера. АГ-позитивные эндотелиоциты в составе МЦР простаты определяли по

коричневому окрашиванию на светооптическом уровне при увеличении микроскопа  $\times 100$  Primo Star (Zeiss, Германия). Обсчет количества сосудов проводили методом точечного счета в квадратной тестовой системе на 88 точек в 40 изображениях на группу. Морфометрическое исследование проводилась в 2 структурных компонентах простаты: в фиброзно-мышечной строме простаты, где учитывалась относительная площадь микроциркуляторного русла (МЦР) и площадь мышечно-фиброзной стромы и в железисто-мышечных комплексах, где определялись относительные площади четырех структурных компонентов: сосудов МЦР, просвета желез, эпителиальной выстилки желез и мышечно-соединительнотканного компонента, окружающего базальную мембрану желез.

#### **2.4 Исследование предстательной железы методом электронно-микроскопического анализа**

Для электронно-микроскопического анализа ультраструктуры компонентов простаты был проведен интраоперационный забор образцов хирургической капсулы предстательной железы от 6 пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству в объеме ТУЭП ( $n = 3$ ) и ThuFLEP ( $n = 3$ ). После забора фиксацию, проводку и окрашивание срезов осуществляли в соответствии с имеющимися рекомендациями [30]. Для проведения трансмиссионной электронной микроскопии фрагменты предстательной железы фиксировали в 4 % растворе параформальдегида (изготовленном на среде Хенкса), дофиксировали в течение 1 часа в 1 % растворе OsO<sub>4</sub> на фосфатном буфере (pH = 7,4), обезвоживали в этиловом спирте возрастающей концентрации, после чего заключали в эпон (Serva, Германия). Из полученных блоков на ультрамикротоме Leica EM UC7 (LeicaMicrosystems, Германия) изготавливали полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрашивали их толуидиновым синим. Изучали их под световым микроскопом LEICA DME (LeicaMicrosystems, Германия), выбирая необходимые участки для исследования в электронном микроскопе. Для исследования ультраструктурных

изменений в компонентах простаты при выполнении ТУЭП или ThuFLEP из отобранных фрагментов изготавливали ультратонкие срезы толщиной 70–100 нм, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата цитратом свинца. Микрофотографии изготавливали с использованием электронного микроскопа JEM 1400 (JEOL, Япония) в лаборатории ультраструктурных исследований НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. Получали цифровые микрофотографии компонентов предстательной железы.

## **2.5 Оценка клинической симптоматики нижних мочевых путей и качества жизни**

Всем пациентам, с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием общей группы, была проведена оценка симптомокомплекса анкетированием при использовании шкал «Международная шкала простатических симптомов» – IPSS (International prostate symptom score) [184] и «Качества жизни» – QoL (Quality of life). Шкала IPSS представляет собой валидированный опросник оценки симптоматики нижних мочевых путей, который включается в себя 7 вопросов. Все вопросы разделены на 2 кластера симптомов: обструктивные (4 вопроса) и ирритативные (3 вопроса). По результатам опросника определяется выраженность симптоматики: 0–7 баллов (легкая симптоматика), 8–19 баллов (умеренная симптоматика) и более 20 баллов (тяжелая симптоматика). Дополнительным отдельным вопросом является шкала Качества жизни – QoL, которая характеризует субъективное отношение пациента к имеющимся у него проблемам с мочеиспусканием. Оценка СНМП путем прохождения пациентом данного опросника рекомендована Клиническими рекомендациями «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы».

## 2.6 Статистический анализ полученных результатов

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с использованием лицензионных пакетов программ прикладной статистики Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) и SPSS Statistics 22.0 (IBM, США). Полученные морфометрические показатели проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При негауссовом распределении показателей выборки использовали U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Количественные показатели на графиках (диаграмма размаха) представлены в процентах в виде среднего значения, медианы, межквартильного интервала (Q1, Q3 – 25-й, 75-й квартили), минимальных и максимальных значениях выборки. Для описания качественных номинальных признаков применяли относительные частоты в процентах. Для определения статистической значимости различий межгрупповых независимых сравнений, клинических данных применялся непараметрические U-критерий Манна – Уитни, а также для проверки равенства медиан нескольких выборок применялись H-критерий Краскела – Уоллиса и критерий упорядоченных альтернатив Джонкхира – Терпстры. Уровень значимости для всех используемых методов установлен как  $p \leq 0,05$  при уровне достоверной вероятности 95 %.

### ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Структурные особенности фиброзно-мышечного компонента предстательной железы при разной массе тела

Морфометрическое исследование предстательной железы на светооптическом уровне проводилось в 2 структурных отделах простаты: в фиброзно-мышечном и в железисто-мышечном компоненте.

Для лучшей дифференцировки соединительной и гладкомышечной ткани в фиброзно-мышечной строме световую морфометрию проводили при окраске пикрофуксином по Ван Гизону, при этом определяли относительные площади следующих компонентов (Рисунок 1):

1. мышечной ткани (красно-оранжевый цвет);
2. соединительной ткани (малиновый цвет);
3. интерстициальных (межмышечных) пространств.

Интерстициальные межмышечные пространства определялись как сумма площадей собственно межмышечных пространств и сосудов МЦР. Это вызвано тем, что достоверная идентификация микрососудов при окраске пикрофуксином по Ван Гизону не представляется возможным.

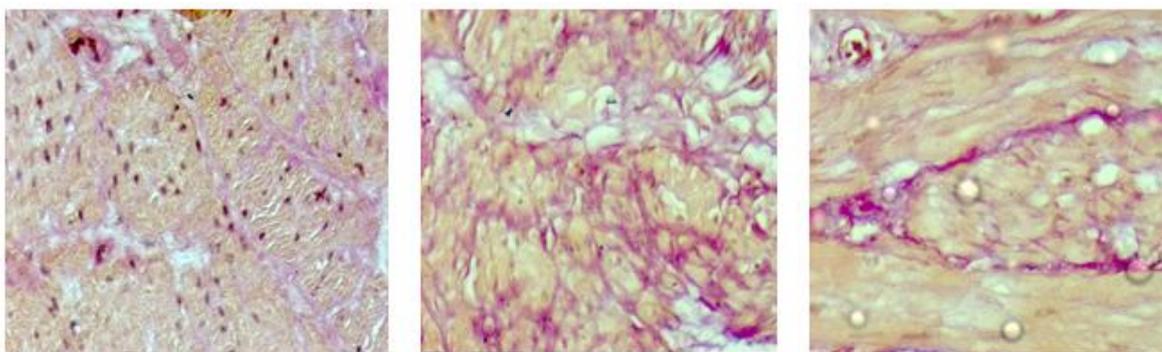


Рисунок 1 – Гладкая мышечная и соединительная ткань в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы у пациентов 1-й (нормальная масса тела) группы. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$

При проведении трансмиссионной электронной микроскопии фиброзно-мышечного отдела предстательной железы наиболее часто выявляются такие её компоненты, как гладкомышечные клетки и фибробласты (Рисунок 2).

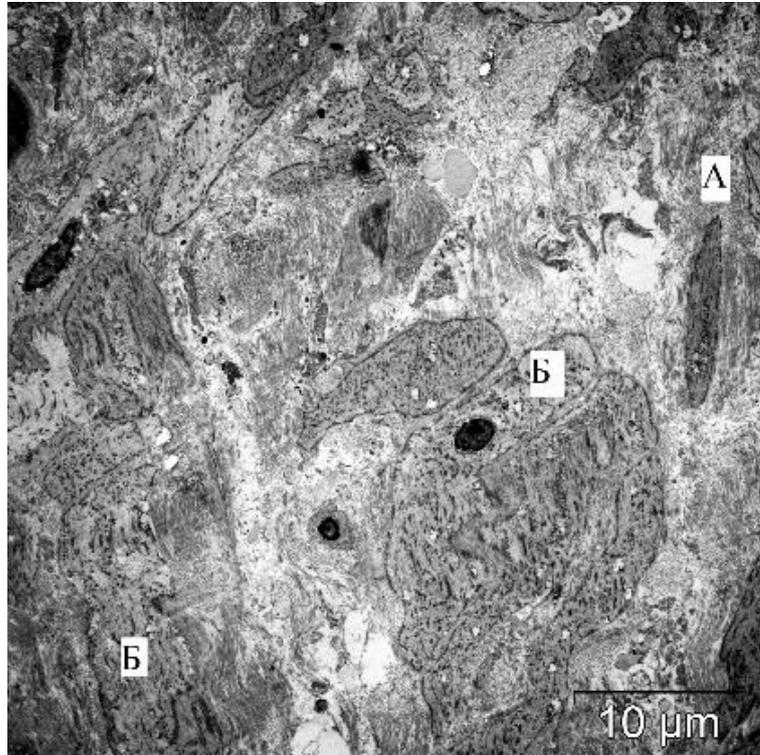


Рисунок 2 – Фибробласты (А) и гладкие миоциты (Б) в фиброзно-мышечном компоненте простаты. Электроннограмма; увел.  $\times 3\ 000$

По данным световой (Рисунок 3) и электронной микроскопии наблюдается увеличение доли соединительной ткани в группах пациентов с увеличенным индексом массы тела (Рисунок 5).

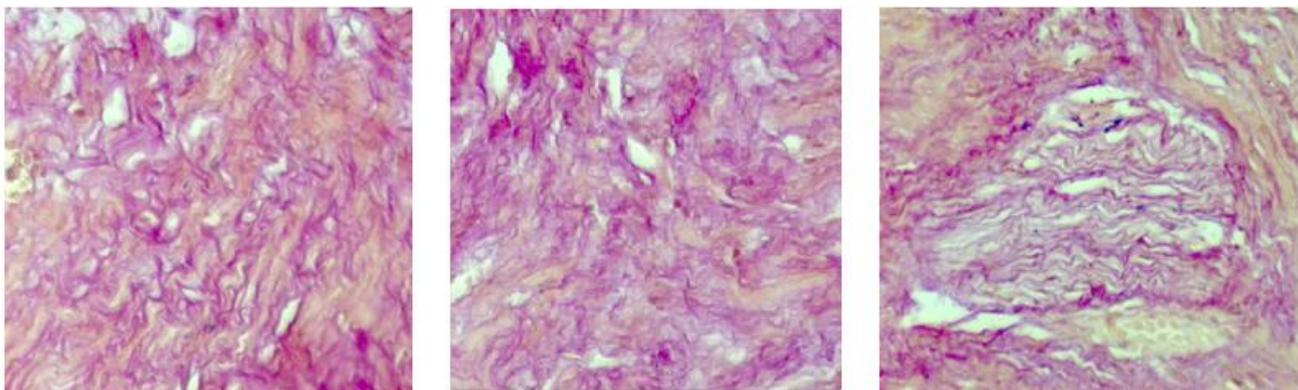


Рисунок 3 – Увеличение доли соединительной ткани в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы у пациентов 3-й (ожирение 1-й степени) группы при увеличении индекса массы тела. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$

Результаты морфометрии срезов показали, что во 2-й (избыточная масса тела) группе достоверно растет площадь соединительной ткани по сравнению с 1-й (нормальная масса тела) группой пациентов на 7 % ( $p = 0,04$ ), а в 3-й (ожирение 1-й степени) группе на 11 % ( $p = 0,02$ ) (Рисунок 4, А). Относительная площадь гладкомышечной ткани в 1-й (нормальная масса тела) группе выше (Рисунок 4, Б). Было выявлено достоверное снижение гладкомышечного компонента на 18,7 % в 3-й (ожирение 1-й степени) группе ( $p = 0,039$ ), по сравнению с 1-й (нормальная масса тела) группой, а во 2-й (избыточная масса тела) группе наблюдается тенденция к уменьшению на 6,88 % ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 4, Б).

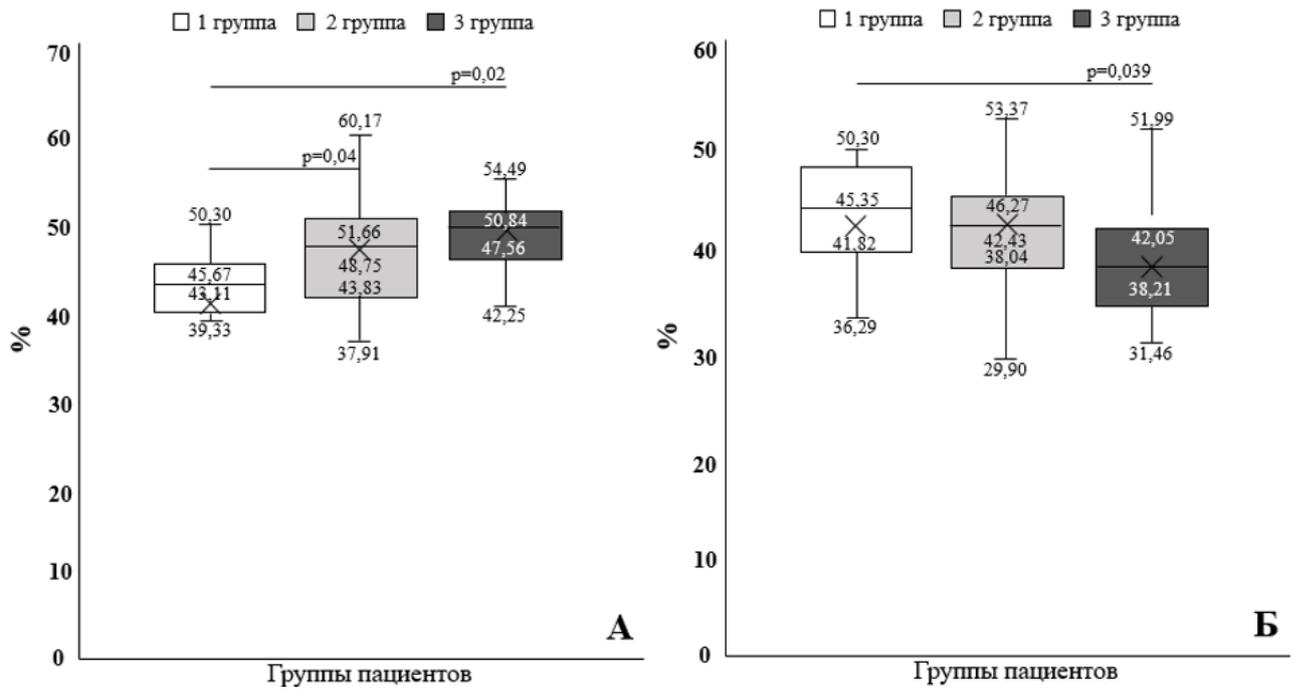


Рисунок 4 – Относительные площади мышечной ткани (А) и площади соединительной ткани (Б) в фибро-мышечном компоненте предстательной железы в группах

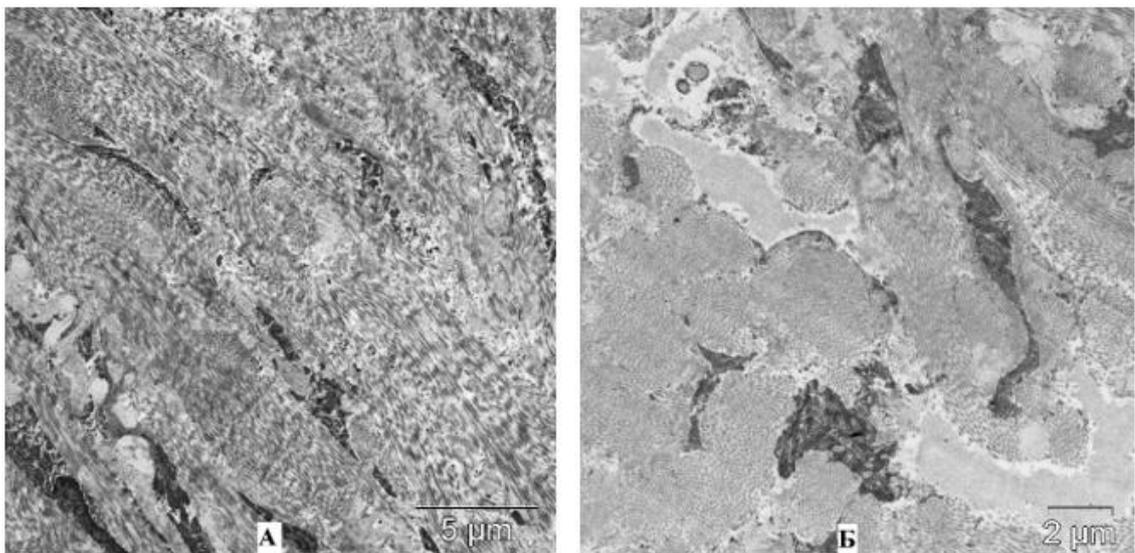


Рисунок 5 – Увеличение доли соединительной ткани в фибро-мышечном компоненте предстательной железы. Электроннограмма; продольный срез (А), увел.  $\times 3\ 000$ ; поперечный срез (Б), увел.  $\times 7\ 500$

Площадь интерстициальных пространств фиброзно-мышечной стромы у пациентов разных групп значимых отличий не имеет (Рисунок 6).

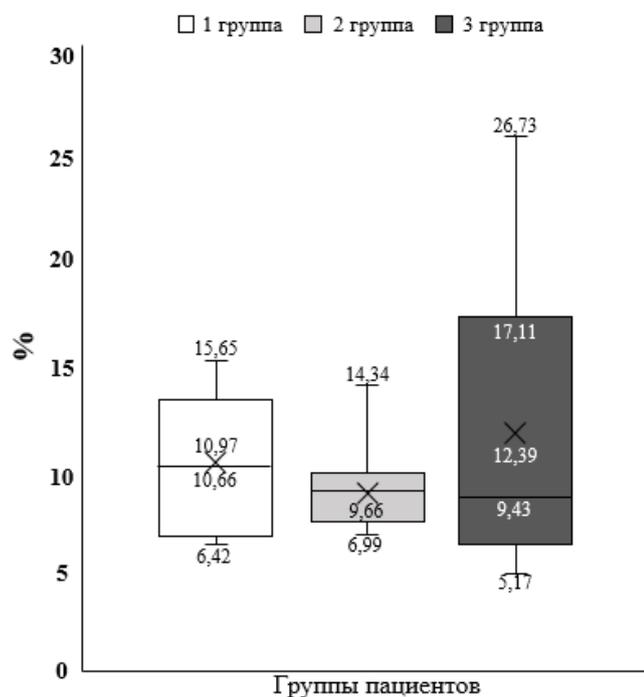


Рисунок 6 – Относительная суммарная площадь межмышечных промежутков и сосудов микрососудистого русла (МЦР) в фиброзно-мышечной строме предстательной железы в группах

### 3.2 Перестройка железисто-мышечного компонента предстательной железы при увеличении индекса массы тела

В группах с увеличенным ИМТ морфометрия железисто-мышечного компонента простаты выявила увеличение количества соединительной ткани простаты (Рисунки 7 и 8), расположенной вокруг ацинусов простатических желез.

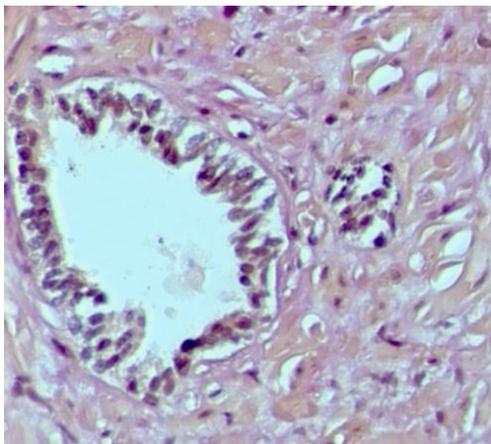


Рисунок 7 – Количество соединительной и гладкой мышечной тканей, окружающих концевой отдел железы простаты у пациента 1-й (нормальная масса тела) группы. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$

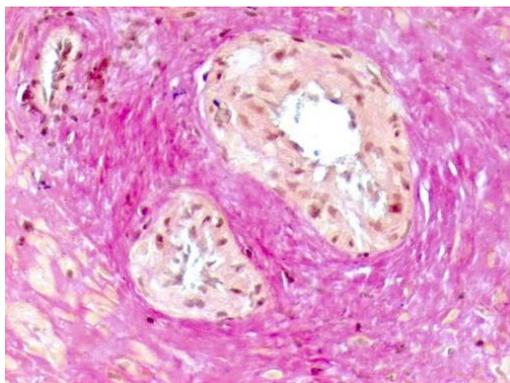


Рисунок 8 – Увеличение доли соединительной ткани, окружающей концевой отдел желез простаты у пациента 2-й (избыточная масса тела) группы. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$

Электронная микроскопия железисто-мышечного отдела простаты выявила увеличение доли коллагеновых волокон вокруг гемокапилляров (Рисунок 9).

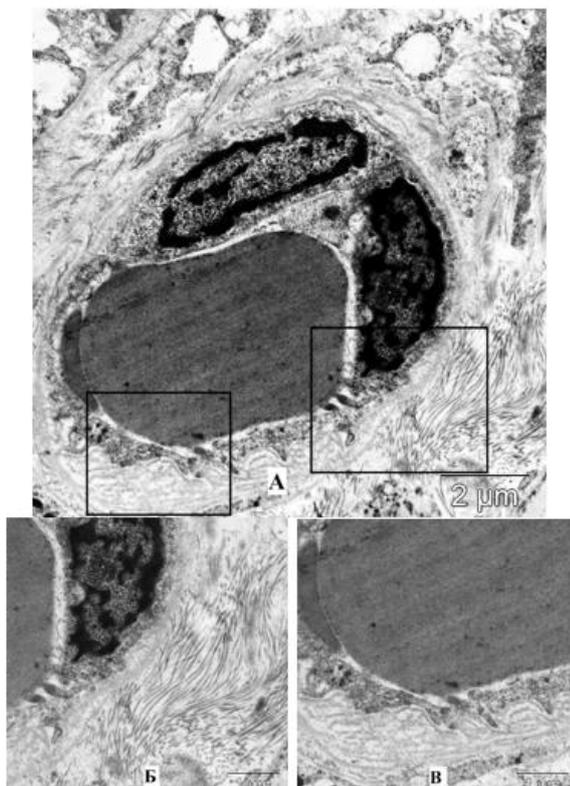


Рисунок 9 – Увеличенное количество коллагеновых волокон в периваскулярном пространстве гемокпилляра у пациента 3-й (ожирение 1-й степени) группы (А, Б, В).  
Электроннограмма; увел.  $\times 7\ 500$

При увеличении ИМТ, так же, наблюдается тенденция к увеличению количества белой жировой ткани в тканях предстательной железы (Рисунок 10).

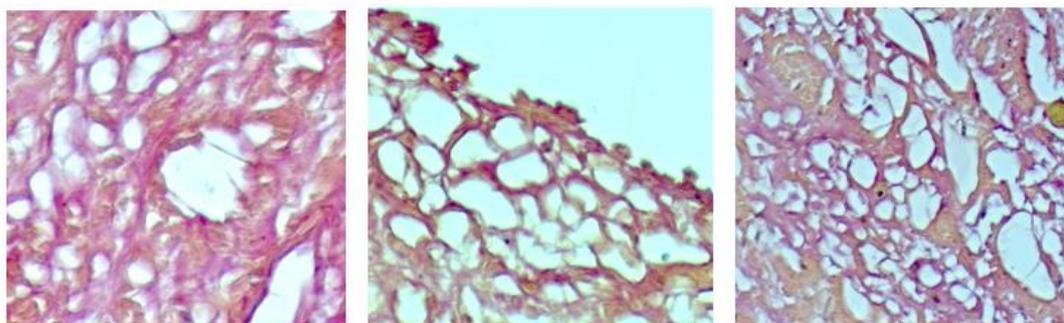


Рисунок 10 – Увеличение количества белой жировой ткани в тканях предстательной железы у пациентов 3-й (ожирение 1-й степени) группы. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$

При проведении корреляционного анализа во всех исследуемых группах пациентов выявилась обратная корреляционная зависимость между показателями относительной площади соединительной и гладкой мышечной ткани, при этом коэффициент корреляции в 1-й (нормальная масса тела) группе составил  $-0,856$ , во 2-й (избыточная масса тела) группе  $-0,852$ , а в 3-й (ожирение 1-й степени) группе  $-0,7197$ . Цифровые значения высчитанных коэффициентов корреляционной зависимости отражают сильную отрицательную связь между указанными структурами. Построение диаграмм рассеивания, определяющих характер корреляционной зависимости между показателями относительной площади гладкой мышечной и соединительной тканей, указывает на отрицательный характер корреляционной связи между учитываемыми признаками во всех 3 группах (Рисунок 11 А, Б, В).

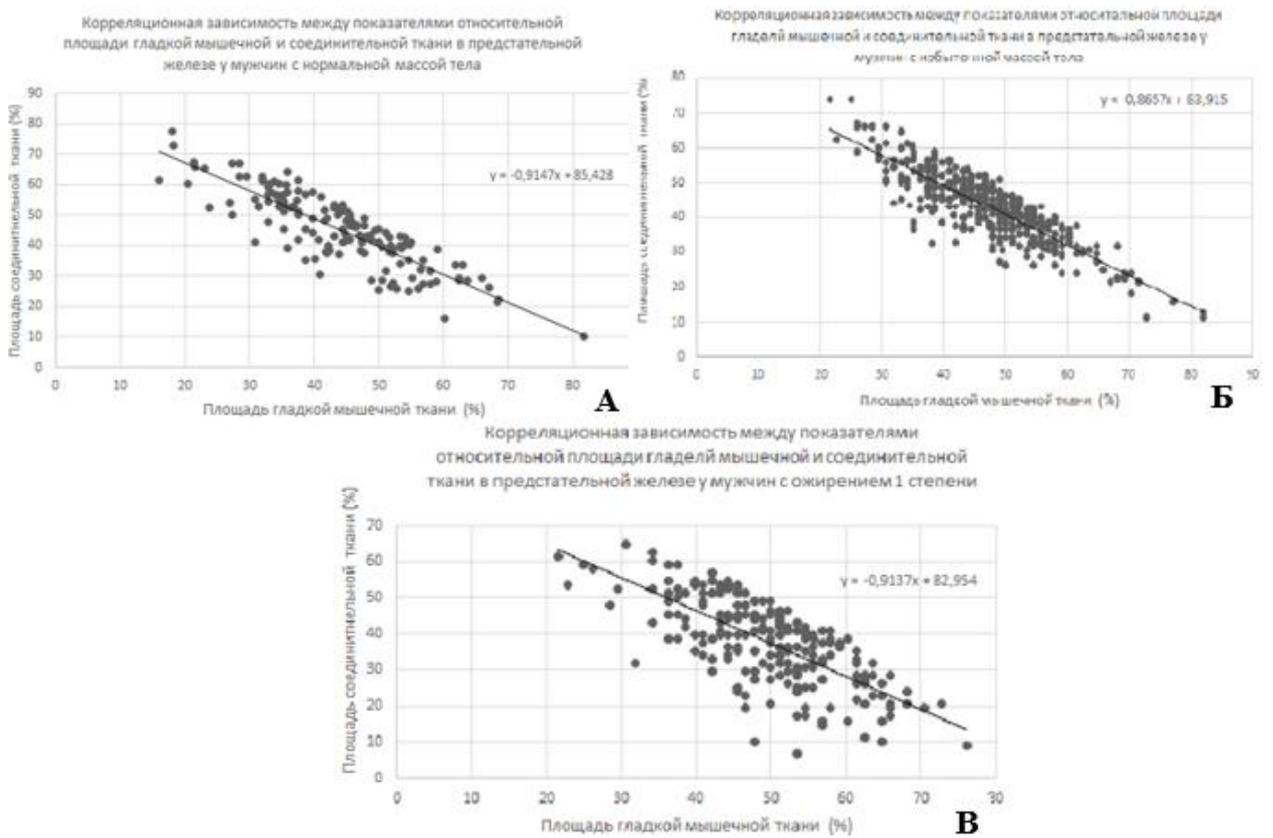


Рисунок 11 – Диаграммы рассеивания, отражающие корреляционную зависимость между показателями относительной площади соединительной и гладкой мышечной ткани в 1-й (нормальная масса тела) группе (А), во 2-й (избыточная масса тела) группе (Б) и в 3-й (ожирение 1-й степени) группе (В)

Таким образом, морфометрическое исследование предстательной железы под световым микроскопом при окраске пикрофуксином по Ван Гизону позволяет выявить значимое увеличение доли соединительной ткани, как в фиброзно-мышечном, так и в железисто-мышечном компонентах простаты при увеличении ИМТ. Однако, используемый здесь метод окраски по Ван Гизону не позволяет оценить перестройку сосудов МЦР, так как дифференцировать межмышечные щели от микрососудов не всегда представляется возможным.

### 3.3 Иммуногистохимическое исследование микроциркуляторного русла простаты путем выявления экспрессии CD31

При выявлении CD31+ сосудов МЦР в соединительной ткани, окружающей концевые отделы простатических желёз, были определены 3 характерных варианта плотности расположения сосудов. Выявлялись концевые отделы желез, окруженные микрососудами, расположенными в 2 яруса, при этом 1-й ярус был приближен к базальной мембране концевого отдела железы. 2-й капиллярный слой располагался в наружных слоях соединительной ткани, окружающей концевые отделы желез (Рисунок 12).

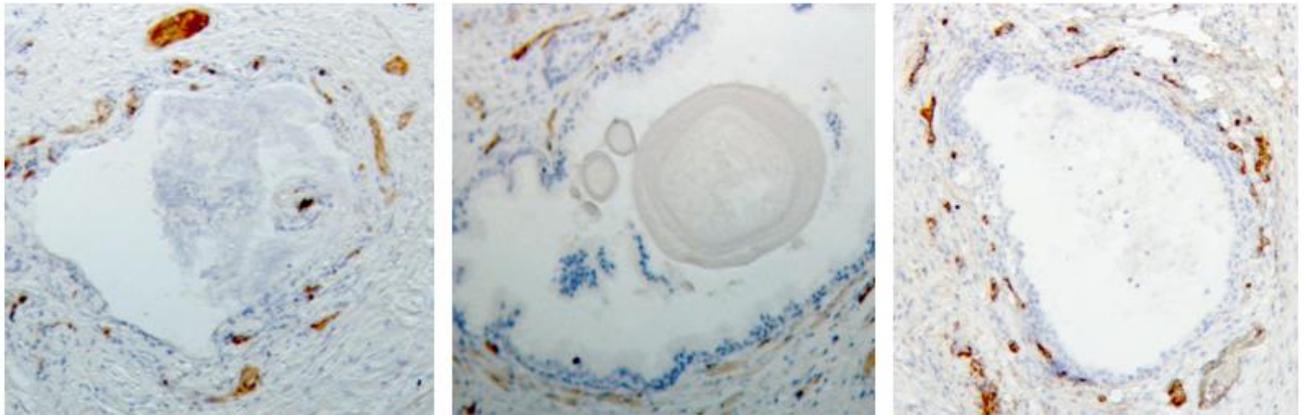


Рисунок 12 – Расположение сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) (коричневое окрашивание) в 2 слоя у пациентов 1-й (нормальная масса тела) группы. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD31, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел.  $\times 100$

Кроме такого варианта расположения микрососудов во всех группах выявлялось обеднение МЦР вокруг концевых отделов желез. При этом, во 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) группах чаще определялись одноэтажные картины с редким расположением сосудов МЦР (Рисунок 13), окружающих концевые отделы простатических желёз.

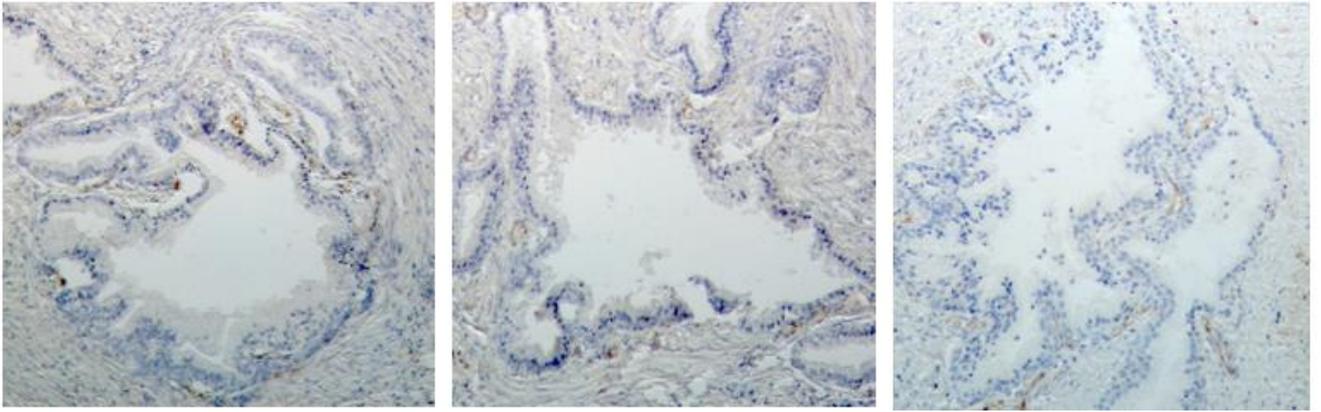


Рисунок 13 – Единичные сосуды микроциркуляторного русла (МЦР) вокруг концевых отделов простатических желез у пациентов 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) групп. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD31, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел.  $\times 100$

Вокруг кистозно-расширенных концевых отделов с частичной атрофией эпителия и истончением стенки железы, а также вокруг желез, в просвете которых происходит сгущение секрета и образование амилоидных телец в составе секрета простаты, также наблюдается обеднение рисунка микрососудистого русла. Отмечается разрежение сосудов МЦР. Вместо двухэтажных, разветвленных сетей формируются одноэтажные капиллярные сети с очень редким расположением микрососудов под базальной мембраной концевых отделов желез, более того, выявляются бессосудистые участки (Рисунок 14). С функциональной точки зрения перерастянутые, увеличенного диаметра, дилатированные концевые отделы желез отражают снижение реологических свойств секрета и затруднение его перемещения по протокам простаты.

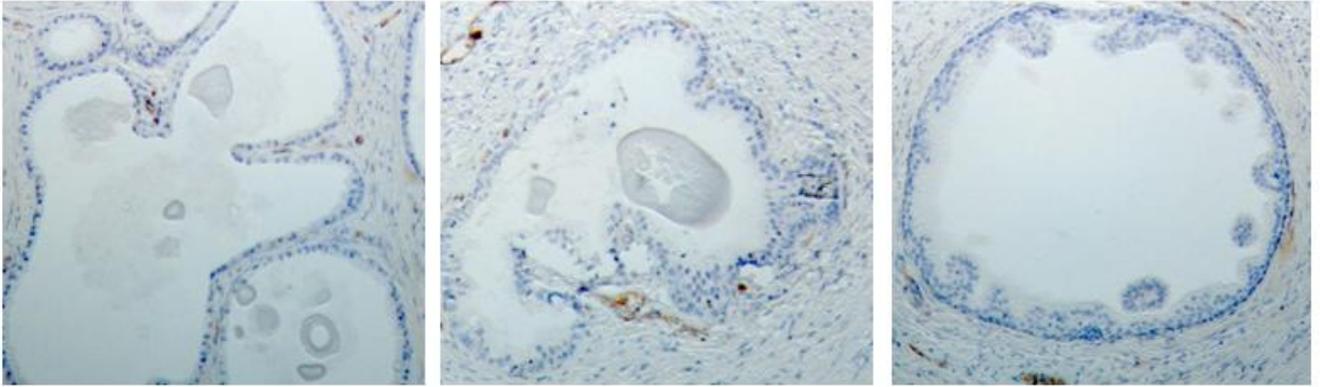


Рисунок 14 – Бессосудистые пространства вокруг концевых отделов желез с признаками сгущения секрета и кистозно расширенных концевых отделов простатических желез у пациентов 3-й (ожирение 1-й степени) группы. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD31, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел.  $\times 100$

При электронной микроскопии в соединительной ткани вокруг концевых отделов простатических желез в увеличенном количестве выявляются коллагеновые волокна, окружающие базальную мембрану гемокапилляров (Рисунок 15).

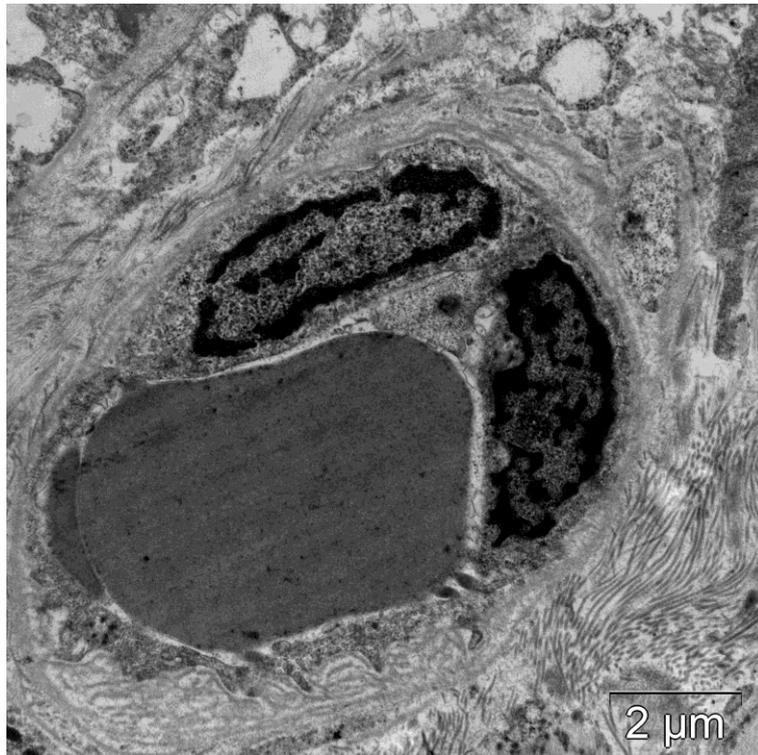


Рисунок 15 – Увеличенное количество коллагеновых волокон в перикапиллярном пространстве в составе железисто-соединительного отдела предстательной железы предстательной железы у пациента 3-й (ожирение 1-й степени) группы. Электроннограмма; увел.  $\times 7\ 500$

Определение CD31+ структур в фиброзно-мышечных компонентах простаты у пациентов 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) групп позволило выявить изменение формы микрососудов, которые чаще всего, имели не округлую, а узкую, сжатую, линейную форму (Рисунок 16, В) по сравнению с 1-й (нормальная масса тела) группой (Рисунок 16, А). Суженные, уплощенные гемокapилляры также выявлялись и при электронно-микроскопическом исследовании этих отделов предстательной железы (Рисунок 16, С, D).

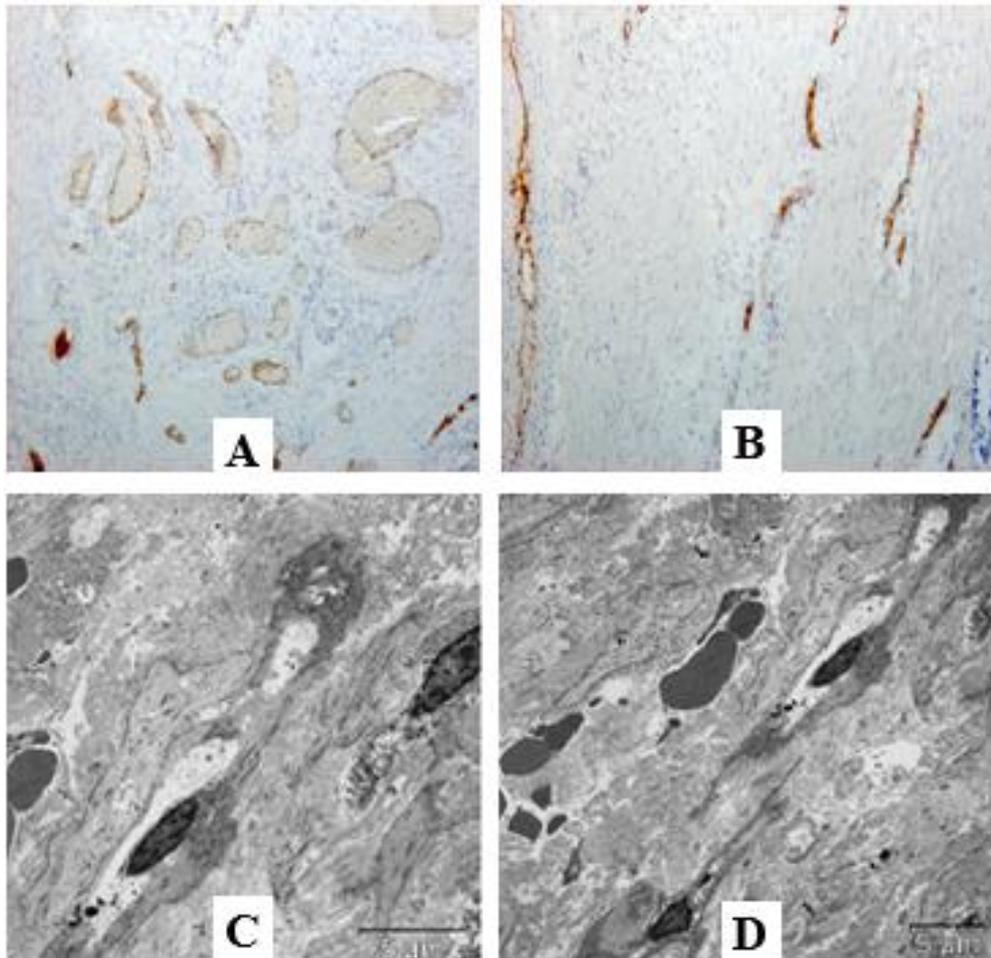


Рисунок 16 – Поперечные срезы сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) (коричневое окрашивание) в фиброзно-мышечном компоненте простаты у пациента 1-й (нормальная масса тела) группы (А), у пациента 3-й (ожирение 1-й степени) группы (В). Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD31, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел.  $\times 100$

Узкие уплощенные гемокapилляры, вытянутые вдоль оси расположения коллагеновых волокон, фибробластов и гладких миоцитов в фиброзно-мышечном компоненте простаты у пациента 3-й (ожирение 1-й степени) группы (С, D).

Электроннограмма; увел.  $\times 3\ 000$

Иммуногистохимическое выявление CD31+ структур позволило четко идентифицировать сосуды МЦР от межмышечных пространств в мышечно-железистом компоненте простаты. С учетом этого при проведении

морфометрии определяли 4 структуры железистого компонента простаты: просвет желез; эпителий, выстилающий концевые отделы желез; фиброзно-мышечный компонент, окружающий концевые отделы желез и площадь микрососудов железисто-мышечного компонента. Однако, ИГХ выявление CD31+ структур не позволяет четко дифференцировать гладкую мышечную ткань от соединительной, поэтому при проведении морфометрии определяли их суммарную площадь в компонентах простаты. Морфометрия площади просвета желез (Рисунок 17), площади эпителия, выстилающий концевые отделы желез (Рисунок 18) показала, отсутствие значимых различий между всеми группами ( $p > 0,05$ ).

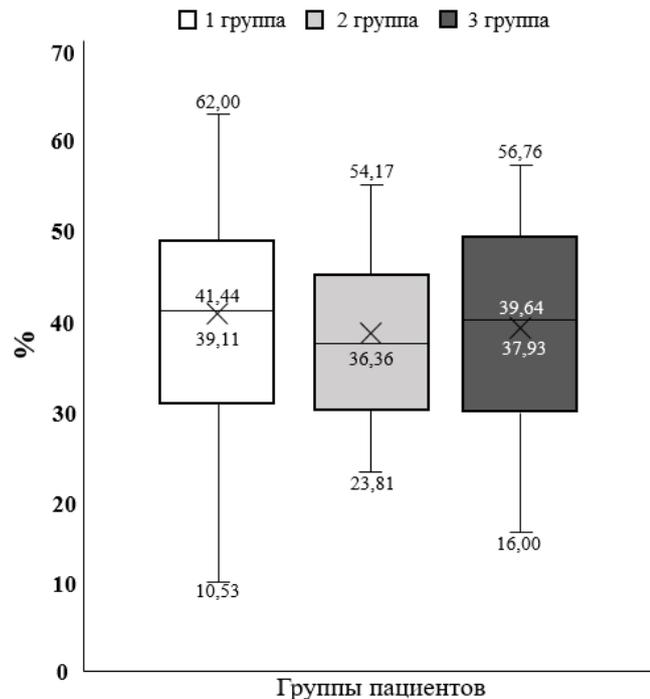


Рисунок 17 – Относительная площадь просвета концевых отделов простатических желез в группах

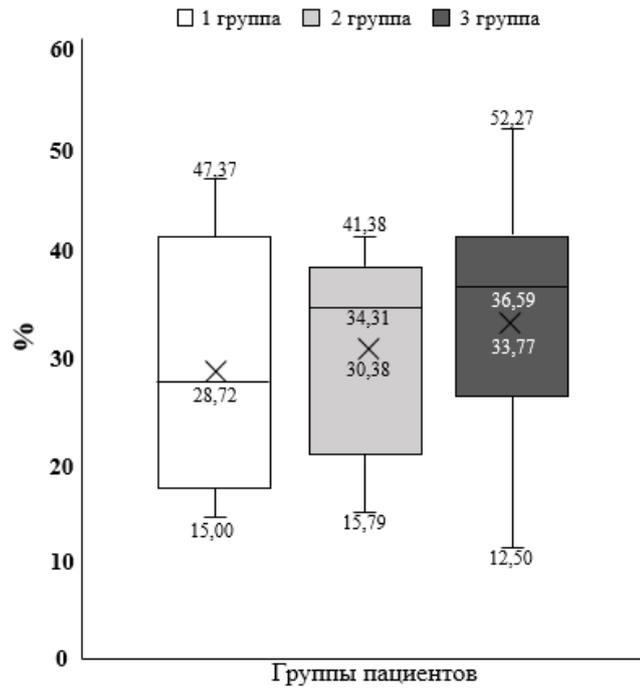


Рисунок 18 – Относительная площадь эпителия концевых отделов простатических желез в группах

При этом, относительная площадь соединительной ткани, окружающей концевые отделы желез, во 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) группах значимо больше, чем у мужчин 1-й (нормальная масса тела) группы на 18,5 % ( $p = 0,025$ ) и 19 % ( $p = 0,021$ ), соответственно (Рисунок 19).

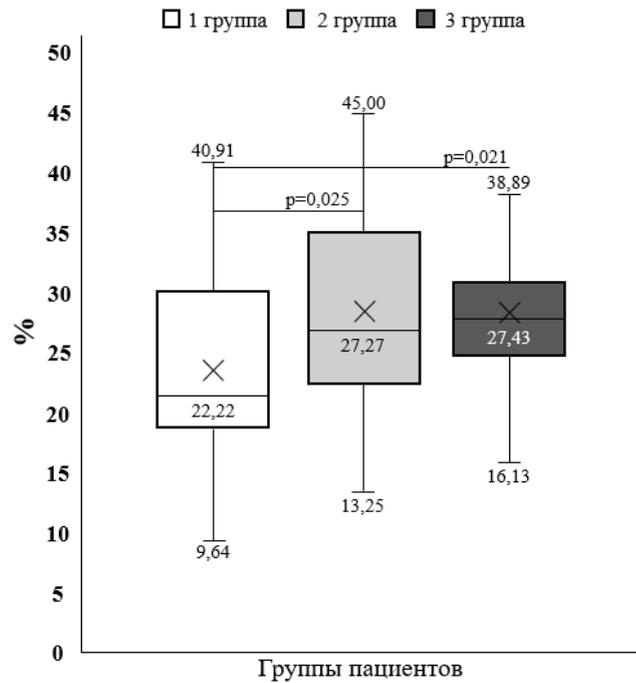


Рисунок 19 – Суммарная площадь гладкой мышечной и соединительной тканей, окружающей концевые отделы желез в группах

Общее количество концевых отделов желез с обеднением МЦР значительно растет во 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) группах. Такие изменения МЦР приводят к значимому снижению удельной площади гемокapилляров в группах мужчин с повышенной массой тела. У пациентов 2-й (избыточная масса тела) группы относительная площадь сосудов МЦР снижается более чем в 2 раза ( $p = 0,000005$ ), а в 3-й (ожирение 1-й степени) группе в 4 раза ( $p = 0,00001$ ) (Рисунок 20).

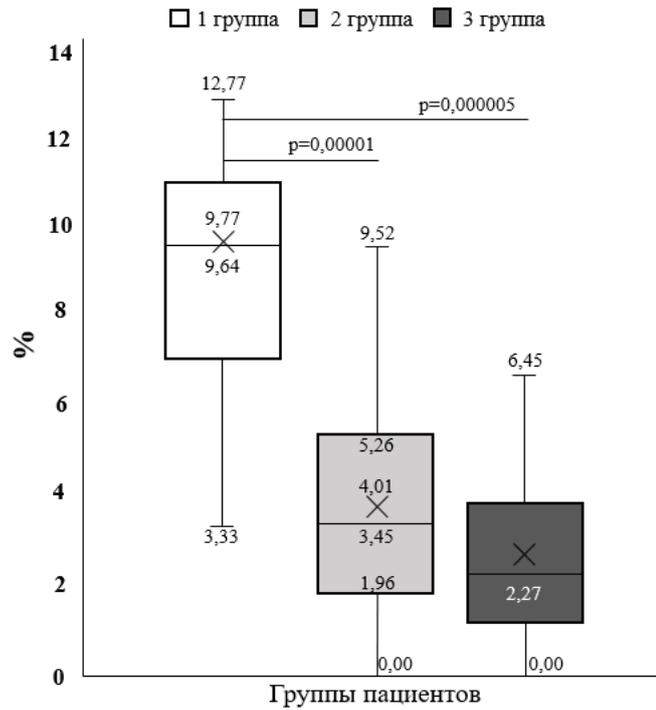


Рисунок 20 – Относительная площадь микрососудов в железисто-мышечном компоненте предстательной железы в группах

При морфометрии составляющих фиброзно-мышечного компонента простаты определяли площади 2 компонентов: соединительной ткани и микрососудов. Доля сосудов МЦР во 2-й (избыточная масса тела) группе снижается более чем в 2 раза ( $p = 0,00000003$ ), а в 3-й (ожирение 1-й степени) группе в 1,5 раза ( $p = 0,0002$ ) (Рисунок 21).

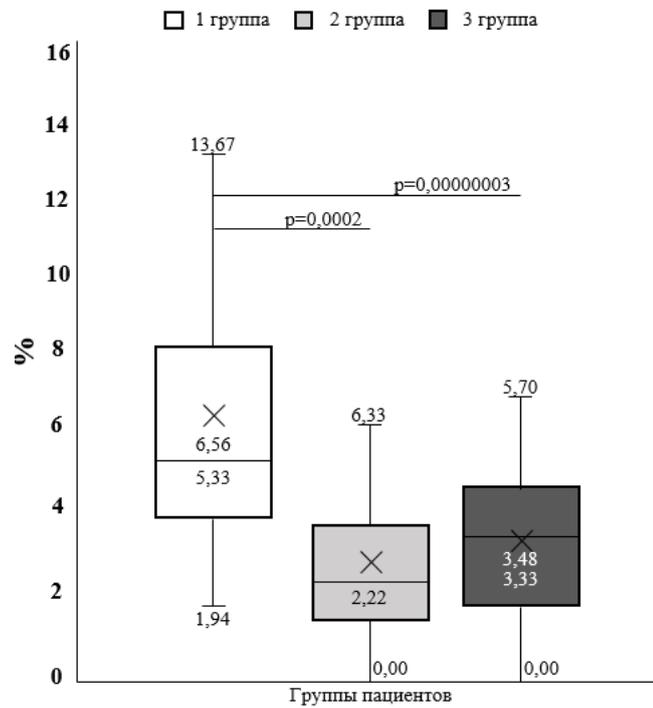


Рисунок 21 – Относительная площадь сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы в группах

Площадь соединительной ткани в фиброзно-мышечном компоненте простаты значительно увеличивается во 2-й (избыточная масса тела) ( $p = 0,000002$ ) и 3-й (ожирение 1-й степени) ( $p = 0,0007$ ) группах (Рисунок 22).

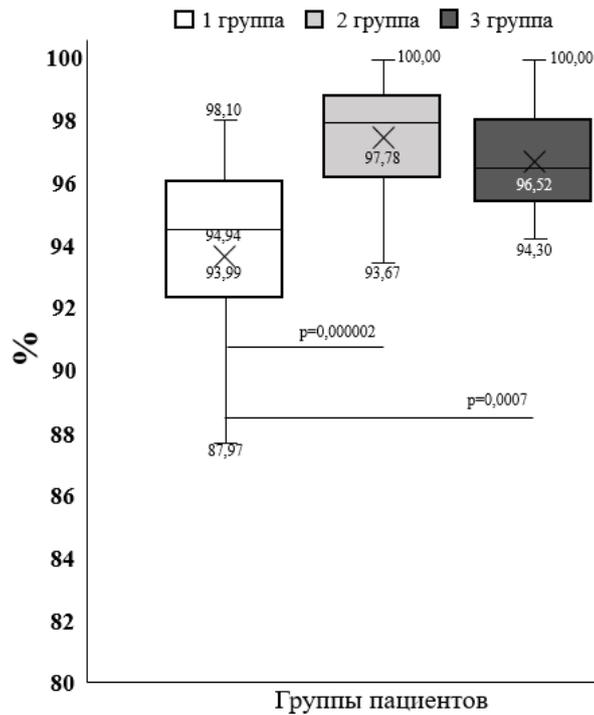


Рисунок 22 – Суммарная площадь гладкой мышечной и соединительной тканей в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы в группах

Корреляционный анализ полученных результатов световой морфометрии железисто-мышечного компонента простаты во всех трех исследуемых группах пациентов выявил обратную корреляционную зависимость между показателями относительной площади просвета и площади эпителиальной выстилки простатических желез. При этом коэффициент корреляции в 1-й (нормальная масса тела) группе составил  $-0,7098$ , во 2-й (избыточная масса тела) группе  $-0,616$ , а в 3-й (ожирение 1-й степени) группе  $-0,835$ . Цифровые значения высчитанных коэффициентов корреляционной зависимости отражают сильную отрицательную связь между указанными структурами в 1-й (нормальная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) группах, а во 2-й (избыточная масса тела) связь средней силы. Диаграммы рассеивания также указывают на отрицательный характер корреляционной связи между учитываемыми признаками во всех 3 группах (Рисунок 23 А, Б, В).

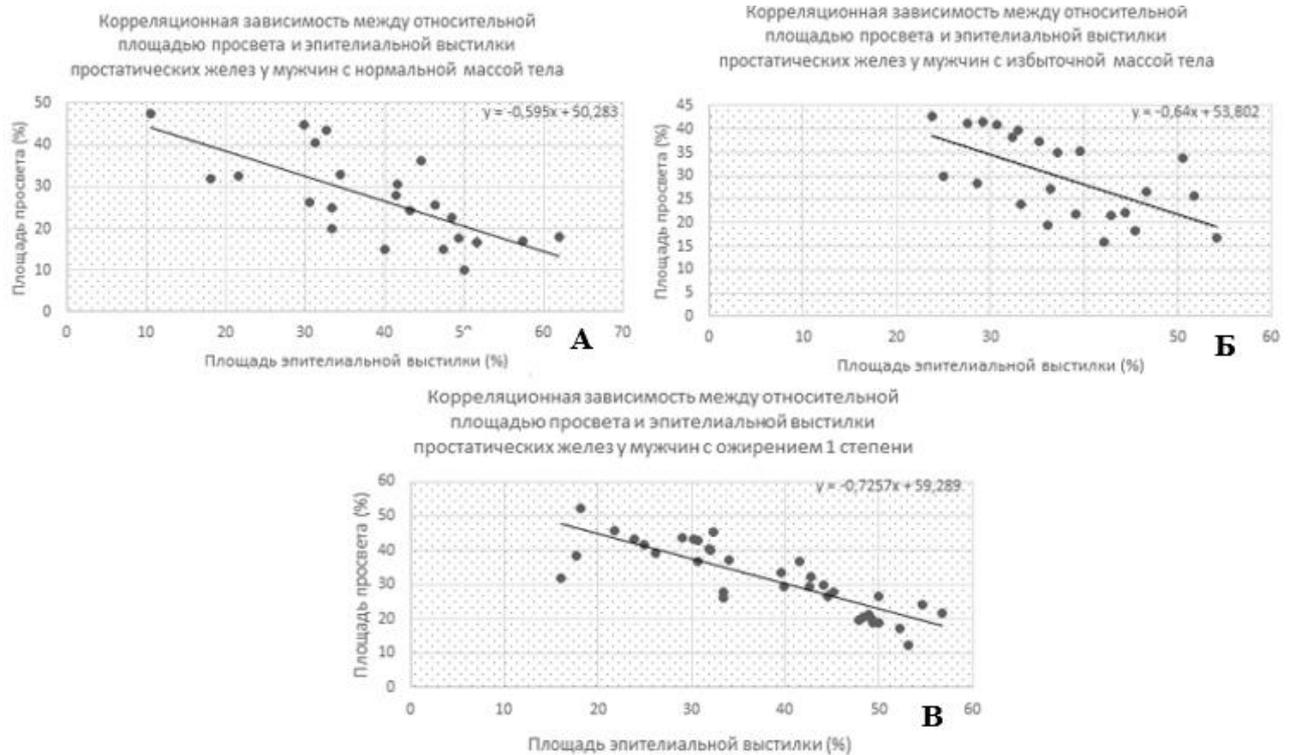


Рисунок 23 – Диаграммы рассеивания, отражающие корреляционную зависимость между показателями относительной площади просвета и площади эпителиальной выстилки простатических желез в 1-й (нормальная масса тела) группе (А), во 2-й (избыточная масса тела) группе (Б) и в 3-й (ожирение 1-й степени) группе (В)

В фиброзно-мышечном компоненте простаты корреляционный анализ, так же, выявил однонаправленную корреляционную отрицательную сильную связь между относительной площадью сосудов МЦР и площадью соединительной ткани. При этом коэффициенты корреляции в 1-й (нормальная масса тела) группе составил  $-0,361$ , а во 2-й (избыточная масса тела) группе  $-0,558$ , а в 3-й (ожирение 1-й степени) группе  $-0,597$ .

Цифровые значения высчитанных коэффициентов корреляционной зависимости отражают отрицательную связь средней силы между площадями указанных структур. Примечательно то, что в группах мужчин с повышением ИМТ усиливается отрицательная корреляционная зависимость между анализируемыми показателями (Рисунок 24, А, Б, В).

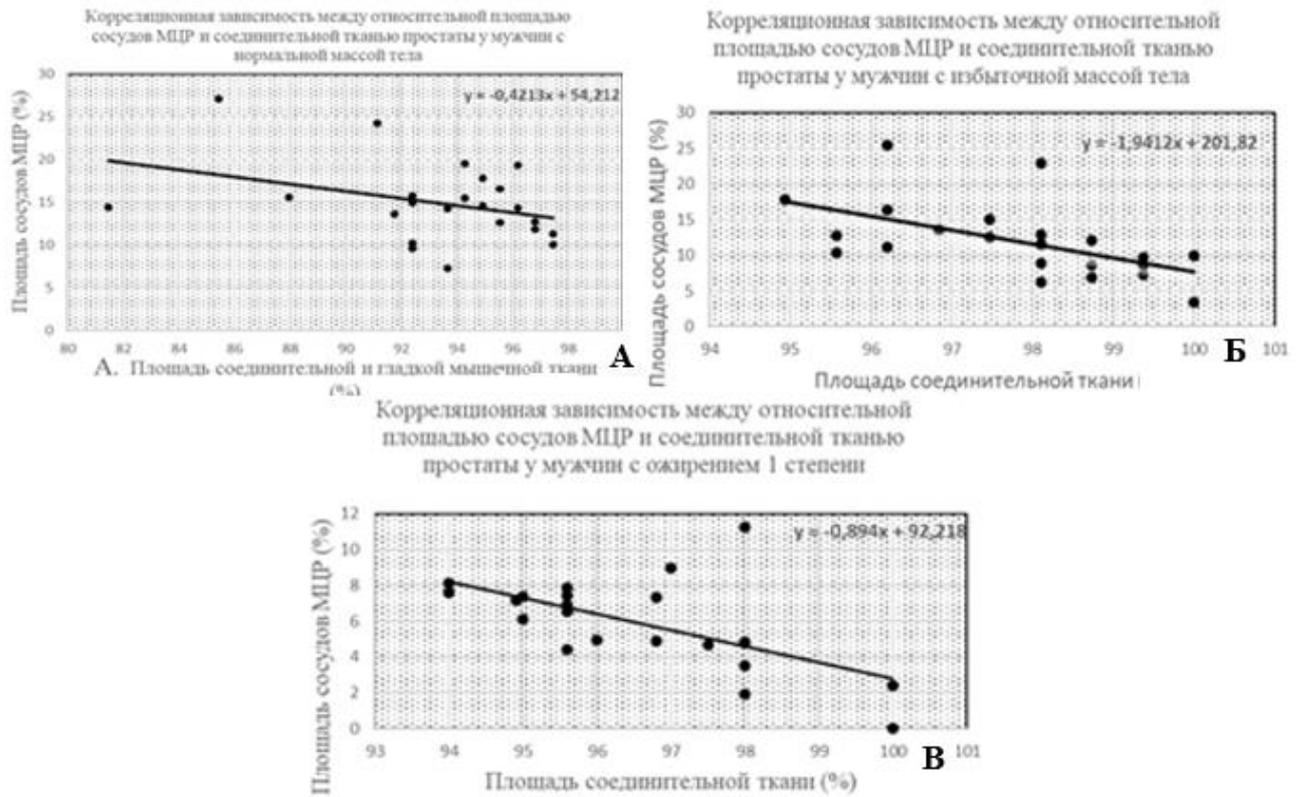


Рисунок 24 – Диаграммы рассеивания, отражающие корреляционную зависимость между показателями относительной площади сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) и площадью соединительной ткани в 1-й (нормальная масса тела) группе (А), во 2-й (избыточная масса тела) группе (Б) и в 3-й (ожирение 1-й степени) группе (В)

### 3.4 Иммуногистохимическое исследование микроциркуляторного русла простаты путем выявления CD34

При выявлении CD34 положительных сосудов МЦР в соединительной ткани, окружающей концевые отделы простатических желёз, были выявлены аналогичные 3 варианта плотности расположения сосудов МЦР, как описано выше относительно CD31+ микрососудов. У пациентов 1-й (нормальная масса тела) группы выявлялись двухэтажные сосудистые сети вокруг концевых отделов желёз (Рисунок 25).

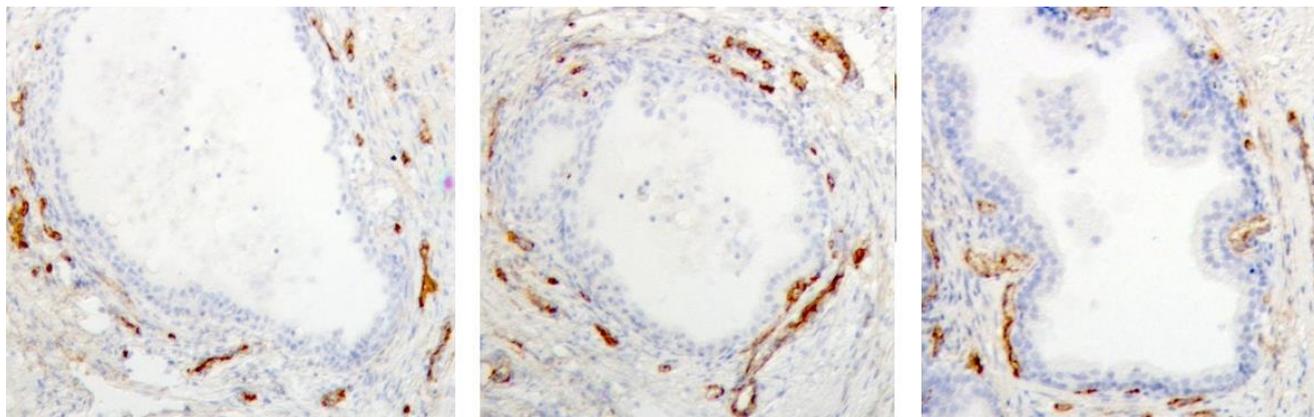


Рисунок 25 – Расположение сосудов микрососудистого русла (МЦР) в два слоя вокруг концевых отделов простатических желез у пациентов 1-й (нормальная масса тела) группы. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел.  $\times 100$

Аналогично полученным данным морфометрии CD31+ микрососудов, обеднение CD34+ микрососудов наблюдается во 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) группах (Рисунок 26).

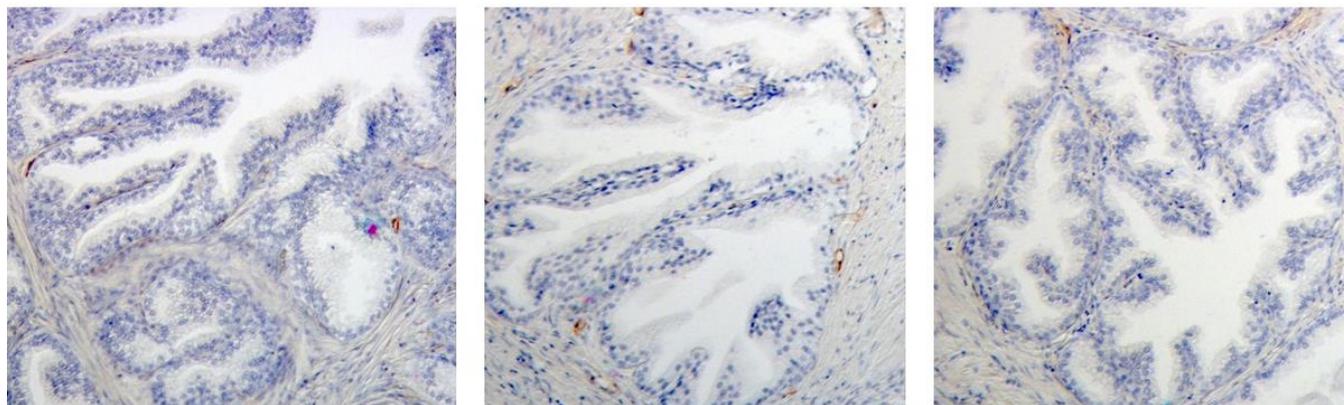


Рисунок 26 – Единичные сосуды микрососудистого русла (МЦР) вокруг концевых отделов желез простаты у пациентов 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) групп. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел.  $\times 100$

Микроциркуляторное русло вокруг кистозно-расширенных концевых отделов простатических желез так же имеет разряженный характер. Выявляются обедненные одноэтажные капиллярные сети и бессосудистые участки в соединительной ткани вокруг концевых отделов (Рисунок 27).

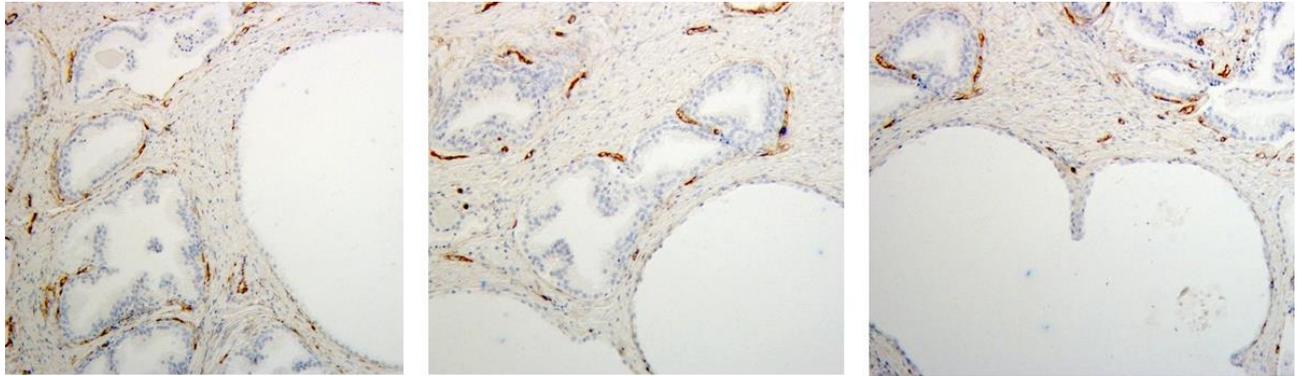


Рисунок 27 – Бессосудистые пространства вокруг концевых отделов желез с признаками сгущения секрета и кистозно-расширенных концевых отделов простатических желез у 3-й (ожирение 1-й степени) группы пациентов. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел.  $\times 100$

Изменения МЦР у мужчин во 2-й (избыточная масса тела) ( $p = 0,0003$ ) и 3-й (ожирение 1-й степени) ( $p = 0,00004$ ) группах отражают значимое снижение удельной площади гемокapилляров по сравнению с 1-й (нормальная масса тела) группой (Рисунок 28).

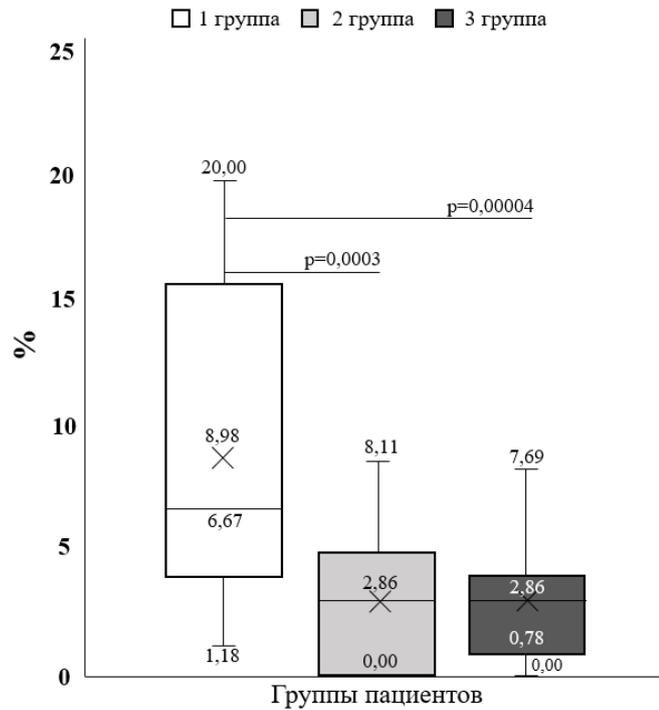


Рисунок 28 – Относительная площадь сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в железисто-мышечном компоненте предстательной железы в группах

CD34+ микрососуды в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы, так же как и при выявлении CD31+ структур профиль микрососудов у мужчин 1-й (нормальная массой тела) группы имел округлые очертания и широкие просветы (Рисунок 29).

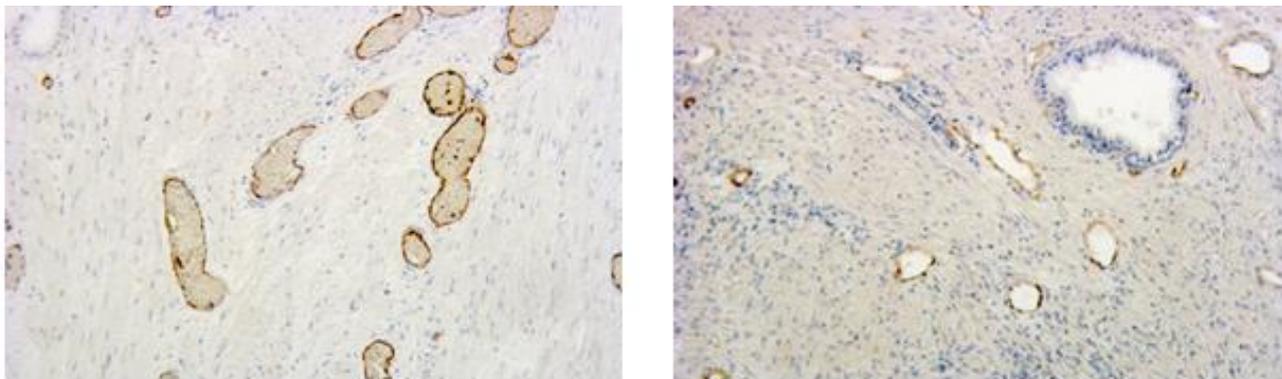


Рисунок 29 – Сосуды микроциркуляторного русла (МЦР) в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы в 1-й (нормальная масса тела) группе.

Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел.  $\times 100$

В отличие от 1-й (нормальная масса тела) группы у мужчин 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) групп, микрососудистые сети имели разреженный вид с нередко встречающимися бессосудистыми зонами, а форма сечения сосудов МЦР чаще всего имела линейную форму (Рисунок 30).

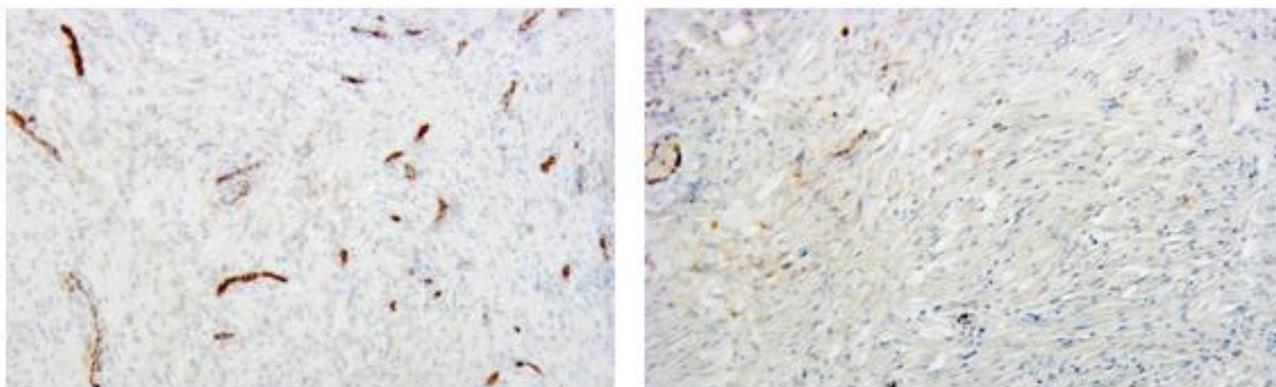


Рисунок 30 – Разреженная сосудистая сеть и бессосудистые участки в фиброзно-мышечном компоненте простаты в 3-й (ожирение 1-й степени) группе пациентов. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел.  $\times 100$

Морфометрия сосудов МЦР в фиброзно-мышечном компоненте выявила значимое снижение относительной площади микрососудов во 2-й (избыточная масса тела) ( $p = 0,000003$ ) и 3-й (ожирение 1-й степени) ( $p = 0,0002$ ) группах по сравнению с показателями 1-й (нормальная масса тел) группой (Рисунок 31).

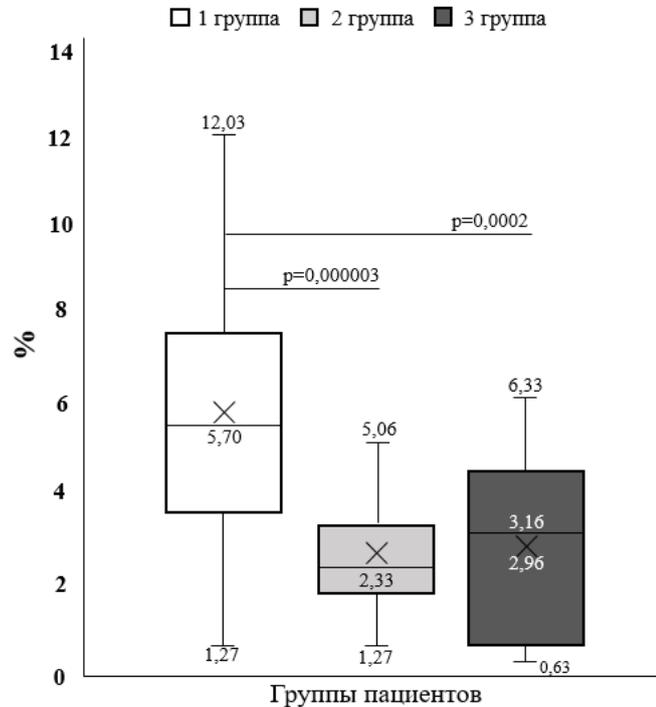


Рисунок 31 – Относительная площадь сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы в группах

В то же время, суммарные относительные площади мышечной и соединительной ткани в фиброзно-мышечном компоненте простаты значимо увеличиваются во 2-й (избыточная масса тела) ( $p = 0,000003$ ) и 3-й (ожирение 1-й степени) ( $p = 0,0002$ ) группах (Рисунок 32).

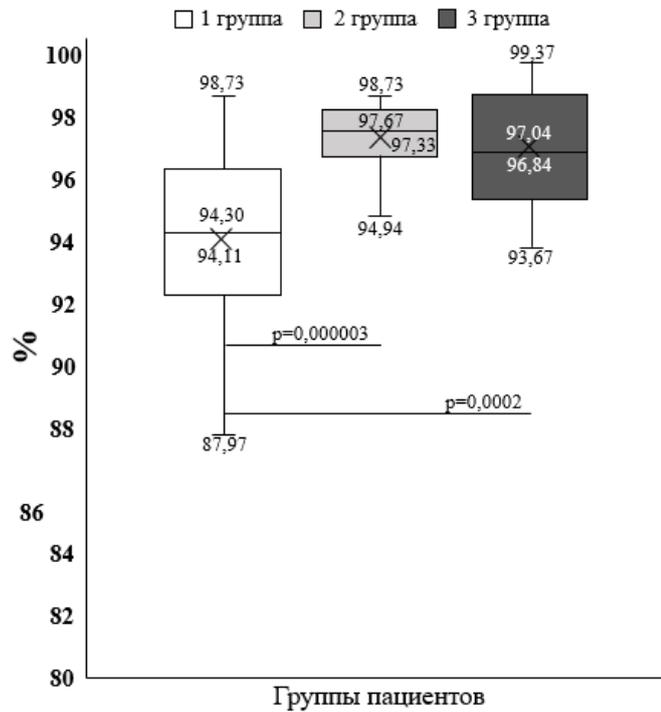


Рисунок 32 – Суммарная площадь мышечной и соединительной ткани в фиброзно-мышечном компоненте простаты в группах

Морфометрия относительной площади просвета желез и эпителия, выстилающего концевые отделы простатических желез, так же как и при исследовании CD31+ МЦР показала, что достоверных различий в показателях их относительных площадей между группами нет ( $p > 0,05$ ) (Рисунки 33 и 34).

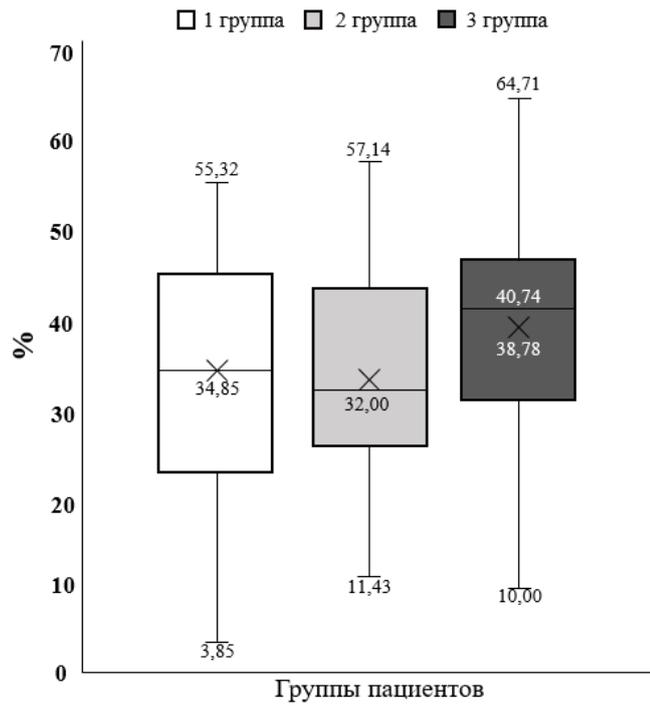


Рисунок 33 – Относительная площадь просвета концевых отделов простатических желез в группах

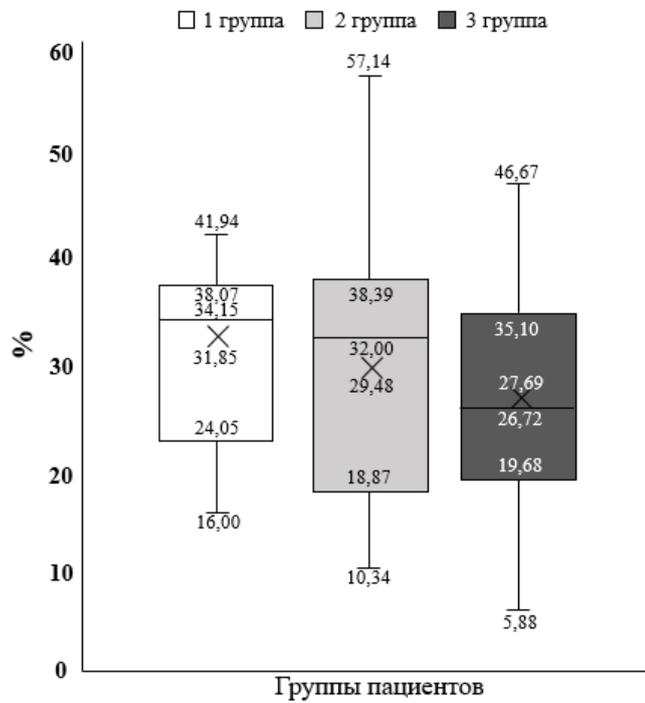


Рисунок 34 – Относительная площадь эпителиальной выстилки концевых отделов простатических желез в группах

Определение относительной площади соединительной ткани, окружающей концевые отделы желез, выявила значимое увеличение доли соединительной ткани во 2-й (избыточная масса тела) группе на 25 % ( $p = 0,049$ ) и тенденцию к увеличению ее площади в 3-й (ожирение 1-й степени) группе на 16 % ( $p > 0,05$ ) по сравнению с показателями 1-й (нормальная масса тела) группы (Рисунок 35).

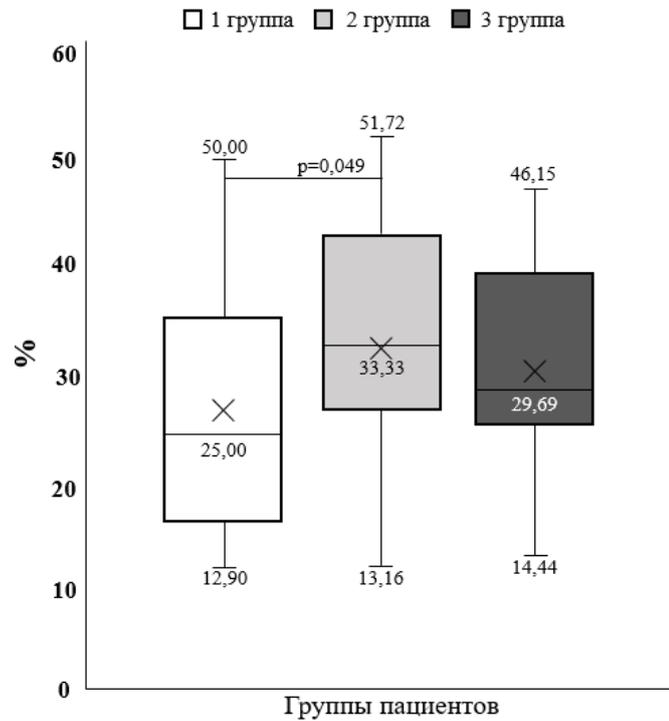


Рисунок 35 – Относительная площадь соединительной ткани, окружающей концевые отделы желез простаты в группах

Корреляционный анализ между показателями в железисто-мышечном компоненте простаты при использовании ИГХ выявления CD34+ структур во всех исследуемых группах пациентов выявил обратную корреляционную зависимость между показателями относительной площади просвета и площади эпителиальной выстилки простатических желез. При этом коэффициенты корреляционной зависимости составили  $-0,530$ ,  $-0,698$  и  $-0,075$  в 1-й (нормальная масса тела), 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) группах, соответственно. Цифровые значения коэффициентов корреляции отражают

сильную отрицательную связь между указанными структурами в 3-й (ожирение 1-й степени) группе, а в 1-й (нормальная масса тела) и во 2-й (избыточная масса тела) связь средней силы. Диаграммы рассеивания также указывают на отрицательный характер корреляционной связи между учитываемыми признаками во всех 3 группах (Рисунок 36 А, Б, В).

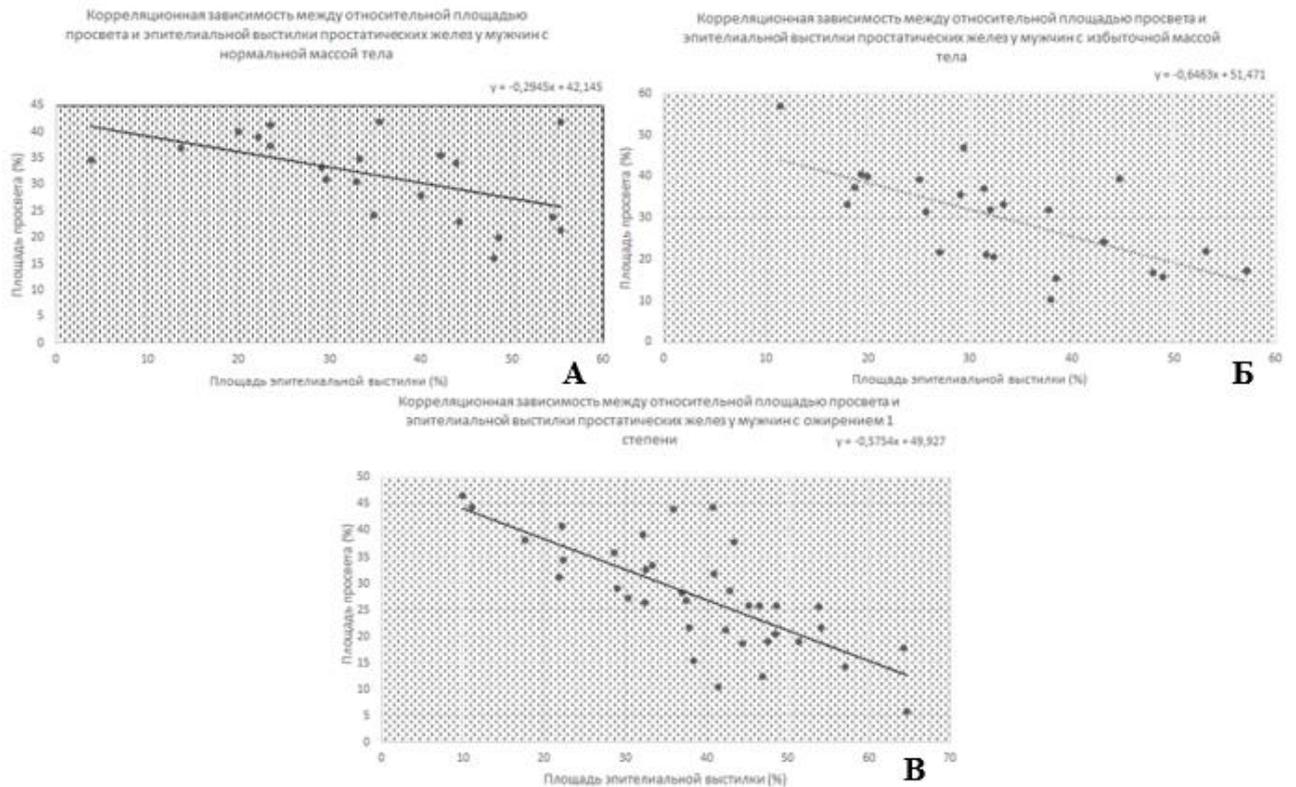


Рисунок 36 – Диаграммы рассеивания, отражающие корреляционную зависимость между показателями относительной площади просвета и площади эпителиальной выстилки простатических желез в 1-й группе (А), во 2-й группе (Б) и в 3-й группе (В), определенной при выявлении CD34+ структур предстательной железы

В фиброзно-мышечном компоненте простаты корреляционный анализ также выявил однонаправленную корреляционную отрицательную связь между относительной площадью сосудов МЦР и площадью соединительной ткани. При этом коэффициенты корреляции в 1-й (нормальная масса тела) группе составил  $-0,4587$ , во 2-й (избыточная масса тела) группе  $-0,24926$ , а в 3-й (ожирение

1-й степени)  $-0,71947$ . Цифровые значения высчитанных коэффициентов корреляционной зависимости отражают сильную отрицательную связь между площадями указанных структур.

Диаграммы рассеивания, определяющих характер корреляционной зависимости между показателями относительной площади сосудов МЦР и площадью соединительной ткани указывают на отрицательный характер корреляционной связи между учитываемыми признаками во всех обследованных группах (Рисунок 37 А, Б, В).

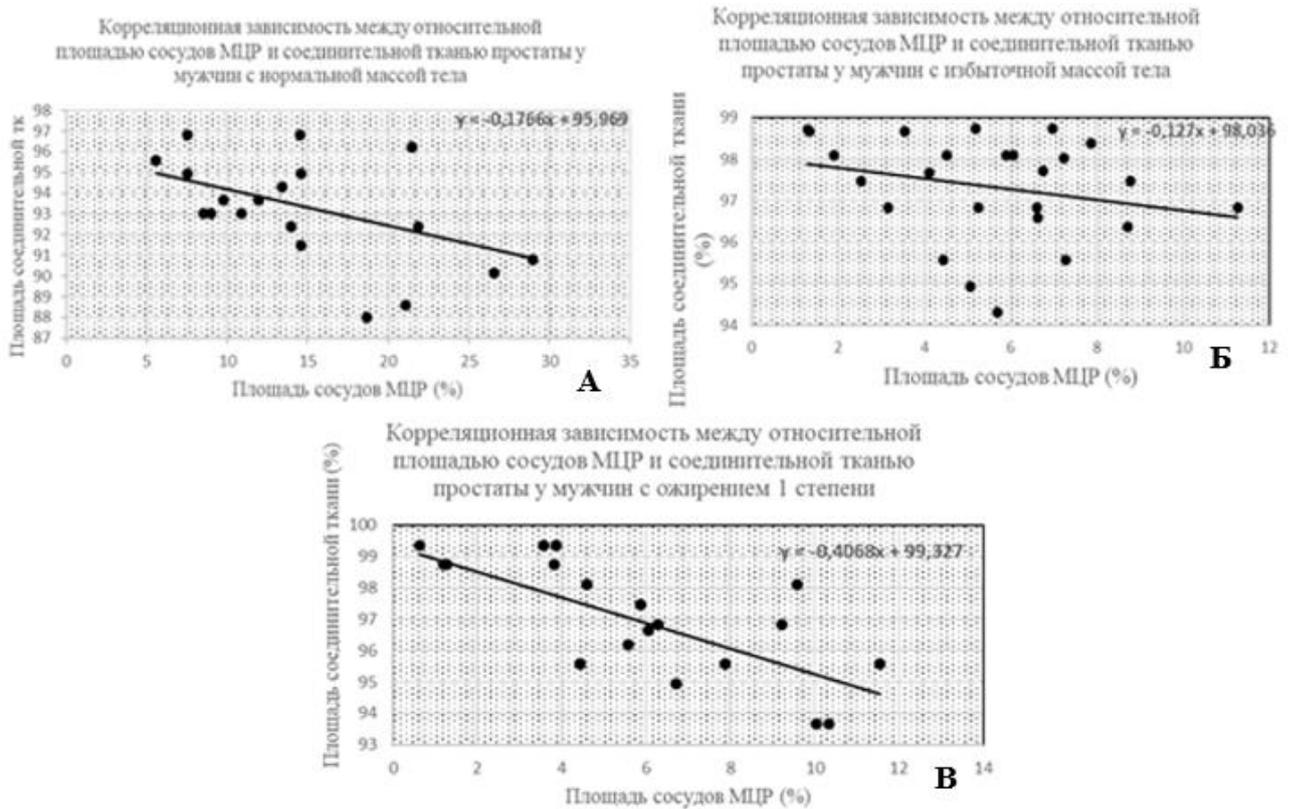


Рисунок 37. Диаграммы рассеивания, отражающие корреляционную зависимость между показателями относительной площади сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) и площадью соединительной ткани в 1-й (нормальная масса тела) группе (А), во 2-й (избыточная масса тела) группе (Б) и в 3-й (ожирение 1-й степени) группе (В), выявленную при определении CD34+ структур в простате

Таким образом, выявление микрососудистого русла простаты с использованием CD31+ и CD34+ для окрашивания эндотелия в сосудах МЦР показывает идентичные результаты и позволяет оценить закономерности расположения, плотность и диаметры микрососудов в структурных компонентах простаты.

У пациентов с ДГПЖ при увеличении массы тела происходит значимое уменьшение площади сосудов МЦР и в фиброзно-мышечном компоненте, и в железисто-мышечном комплексе предстательной железы, что сопровождается достоверным увеличением доли соединительной ткани, в указанных структурно-функциональных комплексах (модулях) простаты. Статистически значимого изменения площади концевых отделов желез, включающих в себя просветы и эпителиальную выстилку желез, между группами не выявлено.

### **3.5 Сравнительная оценка структурных изменений простаты в условиях выполнения биполярной плазменной и тулиево-волоконной лазерной энуклеации простаты. Влияние тулиевого волоконного лазерного излучения и биполярного плазменного воздействия на ткани предстательной железы**

Исследование морфологических изменений простаты показало, что ширина линии коагуляционного некроза по краю удаленного фрагмента предстательной железы при действии плазмы составила  $(4,571 \pm 0,153)$  мкм, что значительно больше показателя при действии TFL (Рисунок 38), где ширина некроза составила  $(2,034 \pm 0,151)$  мкм.

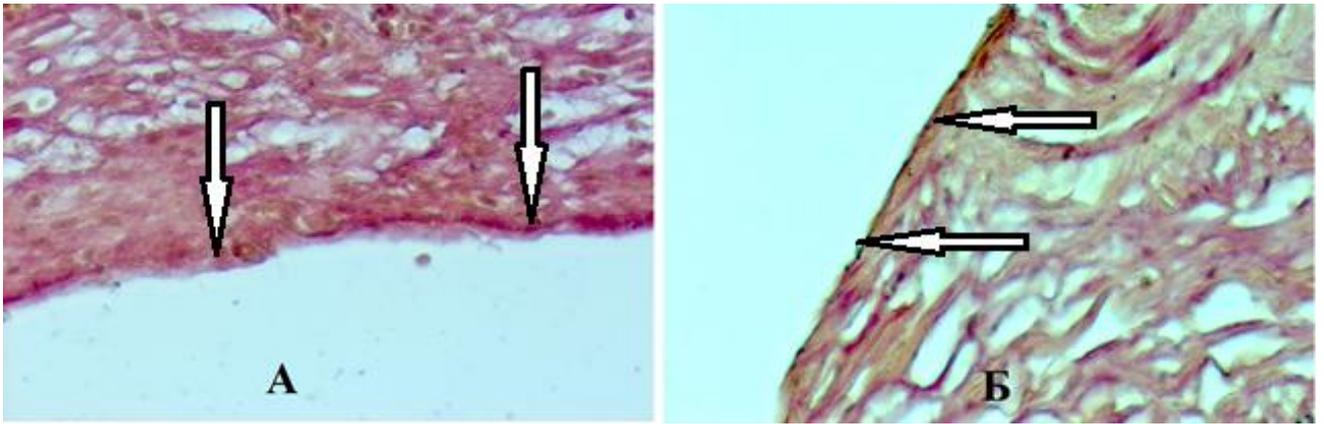


Рисунок 38 – Ширина коагуляционного некроза по краю предстательной железы со стороны плазменного (А) и лазерного воздействий (Б) при проведении энуклеации простаты. Стрелки по линии коагуляционного некроза. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$

При анализе рельефа линии рассечения по краю воздействия выявлено, что при воздействии лазера (Рисунок 39) наблюдается меньшее разволокнение структур и линия рассечения имеет менее рельефный и разорванный вид по сравнению с картиной при плазменном воздействии (Рисунок 40). Это наблюдается, как при поперечном (Рисунок 40 А, Б), так и при продольном рассечении гладкой мышечной ткани (Рисунок 40, В), и в концевых отделах желез (Рисунок 40, Г).

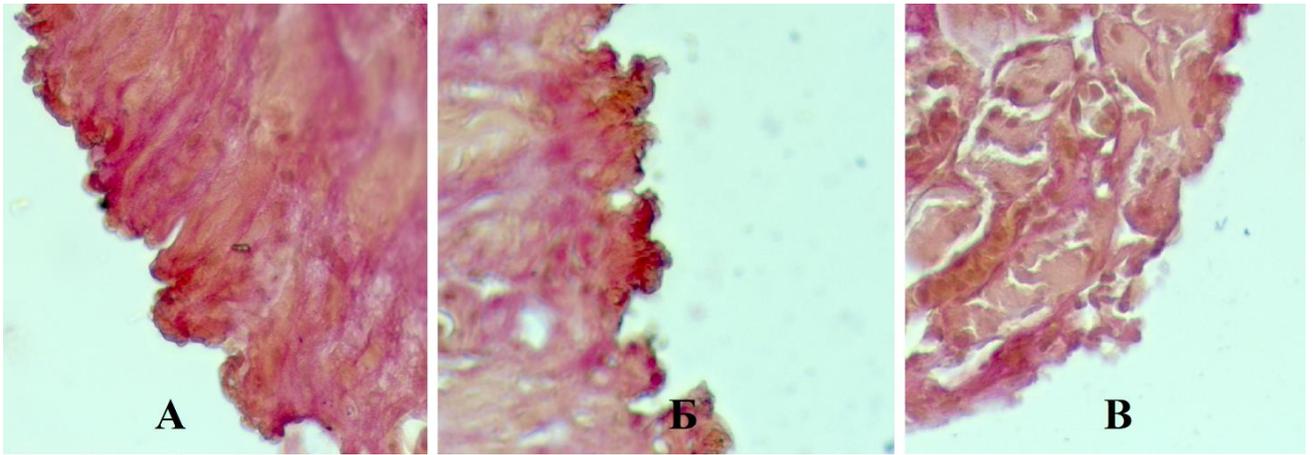
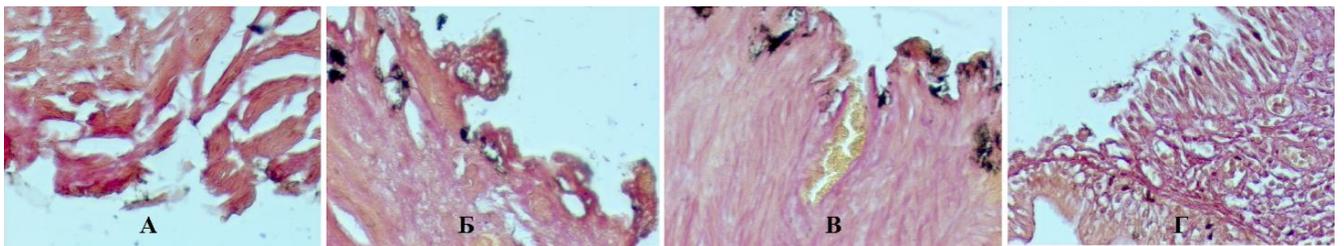


Рисунок 39 – Меньшее разволокнение гладкой мышечной и соединительной тканей предстательной железы по линии воздействия тулиевого волоконного лазера (TFL), представленный поперечно (А, Б) и продольно рассеченной (В) гладкой мышечной тканью. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел. × 400



Примечание: видимые черные образования по краю структур предстательной железы – это частицы туши, которая наносилась со стороны плазменного воздействия на фрагмент простаты, взятый для исследования.

Рисунок 40 – Разорванный край по линии биполярного плазменного воздействия, представленный поперечно (А, Б) и продольно рассеченными (В) гладкими миоцитами, а также эпителиальной выстилкой концевых отделов желез (Г) простаты. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел. × 400

При сравнении электронограмм фрагментов предстательной железы, полученных интраоперационно, выявлены более грубые повреждения тканевых и клеточных структур под воздействием биполярной плазмы, чем после тулиевого волоконного излучения. При плазменном воздействии выявлялись крупные очаги

деструкции цитоплазмы гладких миоцитов. Наблюдаемая поверхность разрушений была обширной, охватывая площадь от одной трети до тотального повреждения всей цитоплазмы, что сопровождалось разрушением ядер гладкомышечных клеток (Рисунки 41 и 42), межклеточного матрикса в фибромышечном компоненте предстательной железы. Эти масштабные разрушения зачастую не позволяли идентифицировать клетку. Нередкой находкой было выявление нарушений цитоскелета гладких миоцитов в виде неравномерного уплотнения, разрежения и фрагментации участков цитоплазмы (Рисунки 43 и 44). Часто в межклеточном матриксе выявлялись фрагменты поврежденных миоцитов (Рисунок 45).

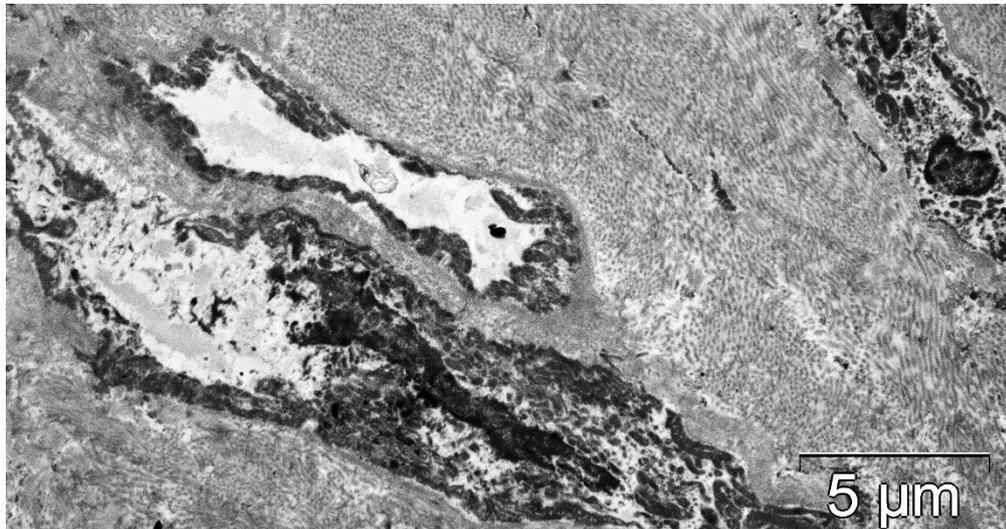


Рисунок 41 – Большие очаги деструкции внутри гладких миоцитов фибромышечного компонента предстательной железы при биполярном плазменном воздействии. Электроннограмма; увел.  $\times 3\ 000$

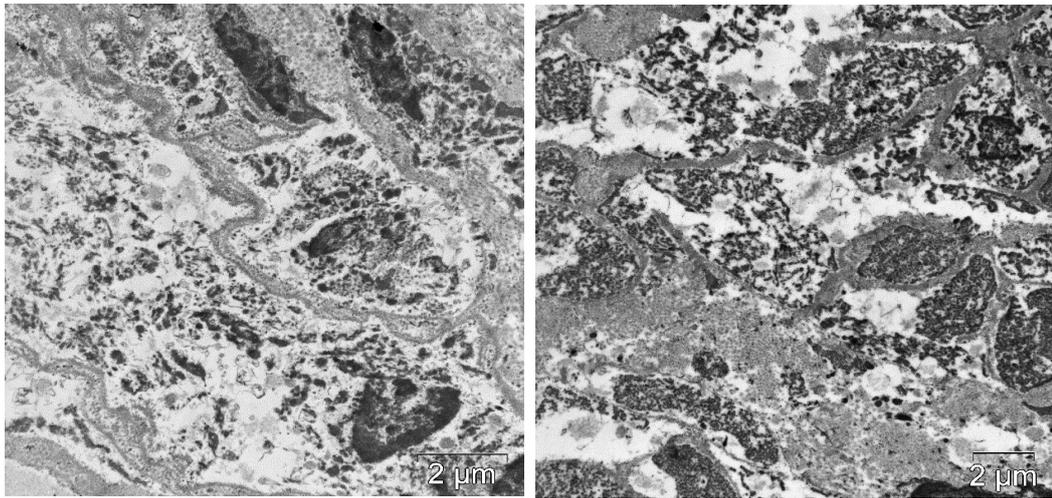


Рисунок 42 – Обширные очаги деструкции в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы при биполярном плазменном воздействии.

Электроннограмма; увел.  $\times 7\,500$

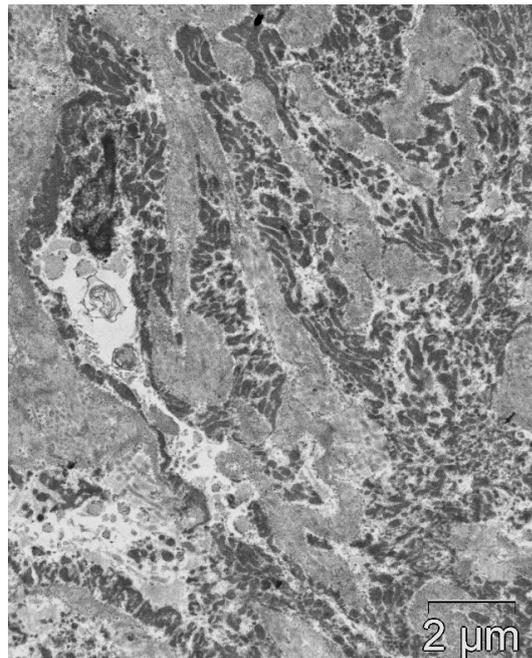


Рисунок 43 – Нарушение цитоскелета гладких миоцитов в виде неравномерного уплотнения, разрежения и фрагментации участков цитоплазмы при биполярном плазменном воздействии. Электроннограмма; увел.  $\times 3\,000$

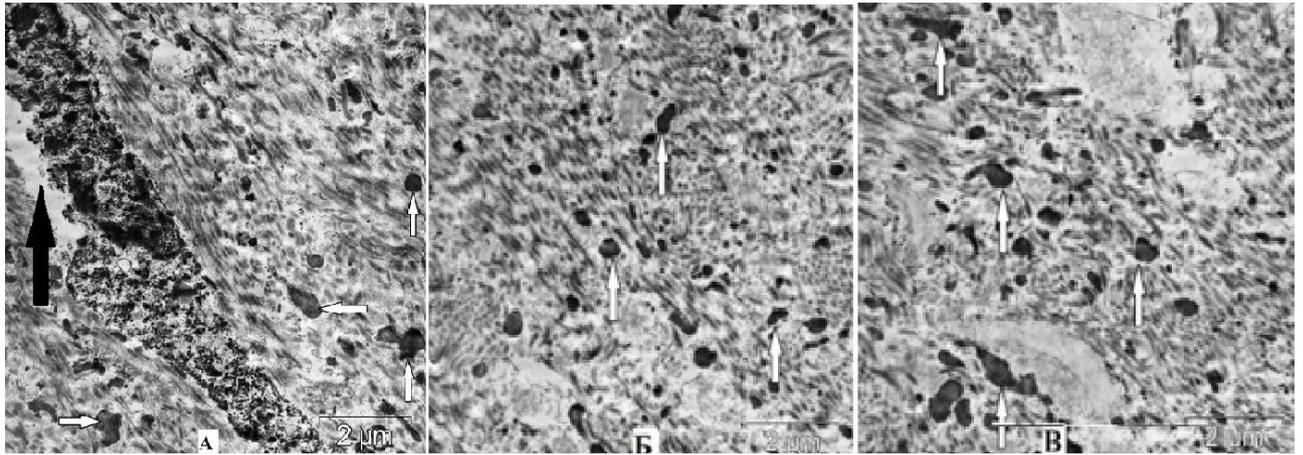


Рисунок 44 – Нарушение структуры гладкого миоцита (А) (черная стрелка) при биполярном плазменном воздействии. Локальные уплотнения участков цитоплазмы гладких миоцитов (белые стрелки) (А, Б, В). Электроннограмма; увел.  $\times 7\ 500$

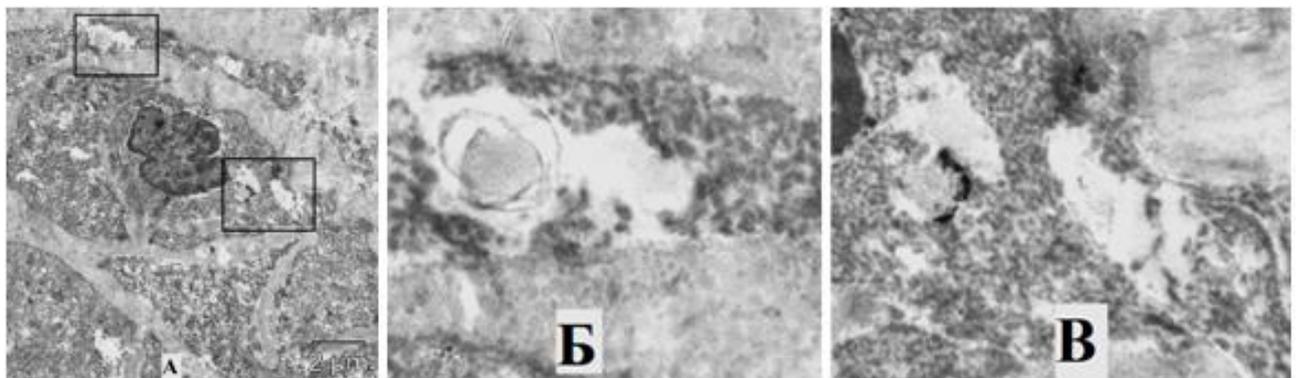


Рисунок 45 – Очаги деструкции гладких миоцитов фиброзно-мышечного компонента предстательной железы при биполярном плазменном воздействии. Фрагментация цитоскелета гладких миоцитов (А, Б, В). Электроннограмма; увел.  $\times 7\ 500$

На полученных при выполнении ThuFLEP электронограммах отмечались участки деструкции гладких миоцитов с фрагментацией цитоплазмы, которые имели ограниченный и локальный вид. Большинство полей зрения со стороны

лазерного воздействия демонстрировали неповрежденные фибробласты и гладкие миоциты (Рисунок 46).



Рисунок 46 – Неповрежденные фибробласт (А) и гладкий миоцит (Б) в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы рядом с зоной воздействия тулиевого волоконного лазера. Электроннограмма; увел.  $\times 3\ 000$

Участки повреждения волокнистого компонента межклеточного матрикса проявлялись в локальной дезорганизации коллагеновых волокон и ограниченных участках их разрыва (Рисунок 47).

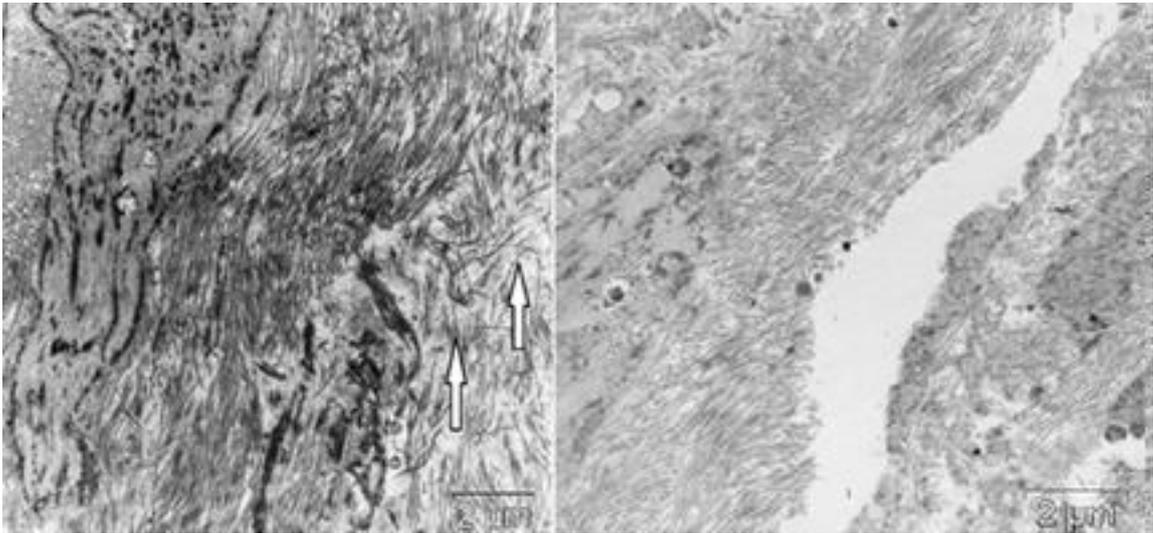


Рисунок 47 – Дезорганизация (стрелки) и участок разрыва коллагеновых волокон в строме фиброзно-мышечного компонента предстательной железы при воздействии тулиевого волоконного лазера (TFL). Электроннограмма; увел.  $\times 7\ 500$

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют сравнить два вида эндоскопического хирургического лечения ДГПЖ, которые, с клинической точки зрения, признаны равнозначными. В настоящее время все исследования результатов этих методов лечения проводятся с учетом лишь их клинической эффективности без учета тканевых и ультраструктурных изменений. В то время, как выявленные морфологические изменения в простате, возникшие под действием биполярной плазменной энергии, носят более выраженный повреждающий характер в сравнении с изменениями под влиянием тулиевого волоконного лазерного воздействия.

### 3.6 Выраженность симптомов нижних мочевых путей у пациентов с разной массой тела и их корреляция с морфологическими изменениями простаты

#### 3.6.1 Выраженность клинической симптоматики и уровень качества жизни

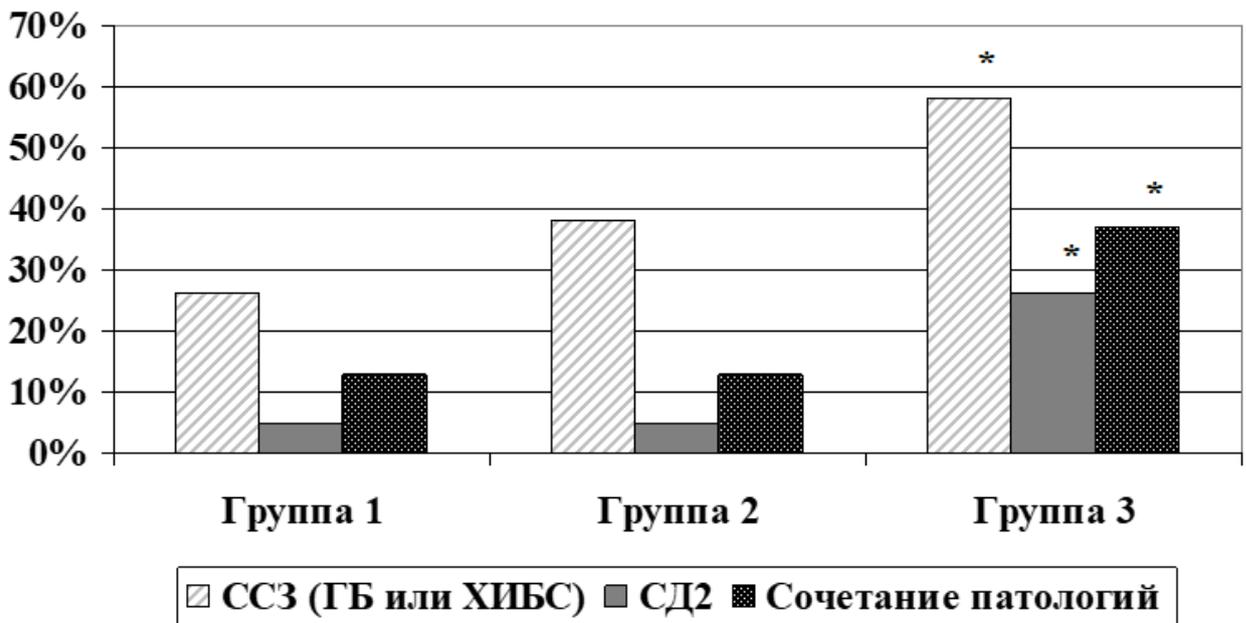
Как было описано выше, 131 человек, включенные в исследование разделены на 3 группы. Большая часть пациентов (72,5 %), были пожилого возраста по классификации ВОЗ (60–74 года). В 1 группу были включены 38 пациентов (29 % от всех пациентов). Средний возраст мужчин данной группы составил 68,39 лет, а ИМТ в среднем был равен 23,15. Средний объем предстательной железы пациентов 1-й группы составил 79,5 см<sup>3</sup> по данным проведенного ТРУЗИ. Во 2-ю группу вошло 55 человек (42 % от всех пациентов) со средним возрастом 65,35 лет, средним ИМТ 27,65 и средним объемом простаты 93,65 см<sup>3</sup>. 38 человек (29 % от всех пациентов) составили 3-ю группу со средним возрастом 65,08 лет, у которых средний ИМТ составил 31,65, а объем предстательной железы составил 79,63 см<sup>3</sup> (Таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика групп. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	n	%	n	%	n	%
		38	29	55	42	38
Возраст (лет)	68,39 ± 8,46		65,35 ± 6,31		65,08 ± 5,63	
ИМТ	23,15 ± 1,4		27,65 ± 1,45		31,65 ± 1,31	
Объем простаты (см <sup>3</sup> )	79,5 ± 40,3		93,65 ± 41,16		79,63 ± 27,26	

Достоверных различий и корреляций в показателях возраста, объема предстательной железы с ИМТ при сравнении групп выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При сборе анамнестических данных и обработке медицинской документации среди пациентов были выявлены и определены различные сопутствующие патологии. Среди выявленных патологий были выделены 2 основные группы, которые, как известно, оказывают отягощающее влияние на различные заболевания, в том числе и на течение ДГПЖ. Данные заболевания, посредством усиления выраженности симптоматики нижних мочевыводящих путей, способны ухудшать клинические проявления ДГПЖ. К этим двум группам были отнесены заболевания сердечно-сосудистой системы [46] и СД2 [67]. В группе пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией преимущественно выделялись гипертоническая болезнь (ГБ) и хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС). Среди пациентов была отмечена тенденция к увеличению встречаемости сопутствующей патологии с ростом ИМТ. В 1-й (нормальная масса тела) группе доля пациентов с наличием ГБ или ХИБС составила 26,32 %, а доля пациентов с СД2 – 5,26 %. В 1-й (нормальная масса тела) группе 13,16 % (от всей группы) человек имели сочетание этих заболеваний. У пациентов во 2-й (избыточная масса тела) частота сопутствующей патологии была выше, чем у 1-й (нормальная масса тела) группы и составила 38,18 % заболеваний сердечно-сосудистой системы и 5,45 % пациентов имели СД2, причем сочетания заболеваний (ГБ с ХИБС, ГБ с СД2, ХИБС с СД2) зафиксировано у 12,73 % пациентов. В 3-й (ожирение 1-й степени) группе, сердечно-сосудистая патология выявлена у 57,89 % пациентов, а СД2 у 26,32 %. Сочетание этих заболеваний наблюдалось у 36,84 % пациентов. Пациенты 3-й (ожирение 1-й степени) группы имели сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы ( $p < 0,05$ ) и СД2 ( $p < 0,05$ ), а также их сочетание ( $p < 0,05$ ), достоверно чаще 1-й (нормальная масса тела) и 2-й (избыточная масса тела) групп (Рисунок 48).



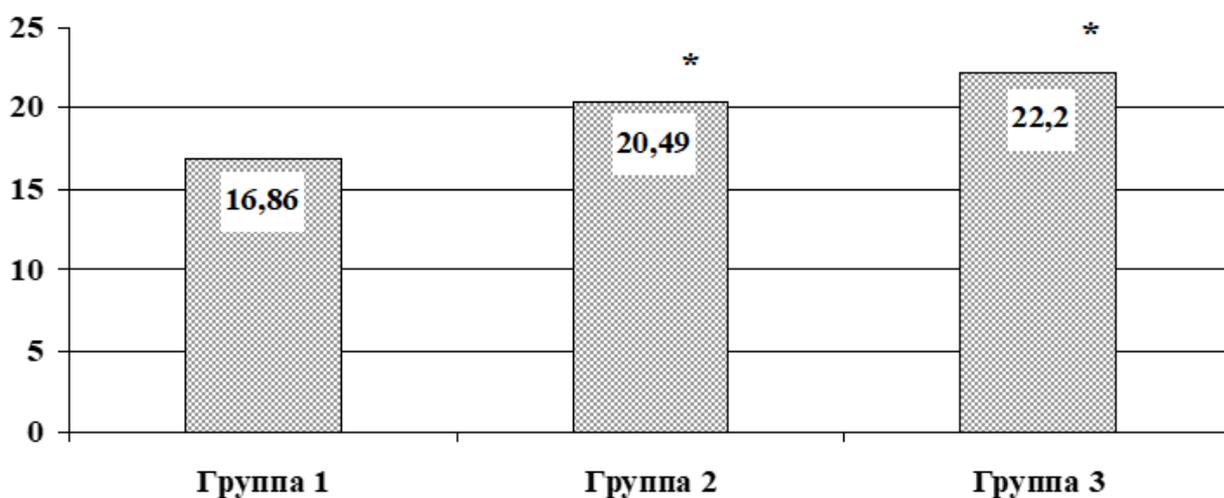
Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с 1-й (нормальная масса тела) и со 2-й (избыточная масса тела) группами.

Рисунок 48 – Долевое распределение основной сопутствующей патологии среди пациентов 3 групп

Аналогично с общей группой, большинство пациентов (74,2 %), составивших группу гистологического исследования ( $n = 31$ ), также были пожилого возраста по классификации ВОЗ (60–74 года). Сопутствующая патология среди этих пациентов встречалась также часто. Средний возраст мужчин 1-й (нормальная масса тела) группы составил ( $65,7 \pm 3,4$ ) года, а из сопутствующей патологии у 33,3 % мужчин имелась ГБ. Мужчины 2-й (избыточная масса тела) группы в среднем старше на 2 года пациентов 1-й (нормальная масса тела) группы, со средним возрастом в ( $67,7 \pm 2,25$ ) года. ГБ в данной группе встречалась у 46,6 % пациентов. Кроме того, у 20 % пациентов имелась ХИБС. Таким образом, в этой группе патология сердечно-сосудистой системы составляет более 60 %. Средний возраст мужчин 3-й (ожирение 1-й степени) группы меньше, чем у пациентов 1-й (нормальная масса тела) группы на 2 года, а в сравнении с мужчинами 2-й (избыточная масса тела) группы меньше на 4 года и составляет ( $63,7 \pm 1,03$ ) года.

При этом, 90 % пациентам этой группы поставлен диагноз заболеваний сердечно-сосудистой системы (у 80 % – ГБ, а у 10 % – ХИБС) и СД2 (40 %).

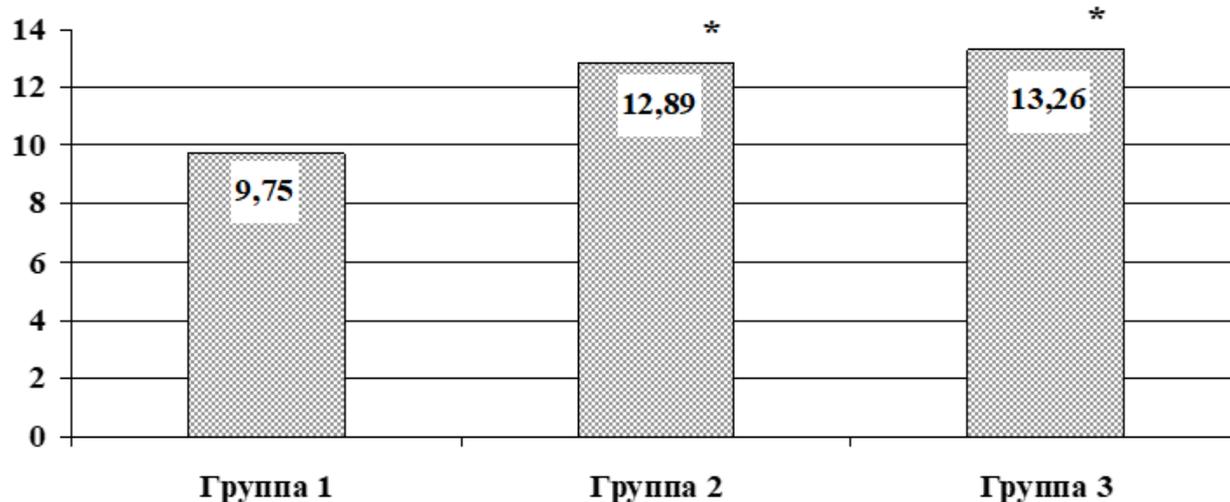
Пациенты каждой группы были проанкетированы при помощи опросников IPSS и QoL. Всего было опрошено 100 пациентов, у которых было сохранено самостоятельное мочеиспускание (31 пациенту по поводу острой или хронической задержки мочеиспускания была выполнена троакарная цистостомия для деривации мочи). По результатам анкетирования пациентов было выявлено, что количество баллов IPSS значительно отличалось при межгрупповом сравнении по ИМТ ( $p = 0,001$ ). Среди пациентов с нормальной массой тела (1-я группа) наблюдалась менее выраженная симптоматика, составившая в среднем 16,86 балла, что соответствовало умеренной выраженности нарушений мочеиспускания, по сравнению с избыточной (2-я группа) – 20,49 ( $p = 0,016$ ) и ожирением 1-й степени (3-я группа) – 22,2 ( $p = 0,002$ ) по общему баллу IPSS, что соответствовало тяжелой выраженности симптоматики в этих группах (Рисунок 49).



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с 1-й (нормальная масса тела) группой.

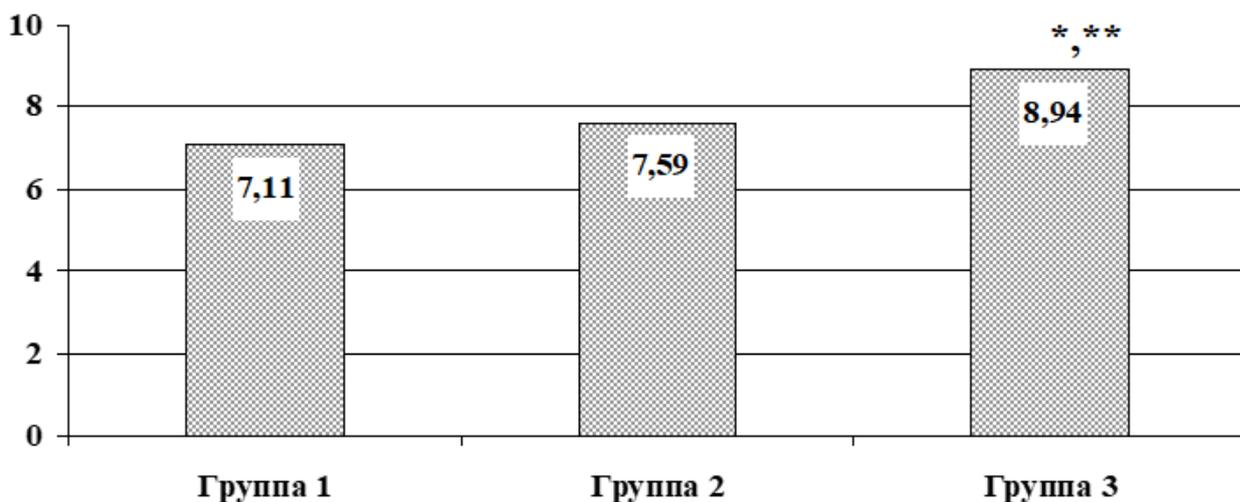
Рисунок 49 – Выраженность симптоматики нижних мочевых путей у пациентов в группах по данным анкетирования IPSS (общий балл IPSS)

При разделении симптомов на 2 основные группы – ирритативные и обструктивные, так же были обнаружены определенные достоверные межгрупповые различия в 3 независимых группах. Так, пациенты 1-й (нормальная масса тела) группы отмечали менее выраженные симптомы накопления и опорожнения (средний балл обструктивной симптоматики составил 9,75; ирритативной 7,11 баллов) по сравнению с 3-й (ожирение 1-й степени) группой (в среднем 13,26 баллов;  $p = 0,001$  для обструктивной и 8,94 балла;  $p = 0,022$  для ирритативной симптоматики). Пациенты 2-й (избыточная масса тела) группы также имели более выраженную обструктивную симптоматику, со средним баллом 12,89 ( $p < 0,001$ ), но ирритативный компонент симптоматики достоверно различий не имел ( $p = 0,389$ ), со средним баллом равным 7,59. При сравнении 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) групп было выявлено различие между показателем ирритативной симптоматики ( $p = 0,041$ ), а балл симптомов опорожнения ( $p = 0,659$ ) и общий балл IPSS ( $p = 0,231$ ) достоверно не различались (Рисунки 50 и 51).



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с 1-й (нормальная масса тела) группой.

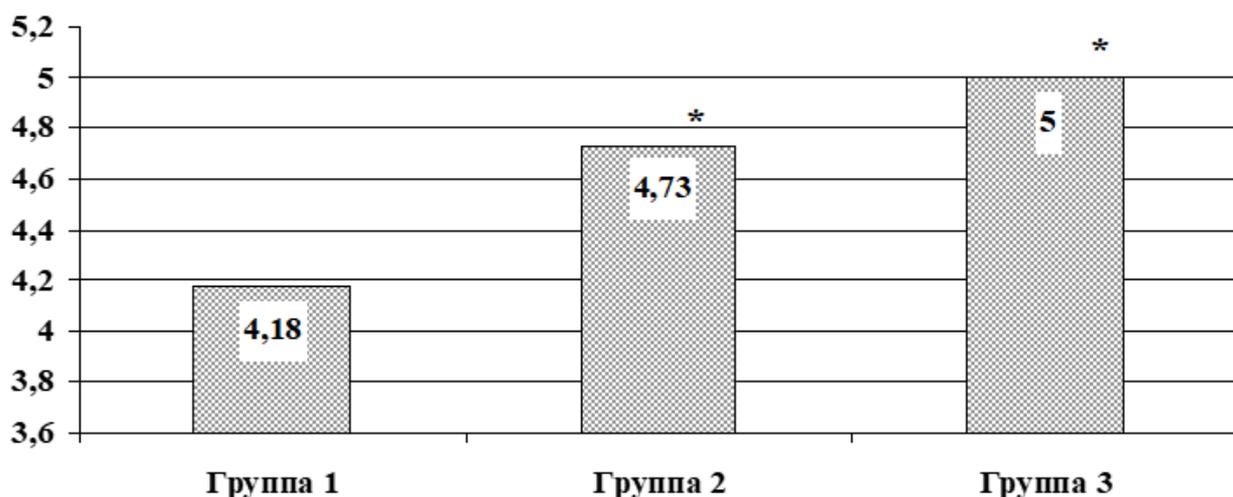
Рисунок 50 – Выраженность обструктивной симптоматики нижних мочевых путей в группах по данным анкетирования IPSS



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с 1-й (нормальная масса тела) группой. \*\* – статистически значимые различия в сравнении со 2-й (избыточная масса тела) группой.

Рисунок 51 – Выраженность ирритативной симптоматики нижних мочевых путей в группах по данным анкетирования IPSS

Уровень качества жизни, оцениваемый по шкале QoL, достоверно отличался при межгрупповом сравнении в 3 группах ( $p = 0,001$ ). В 1-й (нормальная масса тела) группе балл качества жизни был достоверно ниже, чем во 2-й (избыточная масса тела) ( $p = 0,016$ ) и 3-й (ожирение 1-й степени) ( $p = 0,002$ ) группах, и составил в среднем 4,18. Балл шкалы качества жизни у пациентов 2-й (избыточная масса тела) группы был значимо выше и составил в среднем 4,73 балла, а у 3-й (ожирение 1-й степени) группы 5 баллов, что говорит об ухудшении показателя качества жизни у пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени, более выраженной симптоматикой в этих группах. Средний балл качества жизни пациентов 3-й группы был больше, чем во 2-й, однако, различие не было статистически достоверным ( $p = 0,151$ ) (Рисунок 52) (Приложение В).



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с 1-й (нормальная масса тела) группой.

Рисунок 52 – Качество жизни пациентов в группах по данным шкалы Качества жизни (QoL)

### 3.6.2 Взаимосвязь клинической симптоматики и морфологических изменений в простате

Полученные данные световой морфометрии у лиц с разными показателями ИМТ имели достоверные различия. У мужчин на фоне увеличения ИМТ наблюдались более выраженные фиброзные перестройки в виде увеличения доли соединительной ткани и, кроме того, обеднение микрососудистого русла в различных комплексах простаты. При этом, анкетирование показало более выраженную клиническую симптоматику у этих мужчин. Таким образом, наблюдается клинико-морфологическая параллель выраженности клинической симптоматики и более выраженных структурных изменений, характерных для фиброза и ишемии органа.

При проведении корреляционного анализа между полученными результатами световой морфометрии и данными анкетирования с использованием валидированной шкалы IPSS выявлены определенные взаимосвязи.

Показатель общего балла обструктивных симптомов имел среднюю прямую корреляционную связь с показателями относительной площади соединительнотканного компонента, где коэффициент корреляции составил 0,58 при  $p < 0,01$ , и сильную прямую корреляционную зависимость с показателем относительной площади соединительнотканного компонента (0,788,  $p < 0,05$ ).

Была выявлена обратная сильная корреляционная связь с вопросами кластера обструктивной симптоматики. Выявлена сильная обратная корреляционная связь с вопросом «Как часто в течении последнего месяца у Вас была слабая струя мочи?» с показателями плотности МЦР (-0,709,  $p < 0,05$ ). Так же, имеется средняя обратная корреляционная связь с показателями ответов на вопрос «Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?» с показателем доли интерстициальных пространств (-0,677,  $p < 0,05$ ) и сильная обратная корреляционная связь с совокупным показателем морфометрии МЦР и интерстициальных пространств (-0,705,  $p < 0,05$ ), и выявлена сильная прямая корреляционная связь с площадью соединительной ткани в срезах с определением CD31+ микрососудов (0,788,  $p < 0,05$ ).

Среди ирритативных симптомов выявлена прямая средней силы корреляционная связь с площадью соединительно-тканного компонента, с показателями ответа на вопрос «Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?», при этом коэффициент корреляции Пирсона составил 0,507 ( $p < 0,05$ ). Корреляционных взаимосвязей тканевых перестроек с индексом качества жизни выявлено не было.

Таким образом, выявлено, что в группе с нормальным ИМТ в среднем выявлена умеренная выраженность симптоматики, а с увеличением массы тела наблюдалось достоверное увеличение выраженности симптоматики нижних мочевых путей до тяжелой во 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) группах, по сравнению с 1-й (нормальная масса тела) группой. Аналогично, было выявлено, что при СНМП в группах с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени достоверно ухудшается качество жизни мужчин.

Кроме того, выявленные клинико-морфологические параллели подтверждаются наличием корреляционных связей между рядом симптомов нижних мочевых путей и результатами морфометрии фрагментов предстательной железы. В результате корреляционного анализа вычленяется взаимосвязь между усилением СНМП, преимущественно обструктивного характера, и увеличением доли соединительнотканного компонента, а также уменьшения доли сосудистого компонента предстательной железы.

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что при росте гиперплазированных узлов транзиторной зоны анатомия предстательной железы изменяется. Другие зоны: центральная, периферическая и передняя фибро-мышечная, которые образуют хирургическую капсулу, оттесняются к периферии, при этом, наблюдается сдавливание и уплощение этих тканей предстательной железы [150].

В результате проведенной морфометрии фрагментов хирургической капсулы предстательной железы, окрашенных по Ван Гизону, выявлены перестройки тканей, характерных для склеротических, ишемических изменений в органе. Увеличение доли соединительной ткани с ростом ИМТ указывает на обеднение функционально активной гладкой мышечной ткани, замещение ее фиброзом. Увеличение доли соединительной ткани с одновременным уменьшением гладких мышечных клеток наблюдается и в транзиторной зоне простаты при ДГПЖ [156], следовательно данный процесс имеет системный для органа характер, который затрагивает все зоны предстательной железы. Подобные морфологические стромальные перестройки при ДГПЖ у пациентов с увеличенной массой тела, характеризуют ишемию органа и его склероз, на что указывают ряд исследователей [63]. Одним из механизмов индукции усиления пролиферации и гиперплазии стромы является ишемия тканей, при которой повышается активность фермента 5-альфа редуктазы, что приводит к увеличению количества активных метаболитов тестостерона [162].

В литературе последних лет активно обсуждаются процессы эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) 2 типа, который играет важную роль в фиброзных перестройках в органах [101]. Данный тип ЭМП опосредован рядом процессов, связанных с регенерацией, при которой обычно генерируются фибробласты для реконструкции тканей после травмы или воспалительного повреждения. В условиях фиброза органов ЭМП 2-го типа может сохранять реагирование на продолжающееся воспаление, что в конечном итоге приводит к разрушению органа. Фиброз тканей по сути является неослабевающей формой

заживления ран из-за постоянного воспаления [101]. Таким образом, ЭМП является одним из компонентов, объясняющих фиброзирование тканей простаты при росте ИМТ, поскольку ожирение непосредственно является одной из причин, обуславливающих системное воспаление. Следовательно, длительная персистенция условий для поддержания ЭМП способна привести к диффузному фиброзу.

Для ИГХ-исследования микрососудистого русла с последующей световой микроскопией фрагментов простаты проводили выявление CD31, который известен как PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 – молекула адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток), являющийся гликозилированным трансмембранным гомофильным белком адгезии [8], который в значительном количестве экспрессируется в эндотелиоцитах и необходим для миграции лейкоцитов, а также играет ключевую роль в удалении старых нейтрофилов, и эндотелиального фактора CD34 (трансмембранный фосфогликопротеин, молекула межклеточной адгезии), который экспрессируется в клетках многих тканей, например пуповины, костного мозга, мезенхимальных стволовых, предшественниках эндотелиальных клеток, клетках лимфатических сосудов и в самих эндотелиальных клетках [13; 14]. Однако, выбор CD34 для выявления сосудов МЦР обусловлен тем, что в тканях человека экспрессия CD34 определяется только в эндотелии капилляров [19]. В современной научной литературе имеется множество публикаций с рекомендациями применять антитела к CD34 для обнаружения эндотелиальных клеток, оценки васкуляризации и ангиогенеза путем выявления плотности сосудов МЦР в том или ином органе [43; 72; 135; 139], в том числе МЦР простаты [45], однако количество исследований ограничено.

Морфометрия фрагментов предстательной железы подвергшихся ИГХ-исследованию с определением CD31 и CD34 положительных микрососудов показала обеднение сосудистого русла тканей. Это достоверно наблюдается с ростом массы тела, что говорит о влиянии ожирения на кровоснабжение предстательной железы. Известно, что ожирение является одним из

распространенных факторов риска многих заболеваний, поскольку жировая ткань является гормонально активной, обуславливает хроническую ишемию органов, а также, являясь компонентом метаболического синдрома, обуславливает системное воспаление [96; 132]. Более того, при ожирении частым являются нарушения липидного обмена, в первую очередь гипер- и дислипидемия, которые приводят к атеросклеротическому поражению сосудов [38]. Это приводит к хронической ишемии органов малого таза и, в частности, предстательной железы, что характеризуется диффузным фиброзом, уменьшением плотности МЦР и экспрессии рецепторов к андрогенам и, как следствие, к снижению фармакологического ответа [100], это потенциально увеличивает количество пациентов, которым требуется оперативное лечение.

При морфометрии железистого отдела простаты выявлены многослойные, многоэтажные микрососудистые сети, окутывающие концевые отделы желез. При этом при увеличении массы тела чаще встречались участки бессосудистых зон, а микрососуды вокруг концевых отделов желез при избыточной массе тела и ожирении 1-й степени приобретали вид одноэтажных сплетений. Обеднение микрососудистого русла простаты наблюдается в процессе возрастной инволюции органа, когда гемомикроциркуляторное русло видоизменяется и строение железисто-микрососудистых комплексов напоминает таковое у детей, то есть становится однослойным, обедненным. Эти преобразования многослойных периацинарных капиллярно-посткапиллярных сетей в однослойные в пожилом и старческом возрастах соответствуют периодам редукции многослойной конструкции периацинарной мышечной ткани [32].

Еще одним важным элементом, который может объяснять фиброзирование простаты является процесс эндотелиально-мезенхимального перехода (ЭндМП) [177]. Этот процесс, также как и ЭМП, приводит к разрастанию соединительной ткани. При ЭндМП экспрессия эндотелиальных маркеров и функций теряется, а экспрессия мезенхимальных маркеров и функций приобретает. Кроме того, ЭндМП может приводить к расслоению и миграции мезенхимальных клеток, полученных из эндотелиальных клеток, в ниже подлежащую ткань [69].

Ключевым индуктором ЭндМП считается трансформирующий фактор роста  $\beta$  [15]. При ожирении наблюдается повышение уровня трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  как в плазме крови, так и в жировой ткани [74]. В связи с этим, при ожирении индукция ЭндМП может быть более выражена. Одной из ключевых молекул-маркеров ЭндМП эндотелиального профиля является CD31 [42]. В результате процесса ЭндМП наблюдается снижение CD31 положительных эндотелиоцитов. В связи с этим, полученные в исследовании результаты снижения плотности МЦР при выявлении CD31 положительных микрососудов может объясняться эндотелиально-мезенхимальным переходом, который активируется интенсивнее у лиц с избыточной жировой тканью.

Большая часть мужчин, включенных в исследование, была из группы пожилых пациентов, поэтому большой процент мужчин имел различную сопутствующую патологию. Основными выделенными нозологиями, которые встречались в группах, стали гипертоническая болезнь, хроническая ишемическая болезнь сердца и СД2. В исследовании количество пациентов с сопутствующей патологией увеличивалось с ростом ИМТ. А группе с ожирением 1-й степени процент пациентов с сопутствующей патологией был наибольший. Данные заболевания известны своим влиянием на кровоток, за счет атеросклеротического влияния на эндотелий сосудов, и, снижая перфузию, приводят к хронической ишемии органов [48; 68; 128]. Вклад этих заболеваний в формирование и выраженность СНМП также длительно изучается [88; 134; 137; 151]. Аналогично, изучается и влияние общих патогенетических факторов на морфологические клеточные перестройки тканей простаты, в частности, влияние хронической ишемии, оксидативного стресса [157]. Несмотря на возрастные показатели мужчин в данном исследовании, нельзя все выявленные перестройки в структуре простаты, в частности обеднение сосудистого русла, увеличение доли соединительной ткани, уменьшение гладкой мышечной ткани, объяснять только возрастными инволютивными процессами в предстательной железе. Высказывается мнение, что первичным патогенетическим фактором инициации патологического процесса в предстательной железе являются нарушения

системной гемодинамики. Вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз сосудов малого таза, гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция), гормональных нарушений и избыточной массы тела происходят регионарные гемодинамические нарушения [35], которые являются отягощающими факторами, вносящими свой вклад в структурные преобразования железистого и фиброзно-мышечного компонентов простаты.

По результатам проведенного анкетирования пациентов при помощи валидированных опросников (IPSS и QoL) выявлены достоверные различия между группами. Так, пациенты с нормальной массой тела достоверно отмечали СНМП умеренной выраженности, по сравнению с тяжелой выраженностью СНМП у пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени. Значимое ухудшение мочеиспускания и качества жизни при усилении СНМП у пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени, может объясняться рядом причин: наличием сопутствующей патологии, которая усугубляет симптомы нарушенного мочеиспускания [46; 137], различными нарушениями гемодинамики микроциркуляторного русла на фоне повышенной массы белой жировой ткани, включая атеросклеротическое поражение сосудистого русла, обуславливая ишемию органов малого таза: мочевого пузыря [35] и предстательной железы [157], паракринным влиянием на предстательную железу окружающей её белой жировой тканью [173].

В проведенном исследовании не было выявлено различий в объемах предстательных желез при разной массе тела, хотя среди имеющихся литературных источников имеются данные, говорящие о прямой корреляционной связи между ИМТ и объемом простаты [117; 168]. Несмотря на это, исследованиями подтверждается факт того, что объем предстательной железы не является основным фактором СНМП [157]. Экспериментально показано, что хроническая ишемия является важным фактором в определении формирования и выраженности СНМП. Это объясняется структурными изменениями в виде снижения количества гладкой мускулатуры простаты и мочевого пузыря [35], снижение ее эластичности, фиброза, что приводит к динамическим нарушениям

мочеиспускания, увеличению сопротивления мочевого пузыря и СНМП [157]. Все эти перестройки могут наблюдаться при увеличении массы тела, которая играет важную роль в формировании механизма хронической ишемии органов малого таза, что показано в проведенном исследовании. Кроме того, полученные в данной работе результаты морфометрии предстательной железы имеют корреляционные связи с клинической симптоматикой, а именно фибротические, склеротические перестройки структуры тканей простаты, обеднение микрососудистого русла коррелируют с выраженностью клинической симптоматики ДГПЖ, что может быть одной из дополнительных точек приложения при выборе терапии [142]. Этот факт указывает на важность комплексной оценки соматического состояния пациента при выборе тактики и вида терапии симптоматической ДГПЖ [151], а также хирургического лечения.

Большое количество высокотехнологичной лапароскопической, роботической, малоинвазивной и эндоскопической хирургии формирует множество вариантов лечения ДГПЖ. Наибольшее распространение имеют варианты эндоскопических вмешательств, поскольку обладают высоким профилем безопасности и эффективности [112]. Методики энуклеации позволяют эндоскопическим доступом радикально удалить гиперплазированные ткани простаты любых размеров, в отличие от «классической» резекции, вапоризации или инцизии [27; 85]. Несмотря на сходство биполярной плазменной энуклеации и тулиевой волоконной лазерной энуклеации клинически [141], используемые разные источники энергии для резекции и коагуляции тканей закладывают потенциальные различия непосредственно во время самой операции и в отдаленном периоде.

В проведенном исследовании при сравнении влияния разных источников энергии для двух гомологичных, в клиническом аспекте, методик выявлены некоторые различия. Безусловно, общий объем повреждений, вызванных интраоперационно плазменным и лазерным воздействиями, измеряется микронами, однако глубина проникновения и некроза способна влиять на репаративный процесс. В крупном ретроспективном анализе 274 808 случаев

различных оперативных вмешательств у 10 918 выявлена послеоперационная стриктура уретры (3,97 %) в течение 12 месяцев. Было показано, что при ТУРП (аналогичная энергия – плазменная – используется и при ТУЭП) частота стриктур уретры после операции выше (4,48 %) по сравнению с методами (HoLEP/ThuLEP) с использованием лазеров (3,85 %) [94]. Учитывая различия в энергиях, именно этот факт явился одним из ведущих в процессе регенерации резидуальных тканей простаты. Вероятнее, при аналогичном сравнении ТУЭП и ThuFLEP будут получены схожие результаты.

Полученные нами данные говорят о более грубых интраоперационных изменениях при проведении ТУЭП, что проявляет себя более глубоким проникновением в ткани энергии плазменного воздействия и выраженными повреждениями компонентов простаты. Это подтверждается данными как световой, так и электронной микроскопий.

Механизм плазменной вапоризации заключается в том, что при нагревании электрода петли происходит испарение, ионизация физиологического раствора и превращение его в плазму вокруг петли. Электроны сплава петли преобразовываются в высоко ионизированные частицы, которые разрывают межмолекулярные связи тканей простаты. Кроме того, плазменное воздействие вызывает вапоризирующий эффект, приводящий к обезвоживанию тканей простаты [24], что связано с выпариванием внутриклеточной и внеклеточной жидкости, а также денатурацией белков. В то же время, тулиевое волоконное лазерное воздействие оказывает меньшее повреждение хирургической капсулы простаты, поскольку физические свойства лазера позволяют обеспечить минимальное его проникновение в ткани. Механизм действия TFL основан на превращении электромагнитного излучения в тепловую энергию, при котором излучение поглощается хромофорами внутриклеточной и внеклеточной жидкости тканей простаты [104], что обеспечивает высокий коэффициент поглощения теми тканями, на которые оказывается непосредственное излучение.

Объем возникших разрушений клеток и межклеточного матрикса, прилежащих к зоне воздействия, как в фиброзно-мышечном модуле, так и в

железистом компонентах предстательной железы при проведении ТУЭП или ThuFLEP, создают основу для понимания скорости и характера восстановления этих структур после операции.

Полученные результаты при проведении исследования влияния биполярной плазменной и тулиевой волоконной лазерной энергий показали, что меньшая альтерация тканей и клеточных структур, глубина проникновения наблюдается при выполнении ThuFLEP. Следовательно, сохраняется большее количество интактных тканей при воздействии TFL. Это может обеспечить более быстрое заживление, меньшее количество струпа и, соответственно, более быструю эпителизацию, что в свою очередь, может влиять на послеоперационный период и на отдаленные результаты. Не смотря на имеющиеся данные о гомологичности двух методик, большее количество пациентов в подобных исследованиях и большее время наблюдения потенциально может выявить подобные отличия, учитывая уже имеющиеся данных похожих методик [94]. Большая глубина проникновения энергии и большее альтерирующее влияние на прилежащие ткани хирургической капсулы, формирование более грубой рубцовой ткани потенциально может привести к более частым осложнениям в виде склерозирования простаты, в особенности шейки мочевого пузыря и/или стриктурам простатического отдела уретры.

Кроме того, при ожирении хроническое повышение сигнализации трансформирующего фактора роста  $\beta$ , связано не только с фиброзом тканей, но и со снижением способности к регенерации [177]. В связи с этим, регенерация тканей простаты в послеоперационном периоде может еще больше снижаться от более грубого влияния на ткани простаты плазменным воздействием на фоне ожирения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, морфологические изменения предстательной железы у лиц с избыточной массой тела или ожирением 1-й степени, в отличие от мужчин с нормальной массой тела, характеризуются бóльшей площадью соединительной ткани, уменьшением относительной площади гладкомышечной ткани, обеднением микрососудистого русла, появлением участков с отсутствием гемокапилляров.

Помимо морфологических отличий в простате при разной массе тела выявлено, что пациенты на фоне избыточной массы тела и ожирения 1-й степени имели более выраженную симптоматику по IPSS, как по общему баллу, так и кластерам вопросов симптомов накопления и опорожнения и более высокий балл по шкале QoL, характеризующий ухудшение качества жизни.

При этом, выявлена корреляционная зависимость между морфологическими изменениям в простате и клинической урологической симптоматикой. Проявления обструкции усиливались рядом перестроек предстательной железы, характеризующихся разрастанием соединительной ткани.

Характер плазменного и тулиевого волоконного лазерного воздействий на ткани предстательной железы указывают на некоторые преимущества второго вида вмешательства, которое характеризуется более щадящим, измеряемым микронами, проникновением в глубину тканей, а также меньшим повреждающим влиянием на резидуальные ткани хирургической капсулы простаты.

## ВЫВОДЫ

1. По мере нарастания массы тела пациентов происходит увеличение площади соединительно-тканного компонента в фиброзно-мышечном и железисто-мышечном отделах простаты (на 7 % при избыточной массе тела и на 11 % при ожирении 1-й степени) с одновременным уменьшением площади гладкой мышечной ткани на 18,7 % при ожирении 1-й степени.

2. По мере увеличения индекса массы тела методами определения CD31 и CD34 положительных структур выявлено снижение площади микрососудистого русла более чем в 2 раза при избыточной массе тела и в 4 раза при ожирении 1-й степени и появление участков бессосудистых зон, как в фиброзно-мышечном, так и в железисто-мышечном отделах предстательной железы при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

3. Действие тулиевого волоконного лазерного излучения на ткани предстательной железы, в отличие от биполярного плазменного воздействия, сопровождается меньшей глубиной коагуляционного некроза и менее выраженными повреждениями ультраструктуры клеток и межклеточного матрикса.

4. Клиническая симптоматика доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени, по данным Международной шкалы простатических симптомов, более выражена, по сравнению с мужчинами с нормальной массой тела, а качество жизни достоверно хуже по данным шкалы Качества жизни.

5. Усиление обструктивной симптоматики при доброкачественной гиперплазии предстательной железы имеет отрицательную корреляционную зависимость с увеличением доли соединительной ткани и уменьшением площади сосудов микроциркуляторного русла в предстательной железе.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные морфологические особенности компонентов предстательной железы при доброкачественной гиперплазии предстательной железы необходимо учитывать при лечении пациентов с увеличенным индексом массы тела.

2. Обеднение микроциркуляторного русла, в совокупности с фибротическими изменениями простаты и бóльшая выраженность клинической симптоматики на фоне повышенной массы тела пациента является дополнительным показанием к оперативному лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

3. Выявленные клиничко-морфологические параллели между клинической симптоматикой и структурными перестройками в предстательной железе при ожирении обосновывают необходимость лечения сопутствующей патологии, которая, включает дополнительные патогенетические механизмы, вносящие свой вклад в развитие и течение доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

4. При оперативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы необходимо учитывать, что общий объём повреждений, вызванных плазменным воздействием, измеряется микронами, однако бóльшая тканевая альтерация по сравнению с плазменным воздействием может способствовать увеличению времени регенерации хирургической капсулы простаты и развитию потенциальных отдаленных осложнений, связанных с большим фиброзированием органа.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ГБ	гипертоническая болезнь
ДГПЖ	доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ИВО	инфравезикальная обструкция
ИГХ	иммуногистохимия
ИМТ	индекс массы тела
МС	метаболический синдром
МЦР	микроциркуляторное русло
ПСА	простат-специфический антиген
СД2	сахарный диабет 2-го типа
СНМП	симптомы нижних мочевых путей
ТРУЗИ	трансректальное ультразвуковое исследование
ТУЭП	трансуретральная плазменная энуклеация простаты
ХИБС	хроническая ишемическая болезнь сердца
ЭМП	эпителиально-мезенхимальный переход
ЭндМП	эндотелиально-мезенхимальный переход
HoLEP	гольмиевая энуклеация простаты
TFL	тулиевый волоконный лазер
ThuFLEP	трансуретральная тулиевая волоконная лазерная энуклеация простаты
ThuLEP	тулиевая энуклеация простаты

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. 1277: The Impact of Acute or Chronic Inflammation in Baseline Biopsy on the Risk of Clinical Progression of BPH: Results from the MTOPS Study / C. G. Roehrborn, S. A. Kaplan, W. D. Noble [et al.] // J Urol. – 2005. – Vol. 173 (4S). – P. 346.
2. Аляев, Ю. Г. Урология. Российские клинические рекомендации / Ю. Г. Аляев, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкарь. – М.: Медфорум. – 2017. – 544 с.
3. Андрейчиков, А. В. Сравнительная гистотопографическая характеристика центральной и переходной долек предстательной железы / А. В. Андрейчиков, Н. С. Горбунов, М. А. Фирсов // Фундам. исслед. – 2004. – № 1. – С. 98–99.
4. Влияние метаболического синдрома на развитие и клинические проявления доброкачественной гиперплазии предстательной железы / В. Б. Филимонов, Р. В. Васин, А. А. Костин, В. Н. Панченко // Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – Т. 5, № 4. – С. 46–57.
5. Гемодинамические характеристики кровотока в простатических артериях и доброкачественная гиперплазия простаты / Т. В. Шатылко, В. М. Попков, А. Ю. Королёв [и др.] // Вестник КРСУ. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 60–64.
6. Горилловский, Л. М. Эпидемиология и факторы риска развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Л. М. Горилловский // Доброкачественная гиперплазия предстательной железы/ Н. А. Лопаткин [и др.]; под ред. Лопаткина Н. А. – М., 1997. – С. 10–18.
7. Греков, Е. А. Негликемические эффекты метформина при заболеваниях предстательной железы. Обзор литературы // Е. А. Греков, И. А. Тюзиков, А. В. Смирнов // Фармакология & Фармакотерапия. – 2024. – № 1. – С. 56–63.
8. Дисфункция эндотелия сосудов — патогенетический фактор в развитии нейродегенеративных заболеваний и когнитивных расстройств /

Н. В. Гончаров, П. И. Попова, А. С. Головкин [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2020. – № 3. – С. 11–26.

9. Золотухин, О. В. Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы / О. В. Золотухин, А. В. Есин, Ю. Ю. Мадыкин // ЭКУ. – 2022. – Т. 15, № 3. – С. 94–101.

10. Иммуногистохимия: основы и методы. Берлин, Гейдельберг, Шпрингер, 2010, 153 с. / А. А. Стадников, Н. Н. Шевлюк, И. Б. Бухвалов, В. Бёкер // Морфология. – 2011. – Т. 139, № 3. – С. 100–100.

11. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5–66.

12. Кондратьева, Л. В. Метаболический синдром при ревматоидном артрите / Л. В. Кондратьева, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51, № 3. – С. 302–12.

13. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте / Н. А. Нефедова, О. А. Харлова, Н. В. Данилова [и др.] // Архив патологии. – 2016. – Т. 78, № 2. – С. 55–63.

14. Маркеры эндотелиальных клеток в норме и при патологии / Н. В. Гончаров, П. И. Попова, П. П. Авдонин [и др.] // Биологические мембраны. – 2020. – Т. 37, № 1. – С. 3–21.

15. Молекулярно-клеточные аспекты эндотелиально-мезенхимального перехода при сердечно-сосудистых заболеваниях / Е. А. Стрельникова, Р. Е. Калинин, И. А. Сучков // Молекулярная биология. – 2023. – Т. 57, № 4. – С. 563–572.

16. Паренхима простаты в возрастном аспекте / А. Ф. Будник, А. Х. Урусбамбетов, О. Е. Богатырева, Н. А. Нерсесян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т. 23, № 3. – С. 70–73.

17. Петько, И. А. Морфометрические показатели главных желез простаты в периоды от подросткового до старческого возраста / И. А. Петько // Вестник ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 54–61.
18. Петько, И. А. Морфометрические показатели секреторного эпителия главных желез простаты людей 13–88-летнего возраста / И. А. Петько, А. К. Усович // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 39–45.
19. Поликлональные антитела против поверхностного клеточного маркера CD34 человека / Ю. С. Николаев, П. В. Гильчук, О. Б. Горбатюк [и др.] // Цитология и генетика. – 2011. – Т. 45, № 3. – С. 3–14.
20. Помешкин, Е. В. Эффективность новых эндоскопических методов лечения доброкачественной гиперплазии простаты средних и крупных размеров / Е. В. Помешкин, М. В. Шамин // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5, № 9. – С. 124–133.
21. Привес, М. Г. Анатомия человека / М. Г. Привес, Н. К. Лысенков, В. И. Бушкович. – Л.: Медицина, 1974. – 671 с.
22. Ройтберг, Г. Е. Концентрация андрогенов и эстрогенов при доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Г. Е. Ройтберг, К. Г. Мкртчян, Н. Г. Кульченко // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21, № 4. – С. 47–53.
23. Севрюков, Ф. А. Использование биполярной трансуретральной энуклеации для лечения доброкачественной гиперплазии простаты больших размеров / Ф. А. Севрюков, К. Nakagawa // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 3. – С. 46–49.
24. Семёнычев, Д. В. Применение трансуретральной плазматической вапорезекции простаты в хирургическом лечении ДГПЖ у пациентов с повышенным риском кровотечения / Д. В. Семёнычев, М. А. Володин // Научно-практический электронный журнал «Оригинальные исследования» (ОРИС). – 2017. – № 4. – С. 37–44.

25. Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADSV2 / А. В. Мищенко, Н. А. Рубцова, Б. Я. Алексеев [и др.] // Онкоурология. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 81–89.
26. Стереоморфологические особенности желез периферической зоны простаты человека / Р. Л. Устенко, О. А. Шерстюк, Н. Л. Свинцицкая, А. А. Кобец // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 1, ч.2 (61). – С. 193–197.
27. Трансуретральная энуклеация предстательной железы (ТУЕВ) - новый метод биполярной эндоскопической хирургии ДППЖ / Ф. А. Севрюков, Д. А. Сорокин, И. В. Карпухин // ЭКУ. – 2012. – № 2. – С. 34–36.
28. Тюзиков, И. А. Влияние компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы / И. А. Тюзиков, А. Г. Мартов, Е. А. Греков // ЭКУ. – 2012. – № 3. – С. 39–47.
29. Тюзиков, И. А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы как системное гормонально-метаболическое заболевание: время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калинин // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 33. – С. 32–53.
30. Уикли, Б. Электронная микроскопия для начинающих / Б. Уикли. – М.: Мир. – 1975. – 326 с.
31. Усович, А. К. Микрососудисто-железисто-мышечные комплексы простаты человека в онтогенезе // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 27–33.
32. Усович, А. К. Структурная организация мышечной ткани простаты человека в постнатальном периоде онтогенеза / А. К. Усович, В. А. Краснобаев // Вестник ВГМУ. – 2012. – № 2. – С. 65–70.
33. Устенко, Р. Л. Современные пространственные представления о структуре периферической зоны простаты человека и расхождения в ее номенклатуре / Р. Л. Устенко, А. Л. Каценко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 18, № 1(61). – С. 196–199.

34. Хэм, А. Гистология: [пер. с англ.]: в 5 т. / А. Хэм, Д. Кормак. – М.: Мир, 1983. – Т. 5. – 296 с.
35. Шорманов, И. С. Ремоделирование мочевого пузыря и его сосудистого русла у лиц пожилого и старческого возраста в условиях инфравезикальной обструкции, обусловленной гиперплазией предстательной железы / И. С. Шорманов, С. В. Куликов, А. С. Соловьев // ЭКУ. – 2021. – № 1. – С. 114–122.
36. Экспериментально вызванный метаболический синдром у крыс: патогенез развития ДГПЖ и дисфункции мочеиспускания / В. И. Кирпатовский, О. С. Чочуев, С. А. Голованов [и др.] // ЭКУ. – 2016. – № 4. – С. 32–37.
37. Aaron, L. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia / L. Aaron, O. E. Franco, S. W. Hayward // Urol Clin North Am. – 2016. – Vol. 43 (3). – P. 279–288.
38. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis / L. Liu, Z. Shi, X. Ji [et al.] // Cell Mol Life Sci. – 2022. – Vol. 79 (5). – P. 272.
39. Association between metabolic syndrome and severity lower urinary tract symptoms (LUTS): an observation study in a 4666 European men cohort / P. Pashootan, G. Ploussard, A. Cocaul [et al.] // BJU Int. – 2015. – Vol. 116 (1). – P. 124–30.
40. Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using colour Doppler ultrasonography / G. M. Pinggera, M. Mitterberger, E. Steiner [et al.] // BJU Int. – 2008. – Vol. 102 (4). – P. 470–474.
41. Atherosclerosis as a risk factor for benign prostatic hyperplasia / A. P. Berger, G. Bartsch, M. Deibl [et al.] // BJU Int. – 2006. – Vol. 98 (5). – P. 1038–1042.
42. Atomic level dissection of the platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1) homophilic binding interface: implications for endothelial cell barrier function / D. Liao, J. Sundlov, J. Zhu // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2022. – Vol. 42 (2). – P. 193–204.

43. Biological significance of fluorine-18- $\alpha$ -methyltyrosine (FAMT) uptake on PET in patients with oesophageal cancer / S. Suzuki, K. Kaira, Y. Ohshima [et al.] // *Br J Cancer*. – 2014. – Vol. 110 (8). – P. 1985–1991.
44. Bladder overactivity and afferent hyperexcitability induced by prostate-to-bladder cross-sensitization in rats with prostatic inflammation / Y. Funahashi, R. Takahashi, S. Mizoguchi [et al.] // *J Physiol*. – 2019. – Vol. 597 (7). – P. 2063–2078.
45. Cadaveric Specimen Study of Prostate Microvasculature: Implications for Arterial Embolization / R. D. Garcia-Monaco, L. G. Garategui, M. V. Onorati [et al.] // *J Vasc Interv Radiol*. – 2019. – Vol. 30 (9). – P. 1471–1479.e3.
46. Calogero, A. E. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction / A. E. Calogero, G. Burgio, R. A. Condorelli // *Aging Male*. – 2019. – Vol. 22 (1). – P. 12–19.
47. Campbell-Walch-Wein Urology, 12nd Edition / A. W. Partin, R. R. Dmochowski, L. R. Kavoussi, C. A. Peters. – Philadelphia: [s. n.]. – Section A. – 2020. – 1486 p.
48. Campia, U. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness / U. Campia, M. Tesauro, C. Cardillo // *Br J Pharmacol*. – 2012. – Vol. 165 (3). – P. 561–573.
49. Central obesity is predictive of persistent storage lower urinary tract symptoms (LUTS) after surgery for benign prostatic enlargement: results of a multicentre prospective study / M. Gacci, A. Sebastianelli, M. Salvi [et al.] // *BJU Int*. – 2015. – Vol. 116 (2). – P. 271–277.
50. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits / R. Kozlowski, R. T. Kershen, M. B. Siroky [et al.] // *J Urol*. – 2001. – Vol. 165 (3). – P. 1019–1026.
51. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit / K. M. Azadzi, R. K. Babayan, R. Kozlowski, M. B. Siroky // *J Urol*. – 2003. – Vol. 170. – P. 659–663.
52. Comparison Between Thulium Fiber Laser and High-power Holmium Laser for Anatomic Endoscopic Enucleation of the Prostate: A Propensity Score-

matched Analysis from the REAP Registry / V. Gauhar, C. Nedbal, D. Castellani [et al.] // *Eur Urol Focus*. – 2024. – Vol. 10 (1). – P. 182–188.

53. Comparison of enucleation between thulium laser and holmium laser for benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis / C. Meng, L. Peng, J. Li [et al.] // *Asian J Surg*. – 2022. – Vol. 45 (2). – P. 689–697.

54. Comparison of Holmium:YAG and Thulium Fiber Lasers on Soft Tissue: An Ex Vivo Study / S. Doizi, T. Germain, F. Panthier [et al.] // *J Endourol*. – 2022. – Vol. 36 (2). – P. 251–258.

55. Correlation between metabolic syndrome and periurethral prostatic fibrosis: results of a prospective study / J. Ren, Y. Li, X. Zhang [et al.] // *BMC Urol*. – 2024. – Vol. 24 (1). – P. 38.

56. Critical review of lasers in benign prostatic hyperplasia (BPH) / S. Gravas, A. Bachmann, O. Reich [et al.] // *BJU Int*. – 2011. – Vol. 107 (7). – P. 1030–1043.

57. Cruz, F. Новые концепции и патофизиология симптомов нижних мочевых путей у мужчин / F. Cruz, F. Desgrandchamps // *ЭКУ*. – 2012. – № 2. – С. 28–33.

58. Differential expression of androgen, estrogen and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia / L. Song, W. Shen, H. Zhang [et al.] // *Bosn J Basic Med Sci*. – 2016. – Vol. 16 (3). – P. 201–208.

59. Does metabolic syndrome or its components correlate with lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients? / O. Telli, A. Demirbas, M. Kabar [et al.] // *Nephrourol Mon*. – 2015. – Vol. 7 (3). – P. e27253.

60. Early effects of castration on the vascular system of the rat ventral prostate gland / A. Shabisgh, N. Tanji, V. D'Agati [et al.] // *Endocrinology*. – 1999. – Vol. 140 (4). – P. 1920–1926.

61. EAU Guidelines Panel on Lasers, Technologies. EAU guidelines on laser technologies / T. R. Herrmann, E. N. Liatsikos, U. Nagele [et al.] // *Eur Urol*. – 2012. – Vol. 61 (4). – P. 783–95.

62. Effect of obesity and hyperglycemia on benign prostatic hyperplasia in elderly patients with newly diagnosed type 2 diabetes / Z. Chen, I. Miao, X. Gao [et al.] // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 8 (7). – P. 11289–11294.

63. Effects of benign prostatic hyperplasia and finasteride therapy on prostatic blood flow in dogs / D. S. R. Angrimani, G. R. Silvestrini, M. M. Brito [et al.] // *Theriogenology.* – 2018. – Vol. 114. – P. 103–108.

64. Effects of inflammatory responses, apoptosis, and STAT3/NF- $\kappa$ B- and Nrf2-mediated oxidative stress on benign prostatic hyperplasia induced by a high-fat diet / Y. Li, B. Shi, F. Dong [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2019. – Vol. 11 (15). – P. 5570–5578.

65. Egan, K. B. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: prevalence and incident rates / K. B. Egan // *Urol Clin North Am.* – 2016. – Vol. 43 (3). – P. 289–297.

66. Elevated insulin and reduced insulin like growth factor binding protein-3/prostate specific antigen ratio with increase in prostate size in Benign Prostatic Hyperplasia / K. Sreenivasulu, H. Nandeesh, L. N. Dorairajan [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2017. – Vol. 469. – P. 37–41.

67. Endocrinology of the Aging Prostate: Current Concepts / R. Cannarella, R. A. Condorelli, F. Barbagallo [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – P. 554078.

68. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications / C. E. Tabit, W. B. Chung, N. M. Hamburg, J. A. Vita // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2010. – Vol. 11 (1). – P. 61–74.

69. Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerosis / C. Souilhol, M. C. Harmsen, P. C. Evans, G. Krenning // *Cardiovasc Res.* – 2018. – Vol. 114 (4). – P. 565–577.

70. *Escherichia coli*, a common constituent of benign prostate hyperplasia-associated microbiota induces inflammation and DNA damage in prostate epithelial cells / S. Jain, A. G. Samal, B. Das [et al.] // *Prostate.* – 2020. – Vol. 80 (15). – P. 1341–1352.

71. Estrogen receptor-beta activated apoptosis in benign hyperplasia and cancer of the prostate is androgen independent and TNFalpha mediated / S. J. McPherson, S. Hussain, P. Balanathan [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2010. – Vol. 107 (7). – P. 3123–3128.
72. Evaluation of angiogenesis in non-small cell lung carcinoma by CD34 immunohistochemistry / Z. Bing, Y. Jian-ru, J. Yao-quan, C. Shi-feng // Cell Biochem Biophys. – 2014. – Vol. 70 (1). – P. 327–331.
73. Ex vivo study of Ho:YAG and thulium fiber lasers for soft tissue surgery: which laser for which case? / M. Taratkin, A. Kovalenko, E. Laukhtina [et al.] // Lasers Med Sci. – 2022. – Vol. 37 (1). – P. 149–154.
74. Fain, J. N. Transforming growth factor  $\beta$ 1 release by human adipose tissue is enhanced in obesity / J. N. Fain, D. S. Tichansky, A. K. Madan // Metabolism. – 2005. – Vol. 54 (11). – P. 1546–1551.
75. Finasteride effects on hypoxia and angiogenetic markers in benign prostatic hyperplasia / A. G. Lekas, A. C. Lazaris, M. Chrisofos [et al.] // Urology. – 2006. – Vol. 68 (2). – P. 436–441.
76. Foo, K. T. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia / K. T. Foo // Asian J Urol. – 2017. – Vol. 4 (3). – P. 152–157.
77. Fried, N. M. High-power thulium fiber laser ablation of urinary tissues at 1.94 microm / N. M. Fried, K. E. Murray // J Endourol. – 2005. – Vol. 19 (1). – P. 25–31.
78. Gross, A. J. History of lasers / A. J. Gross, T. R. Herrmann // World J Urol. – 2007. – Vol. 25 (3). – P. 217–20.
79. Gustafson, B. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis / B. Gustafson, A. Hammarstedt, C. X. Andersson, U. Smith // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2007. – Vol. 27 (11). – P. 2276–2283.
80. High fat diet promotes prostatic basal-to-luminal differentiation and accelerates initiation of prostate epithelial hyperplasia originated from basal cells / O. J. Kwon, B. Zhang, L. Zhang, L. Xin // Stem Cell Res. – 2016. – Vol. 16 (3). – P. 682–691.

81. Histological and quantitative analyzes of the stromal and acinar components of normal human prostate zones / E. F. Alves, B. L. M. de Freitas Ribeiro, W. S. Costa [et al.] // *Prostate*. – 2018. – Vol. 78 (4). – P. 289–293.

82. Histopathological assessment of depth of coagulation necrosis with Holmium, Moses, and Thulium fiber lasers in human prostate tissue / H. N. Shah, M. C. S. Arbelaez, K. Shah [et al.] // *World J Urol*. – 2023. – Vol. 41 (11). – P. 3059–3063.

83. Ho, C. K. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH / C. K. Ho, F. K. Habib // *Nat Rev Urol*. – 2011. – Vol. 8 (1). – P. 29–41.

84. HoLEP: the new gold standard for surgical treatment of benign prostatic hyperplasia / A. Shvero, B. Calio, M. R. Humphreys, A. K. Das // *Can J Urol*. – 2021. – Vol. 28 (S2). – P. 6–10.

85. Holmium Laser Enucleation Versus Bipolar Plasmakinetic Resection for Management of Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Large-Volume Benign Prostatic Hyperplasia: Randomized-Controlled Trial / E. I. Habib, M. S. ElSheemy, A. Hossam [et al.] // *J Endourol*. – 2021. – Vol. 35 (2). – P. 171–179.

86. Holmium laser with MOSES technology (MoLEP) vs Thulium fiber laser enucleation of the prostate (ThuFLEP) in a real-world setting. Mid-term outcomes from a multicenter propensity score analysis / D. Castellani, M. Di Rosa, F. Gómez Sancha [et al.] // *World J Urol*. – 2023. – Vol. 41 (11). – P. 2915–2923.

87. Holmium Versus Thulium Laser Enucleation of the Prostate: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / F. O. Hartung, K. F. Kowalewski, J. von Hardenberg [et al.] // *Eur Urol Focus*. – 2022. – Vol. 8 (2). – P. 545–554.

88. Holter Monitoring (24-Hour ECG) Parameter Dynamics in Patients with Ischemic Heart Disease and Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia / D. N. Fiev, A. Z. Vinarov, D. G. Tsarichenko [et al.] // *Adv Ther*. – 2019. – Vol. 36 (8). – P. 2072–2085.

89. Imbalance in the estrogen/androgen ratio may affect prostate fibrosis through the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway / Y. Cao, Y. Tian, H. Zhang [et al.] // *Int Urol Nephrol.* – 2022. – Vol. 54 (3). – P. 499–508.

90. Impact of LUTS on treatment-related behaviors and quality of life: A population-based study in Brazil / R. Soler, M. A. Averbek, M. A. H. Koyama, C. M. Gomes // *Neurourol Urodyn.* – 2019. – Vol. 38 (6). – P. 1579–1587.

91. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia / A. Cyrus, A. Kabir, D. Goodarzi [et al.] // *Korean J Urol.* – 2014. – Vol. 55 (12). – P. 814–820.

92. Impact of primary hypertension on hematuria of the patients with benign prostatic hyperplasia / L. J. Guo, Y. Tang, C. M. Guo, X. H. Zhang // *Chin Med J (Engl).* – 2010. – Vol. 123 (9). – P. 1154–1157.

93. Impairment of autophagy may represent the molecular mechanism behind the relationship between obesity and inflammation in patients with BPH and LUTS / C. DE Nunzio, S. Giglio, V. Baldassarri [et al.] // *Minerva Urol Nephrol.* – 2021. – Vol. 73 (5). – P. 631–637.

94. Incidence and management of BPH surgery-related urethral stricture: results from a large U.S. database / L. C. Licari, E. Bologna, C. Manfredi [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2024. – Vol. 27 (3). – P. 537–543.

95. Ineichen, G. B. Metabolic syndrome and male lower urinary tract symptoms / G. B. Ineichen, F. C. Burkhard // *Panminerva Med.* – 2022. – Vol. 64 (3). – P. 329–336.

96. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders / T. V. Rohm, D. T. Meier, J. M. Olefsky [et al.] // *Immunity.* – 2022. – Vol. 55 (1). – P. 31–55.

97. Is COVID-19 a risk factor for progression of benign prostatic hyperplasia and exacerbation of its related symptoms?: a systematic review / A. Haghpanah, F. Masjedi, M. Salehipour [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2022. – Vol. 25 (1). – P. 27–38.

98. Is there room for behavioral and modifiable health-related targets in the lower urinary tract symptoms' scenario / O. Ikari, B. C. F. Sanches, J. C. C. Alonso [et al.] // *World J Urol.* – 2017. – Vol. 35 (9). – P. 1451–1454.
99. Ittmann, M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate / M. Ittmann // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2018. – Vol. 8 (5). – P. a030346.
100. Jin Cho, W. Immunohistochemical analysis of the impact of ischemic change in benign prostatic hyperplasia / W. Jin Cho, J. S. Pyo // *Pathol Res Pract.* – 2020. – Vol. 216 (1). – P. 152694.
101. Kalluri, R. The basics of epithelial-mesenchymal transition [published correction appears in *J Clin Invest.* – 2010. – Vol. 120 (5). – P. 1786] / R. Kalluri, R. A. Weinberg // *J Clin Invest.* – 2009. – Vol. 119 (6). – P. 1420–1428.
102. Krambeck, A. E. Experience with more than 1,000 holmium laser prostate enucleations for benign prostatic hyperplasia / A. E. Krambeck, S. E. Handa, J. E. Lingeman // *J Urol.* – 2010. – Vol. 183 (3). – P. 1105–1109.
103. Kramer, G. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? / G. Kramer, D. Mitteregger, M. Marberger // *Eur Urol.* – 2007. – Vol. 51 (5). – P. 1202–1216.
104. Kronenberg, P. The laser of the future: reality and expectations about the new thulium fiber laser-a systematic review / P. Kronenberg, O. Traxer // *Transl Androl Urol.* – 2019. – Vol. 8 (Suppl 4). – P. S398–S417.
105. Landau, A. Analyzing and Characterizing Why Men Seek Care for Lower Urinary Tract Symptoms / A. Landau, C. Welliver // *Curr Urol Rep.* – 2020. – Vol. 21 (12). – P. 58.
106. Laser enucleation of the prostate in men with very large glands  $\geq 175$  ml: A systematic review / M. Yilmaz, M. Karaaslan, H. C. Aybal [et al.] // *Ann Med Surg (Lond).* – 2022. – Vol. 80. – P. 104279.
107. Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences / T. Bach, R. Muschter, R. Sroka [et al.] // *Eur Urol.* – 2012. – Vol. 61 (2). – P. 317–325.

108. Lasers versus bipolar technology in the transurethral treatment of benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis of comparative studies / C. Gu, N. Zhou, P. Gurung [et al.] // *World J Urol.* – 2020. – Vol. 38 (4). – P. 907–918.

109. Lloyd, G. L. Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms: What Is the Role and Significance of Inflammation? / G. L. Lloyd, J. M. Marks, W. A. Ricke // *Curr Urol Rep.* – 2019. – Vol. 20 (9). – P. 54.

110. Longitudinal Changes in Adiposity and Lower Urinary Tract Symptoms Among Older Men / S. R. Bauer, S. L. Harrison, P. M. Cawthon [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2022. – Vol. 77 (10). – P. 2102–2109.

111. Lower urinary tract symptoms are associated with low level of serum serotonin, high level of adiponectin and fasting glucose and benign prostatic enlargement / M. A. Hadhsheno, D. Mellstrom, R. Peeter [et al.] // *Scand J Urol.* – 2015. – Vol. 49 (2). – P. 155–161.

112. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): AUA Guideline Amendment 2023 / J. S. Sandhu, B. R. Bixler, P. Dahm [et al.] // *J Urol.* – 2024. – Vol. 211 (1). – P. 11–19.

113. McNeal, J. E. Normal histology of the prostate / J. E. McNeal // *Am J Surg Pathol.* – 1988. – Vol. 12 (8). – P. 619–633.

114. McNeal, J. E. Regional morphology and pathology of the prostate / J. E. McNeal // *Am J Clin Pathol.* – 1968. – Vol. 49 (3). – P. 347–357.

115. McNeal, J. E. The zonal anatomy of the prostate / J. E. McNeal // *Prostate.* – 1981. – Vol. 2 (1). – P. 35–49.

116. Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients / C. Zou, D. Gong, N. Fang, Y. Fan // *World J Urol.* – 2016. – Vol. 34 (2). – P. 281–289.

117. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia / J. K. Parsons, H. B. Carter, A. W. Partin [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91 (7). – P. 2562–2568.

118. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis / M. Gacci, G. Corona, L. Vignozzi [et al.] // *BJU Int.* – 2015. – Vol. 115 (1). – P. 24–31.

119. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation / M. Gacci, L. Vignozzi, A. Sebastianelli [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2013. – Vol. 16 (1). – P. 101–106.

120. Metabolic syndrome associated with reduced lower urinary tract symptoms in middle-aged men receiving health checkup / T. K. Yang, J. T. Hsieh, S. C. Chen [et al.] // *Urology.* – 2012. – Vol. 80 (5). – P. 1093–1097.

121. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links / Q. He, Z. Wang, G. Liu [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2016. – Vol. 19 (1). P. 7–13.

122. Metabolically healthy obesity is associated with increased risk of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A cohort study of Chinese elderly males / W. Chen, S. Man, B. Wang [et al.] // *Low Urin Tract Symptoms.* – 2022. – Vol. 14 (3). – P. 170–177.

123. Miernik, A. Current Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia / A. Miernik, C. Gratzke // *Dtsch Arztebl Int.* – 2020. – Vol. 117 (49). – P. 843–854.

124. Minimally Invasive Treatment in Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) / L. V. Sciacqua, A. Vanzulli, R. Di Meo [et al.] // *Technol Cancer Res Treat.* – 2023. – Vol. 22. – P. 15330338231155000.

125. Mulvaney, W. P. The laser beam in urology / W. P. Mulvaney, C. W. Beck // *J Urol.* – 1968. – Vol. 99 (1). – P. 112–115.

126. Nakagava, K. A new minimally invasive medical treatment for prostatic hyperplasia: its current situation and actual practice of the operation; TUEB / K. Nakagava // *Urology View.* – 2007. – Vol. 5. – P. 95–97.

127. Network Meta-Analysis of the Treatment Safety and Efficacy of Different Lasers in Prostate Enucleation / Y. Ma, L. Lin, Z. Luo, T. Jin // *J Endourol.* – 2022. – Vol. 36 (12). – P. 1613–1624.

128. Neves, J. A. Biomarcadores de função endotelial em doenças cardiovasculares: hipertensão / J. A. Neves, J. A. Neves, R. C. M. Oliveira // *J Vasc Bras.* – 2016. – Vol. 15 (3). – P. 224–233.

129. Ng, M. Benign Prostatic Hyperplasia / M. Ng, S. W. Leslie, K. M. Baradhi. – In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2024.

130. Novel thulium fiber laser for endoscopic enucleation of the prostate: A prospective comparison with conventional transurethral resection of the prostate / D. Enikeev, C. Netsch, L. Rapoport [et al.] // *Int J Urol.* – 2019. – Vol. 26 (12). – P. 1138–1143.

131. Novel Thulium Fiber Laser for Enucleation of Prostate: A Retrospective Comparison with Open Simple Prostatectomy / D. Enikeev, Z. Okhunov, L. Rapoport [et al.] // *J Endourol.* – 2019. – Vol. 33 (1). – P. 16–21.

132. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction / M. Koenen, M. A. Hill, P. Cohen, J. R. Sowers // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128 (7). – P. 951–968.

133. Obesity-associated inflammation induces androgenic to estrogenic switch in the prostate gland / B. Xue, S. Wu, C. Sharkey [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2020. – Vol. 23 (3). – P. 465–474.

134. Opara, N. U. Diabetes mellitus-induced lower urinary tract symptoms and hepatic steatosis in an older male / N. U. Opara // *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 22–0290.

135. Overexpression of LAPTM4B is correlated with tumor angiogenesis and poor prognosis in non-small cell lung cancer / H. Tang, H. Tian, W. Yue [et al.] // *Med Oncol.* – 2014. – Vol. 31 (6). – P. 974.

136. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder / K. M. Azadzoi, Z. M. Radisavljevic, T. Golabek, S. V. Yalla // *J Urol.* – 2010. – Vol. 183 (1). – P. 362–369.

137. Oxidative Stress: A Putative Link Between Lower Urinary Tract Symptoms and Aging and Major Chronic Diseases / Z. Xu, R. A. Elrashidy, B. Li, G. Liu // *Front Med (Lausanne).* – 2022. – Vol. 9. – P. 812967.

138. Patient characteristics associated with more bother from lower urinary tract symptoms / A. B. Liu, Q. Liu, C. C. Yang [et al.] // *J Urol.* – 2019. – Vol. 202 (3). P. 585–591.

139. Peripheral enhancement of breast cancers on contrast-enhanced ultrasound: correlation with microvessel density and vascular endothelial growth factor expression / H. Liu, Y. Jiang, Q. Dai [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2014. – Vol. 40 (2). – P. 293–299.

140. Phosphodiesterase type 5 inhibitor attenuates chronic ischemia-induced prostatic hyperplasia in a rat model / S. Fujii, S. Yamashita, N. Hayashi [et al.] // *Prostate.* – 2019. – Vol. 79 (5). – P. 536–543.

141. Propensity score-matched analysis comparing perioperative, functional, and safety outcomes between thulium fiber laser and bipolar enucleation of the prostate performed by a single surgeon with two years of follow-up / A. A. Kamalov, N. I. Sorokin, V. K. Dzitiev [et al.] // *Investig Clin Urol.* – 2024. – Vol. 65 (2). – P. 139–147.

142. Prostatic blood flow as prominent targets on benign prostatic hyperplasia / S. Shimizu, T. Shimizu, Y. Higashi, M. Saito // *Nihon Yakurigaku Zasshi.* – 2019. – Vol. 154 (5). – P. 250–254.

143. Prostatic epithelial and luminal area in the transition zone acini: morphometric analysis in normal and hyperplastic human prostate / M. A. Babinski, M. A. Chagas, W. S. Costa, F. J. Sampaio // *BJU Int.* – 2003. – Vol. 92 (6). – P. 592–596.

144. Protective effect of tadalafil on the functional and structural changes of the rat ventral prostate caused by chronic pelvic ischemia / M. Zarifpour, M. Nomiya, N. Sawada, K. E. Andersson // *Prostate.* – 2015. – Vol. 75 (3). – P. 233–241.

145. Relationship between metabolic syndrome and predictors for clinical benign prostatic hyperplasia progression and International Prostate Symptoms Score in patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms / S. Zhao, C. Chen, Z. Chen [et al.] // *Urol J.* – 2016. – Vol. 13 (3). – P. 2717–2726.

146. Retrospective Assessment of Endoscopic Enucleation of Prostate Complications: A Single-Center Experience of More Than 1400 Patients / A. Morozov, M. Taratkin, V. Kozlov [et al.] // *J Endourol.* – 2020. – Vol. 34 (2). – P. 192–197.

147. Rifkin, M. D. State of the art: endorectal sonography of prostate gland / M. D. Rifkin, W. Dähnert, A. B. Kurtz // *AJR Am J Roentgenol.* – 1990. – Vol. 154 (4). – P. 691–700.

148. Role of sex hormone on morphological and histological changes in benign prostatic hypertrophy rats / R. Lovett, M. Banta, N. Shkarni [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2017. – Vol. 10 (11). – P. 10821–10829.

149. Sáenz Medina, J. Review of the pathophysiological aspects involved in urological disease associated with metabolic syndrome. Aspectos fisiopatológicos implicados en la patología urológica asociada al síndrome metabólico. Revisión bibliográfica / J. Sáenz Medina, J. Carballido Rodríguez // *Actas Urol Esp.* – 2016. – Vol. 40 (5). – P. 279–287.

150. Selman, S. H. The McNeal prostate: a review / S. H. Selman // *Urology.* – 2011. – Vol. 78 (6). – P. 1224–1228.

151. Semczuk-Kaczmarek, K. Co-treatment of lower urinary tract symptoms and cardiovascular disease – where do we stand? / K. Semczuk-Kaczmarek, A. E. Płatek, F. M. Szymański // *Cent European J Urol.* – 2020. – Vol. 73 (1). – P. 42–45.

152. Siiteri, P. K. Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I. The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man / P. K. Siiteri, J. D. Wilson // *J Clin Invest.* – 1970. – Vol. 49 (9). – P. 1737–1745.

153. Standring, S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 42nd Edition / S. Standring. – Elsevier Science. – 2020. – 1584 p.

154. Stereomorphology of the glandular parenchyma of the inferoposterolateral area of human prostate gland / O. O. Sherstiuk, V. H. Hryn, N. I. Vynnyk [et al.] // *Wiad Lek.* – 2018. – Vol. 71 (1 pt 2). – P. 184–188.

155. Stereomorphology of the peripheral zone of the human prostate / V. H. Hryn, R. L. Ustenko, A. V. Pilyugin [et al.] // *Wiad Lek.* – 2018. – Vol. 71 (5). – P. 992–995.

156. Stromal and acinar components of the transition zone in normal and hyperplastic human prostate / M. A. Chagas, M. A. Babinski, W. S. Costa, F. J. Sampaio // *BJU Int.* – 2002. – Vol. 89 (7). – P.699–702.

157. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia / P. Thurmond, J. H. Yang, Y. Li [et al.] // *Korean J Urol.* – 2015. – Vol. 56 (3). – P. 187–196.

158. Summary Paper on Underactive Bladder from the European Association of Urology Guidelines on Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms / M. Baboudjian, H. Hashim, N. Bhatt [et al.] // *Eur Urol.* – 2024. – Vol. 86 (3). P. 213–220.

159. Surgical outcome of anatomical endoscopic enucleation of the prostate: A systemic review and meta-analysis / C. H. Chen, C. H. Chung, H. C. Chu [et al.] // *Andrologia.* – 2020. – Vol. 52 (8). – P. e13612.

160. Temperature dependence of the absorption coefficient of water for midinfrared laser radiation / E. D. Jansen, T. G. van Leeuwen, M. Motamedi [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 1994. – Vol. 14 (3). – P. 258–268.

161. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit / L. Vignozzi, A. Morelli, E. Sarchielli [et al.] // *J Endocrinol.* – 2012. – Vol. 212 (1). – P. 71–84.

162. The 5 alpha-reductase isozyme famil: a review of basic biology and their role in human diseases / F. Azzouni, A. Godoy, Y. Li, J. Mohler // *Adv Urol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 530121.

163. The association between local atherosclerosis of the prostatic artery and benign prostatic enlargement in humans: Putative mechanism of chronic ischemia for prostatic enlargement / N. Haga, H. Akaihata, J. Hata [et al.] // *Prostate.* – 2018. – Vol. 78 (13). – P. 1001–1012.

164. The association between severity of atherosclerosis and lower urinary tract function in male patients with lower urinary tract symptoms / N. Takahashi, K. Shishido, Y. Sato [et al.] // *Low Urin Tract Symptoms*. – 2012. – Vol. 4 (1). – P. 9–13.

165. The Efficacy and Safety of Holmium Laser Enucleation of Prostate Compared With Bipolar Technologies in Treating Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials / X. Che, Z. Zhou, Y. Chai [et al.] // *Am J Mens Health*. – 2022. – Vol. 16 (6). – P. 15579883221140211.

166. The Impact of Central Obesity on Storage Luts and Urinary Incontinence After Prostatic Surgery / M. Gacci, A. Sebastianelli, M. Salvi [et al.] // *Curr Urol Rep*. – 2016. – Vol. 17 (9). – P. 61.

167. The impact of metabolic syndrome on the outcomes of transurethral resection of the prostate / N. C. Sener, K. Zengin, U. Ozturk [et al.] // *J Endourol*. – 2015. – Vol. 29 (3). – P. 340–343.

168. The inflammation patterns of different inflammatory cells in histological structures of hyperplastic prostatic tissues / Y. Meng, W. Yu, Z. Liu [et al.] // *Transl Androl Urol*. – 2020. – Vol. 9 (4). – P. 1639–1649.

169. The relationship between prostatic microvessel density and different concentrations of oestrogen/androgen in Sprague-Dawley rats / B. Wang, D. Pan, Y. Ban [et al.] // *Eur J Med Res*. – 2022. – Vol. 27 (1). – P. 87.

170. The relationships between metabolic syndrome, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia / Y. Dogan, F. Urug, B. Aras [et al.] // *Turk J Urol*. – 2015. – Vol. 41 (1). – P. 7–12.

171. The Role of Gut Microbiome in the Pathogenesis of Prostate Cancer: A Prospective, Pilot Study / D. M. Golombos, A. Ayangbesan, P. O'Malley [et al.] // *Urology*. – 2018. – Vol. 111. – P. 122–128.

172. The Role of Inflammation in Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) due to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and Its Potential Impact on Medical Therapy /

V. Ficarra, M. Rossanese, M. Zazzara [et al.] // *Curr Urol Rep.* – 2014. – Vol. 15 (12). P. 463.

173. The Role of Periprostatic Adipose Tissue on Prostate Function in Vascular-Related Disorders / G. R. Passos, A. C. Ghezzi, E. Antunes [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 626155.

174. The underlying mechanism of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia and prostate volume / B. W. Xia, S. C. Zhao, Z. P. Chen [et al.] // *Prostate.* – 2020. – Vol. 80 (6). – P. 481–490.

175. Thulium Fiber Laser Enucleation of the Prostate: Prospective Study of Mid- and Long-Term Outcomes in 1328 Patients / V. Petov, D. Babaevskaya, M. Taratkin [et al.] // *J Endourol.* – 2022. – Vol. 36 (9). – P. 1231–1236.

176. Thurmond, P. LUTS in pelvic ischemia: a new concept in voiding dysfunction / P. Thurmond, J. H. Yang, K. M. Azadzoï // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2016. – Vol. 310 (8). – P. F738–F743.

177. Tominaga, K. TGF- $\beta$  Signaling in Cellular Senescence and Aging-Related Pathology / K. Tominaga, H. I. Suzuki // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20 (20). – P. 5002.

178. Transient ischemia induces apoptosis in the ventral prostate of the rat / E. Lekås, C. Engstrand, A. Bergh, J. E. Damber // *Urol Res.* – 1999. – Vol. 27 (3). – P. 174–179.

179. Transurethral enucleation with bipolar energy for surgical management of benign prostatic hyperplasia: Our initial experience / C. Mallikarjuna, P. Nayak, S. M. Ghose [et al.] // *Indian J Urol.* – 2018. – Vol. 34 (3). – P. 219–222.

180. Vascular damage as a risk factor for benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction / A. P. Berger, M. Deibl, N. Leonhartsberger [et al.] // *BJU Int.* – 2005. – Vol. 96 (7). – P. 1073–1078.

181. Vascular resistance in the prostate evaluated by colour Doppler ultrasonography: is benign prostatic hyperplasia a vascular disease? / A. P. Berger, W. Horninger, J. Bektic [et al.] // *BJU Int.* – 2006. – Vol. 98 (3). – P. 587–590.

182. Wang, J. E. The association between metabolic syndrome and characteristics of benign prostatic hyperplasia. A systematic review and metaanalysis / J. E. Wang, Y. Y. Fu, D. Y. Kang // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95 (19). – P. e3243.

183. Wendell-Smith, C. Terminology of the prostate and related structures / C. Wendell-Smith // *Clin Anat*. – 2000. – Vol. 13 (3). – P. 207-213.

184. Yao, M. W. How international is the International Prostate Symptom Score? A literature review of validated translations of the IPSS, the most widely used self-administered patient questionnaire for male lower urinary tract symptoms / M. W. Yao, J. S. A. Green // *Low Urin Tract Symptoms*. – 2022. – Vol. 14 (2). – P. 92–101.

185. Yu, S. H. The Potential Role of Urinary Microbiome in Benign Prostate Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms / S. H. Yu, S. I. Jung // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – Vol. 12 (8). – P. 1862.

186. Zaichick, V. Age-related histological and zinc content changes in adult nonhyperplastic prostate glands / V. Zaichick, S. Zaichick // *Age (Dordr)*. – 2014. – Vol. 36 (1). – P. 167–181.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

- Рисунок 1 – Гладкая мышечная и соединительная ткань в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы у пациентов 1-й (нормальная масса тела) группы. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$  ..... С. 49
- Рисунок 2 – Фибробласты (А) и гладкие миоциты (Б) в фиброзно-мышечном компоненте простаты. Электроннограмма; увел.  $\times 3\ 000$  ..... С. 50
- Рисунок 3 – Увеличение доли соединительной ткани в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы у пациентов 3-й (ожирение 1-й степени) группы при увеличении индекса массы тела. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$  ..... С. 51
- Рисунок 4 – Относительные площади мышечной ткани (А) и площади соединительной ткани (Б) в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы в группах ..... С. 52
- Рисунок 5 – Увеличение доли соединительной ткани в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы. Электроннограмма; продольный срез (А), увел.  $\times 3\ 000$ ; поперечный срез (Б), увел.  $\times 7\ 500$  ..... С. 52
- Рисунок 6 – Относительная суммарная площадь межмышечных промежутков и сосудов микрососудистого русла (МЦР) в фиброзно-мышечной строме предстательной железы в группах ..... С. 53
- Рисунок 7 – Количество соединительной и гладкой мышечной тканей, окружающих концевой отдел железы простаты у пациента 1-й (нормальная масса тела) группы. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$  ..... С. 54
- Рисунок 8 – Увеличение доли соединительной ткани, окружающей концевой отдел желез простаты у пациента 2-й (избыточная масса тела) группы. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$  ..... С. 54

- Рисунок 9 – Увеличенное количество коллагеновых волокон в периваскулярном пространстве гемокпилляра у пациента 3-й (ожирение 1-й степени) группы (А, Б, В). Электроннограмма; увел.  $\times 7\ 500$  ..... С. 55
- Рисунок 10 – Увеличение количества белой жировой ткани в тканях предстательной железы у пациентов 3-й (ожирение 1-й степени) группы. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$ ..... С. 55
- Рисунок 11 – Диаграммы рассеивания, отражающие корреляционную зависимость между показателями относительной площади соединительной и гладкой мышечной ткани в 1-й (нормальная масса тела) группе (А), во 2-й (избыточная масса тела) группе (Б) и в 3-й (ожирение 1-й степени) группе (В) ..... С. 57
- Рисунок 12 – Расположение сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) (коричневое окрашивание) в 2 слоя у пациентов 1-й (нормальная масса тела) группы. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD31, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел.  $\times 100$ ..... С. 58
- Рисунок 13 – Единичные сосуды микроциркуляторного русла (МЦР) вокруг концевых отделов простатических желез у пациентов 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) групп. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD31, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел.  $\times 100$ ..... С. 59
- Рисунок 14 – Бессосудистые пространства вокруг концевых отделов желез с признаками сгущения секрета и кистозно расширенных концевых отделов простатических желез у пациентов 3-й (ожирение 1-й степени) группы. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD31, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел.  $\times 100$  ..... С. 60
- Рисунок 15 – Увеличенное количество коллагеновых волокон в перикапиллярном пространстве в составе железисто-соединительного отдела предстательной железы предстательной железы у пациента 3-й (ожирение 1-й степени) группы. Электроннограмма; увел.  $\times 7\ 500$ ..... С. 61

- Рисунок 16 – Поперечные срезы сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) (коричневое окрашивание) в фиброзно-мышечном компоненте простаты у пациента 1-й (нормальная масса тела) группы (А), у пациента 3-й (ожирение 1-й степени) группы (В). Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD31, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел. × 100. Узкие уплощенные гемокапилляры, вытянутые вдоль оси расположения коллагеновых волокон, фибробластов и гладких миоцитов в фиброзно-мышечном компоненте простаты у пациента 3-й (ожирение 1-й степени) группы (С, D). Электроннограмма; увел. × 3 000..... С. 62
- Рисунок 17 – Относительная площадь просвета концевых отделов простатических желез в группах ..... С. 63
- Рисунок 18 – Относительная площадь эпителия концевых отделов простатических желез в группах ..... С. 64
- Рисунок 19 – Суммарная площадь гладкой мышечной и соединительной тканей, окружающей концевые отделы желез в группах..... С. 65
- Рисунок 20 – Относительная площадь микрососудов в железисто-мышечном компоненте предстательной железы в группах..... С. 66
- Рисунок 21 – Относительная площадь сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы в группах ..... С. 67
- Рисунок 22 – Суммарная площадь гладкой мышечной и соединительной тканей в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы в группах ..... С. 68
- Рисунок 23 – Диаграммы рассеивания, отражающие корреляционную зависимость между показателями относительной площади просвета и площади эпителиальной выстилки простатических желез в 1-й (нормальная масса тела) группе (А), во 2-й (избыточная масса тела) группе (Б) и в 3-й (ожирение 1-й степени) группе (В)..... С. 69
- Рисунок 24 – Диаграммы рассеивания, отражающие корреляционную зависимость между показателями относительной площади сосудов

- микроциркуляторного русла (МЦР) и площадью соединительной ткани в 1-й (нормальная масса тела) группе (А), во 2-й (избыточная масса тела) группе (Б) и в 3-й (ожирение 1-й степени) группе (В) ..... С. 70
- Рисунок 25 – Расположение сосудов микрососудистого русла (МЦР) в два слоя вокруг концевых отделов простатических желез у пациентов 1-й (нормальная масса тела) группы. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел. × 100 ..... С. 71
- Рисунок 26 – Единичные сосуды микрососудистого русла (МЦР) вокруг концевых отделов желез простаты у пациентов 2-й (избыточная масса тела) и 3-й (ожирение 1-й степени) групп. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел. × 100 ..... С. 71
- Рисунок 27 – Бессосудистые пространства вокруг концевых отделов желез с признаками сгущения секрета и кистозно-расширенных концевых отделов простатических желез у 3-й (ожирение 1-й степени) группы пациентов. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел. × 100 ..... С. 72
- Рисунок 28 – Относительная площадь сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в железисто-мышечном компоненте предстательной железы в группах..... С. 73
- Рисунок 29 – Сосуды микроциркуляторного русла (МЦР) в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы в 1-й (нормальная масса тела) группе. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел. × 100..... С. 74
- Рисунок 30 – Разреженная сосудистая сеть и бессосудистые участки в фиброзно-мышечном компоненте простаты в 3-й (ожирение 1-й степени) группе пациентов. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34, докраска ядер гематоксилином Майера. Увел. × 100 ..... С. 74

- Рисунок 31 – Относительная площадь сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы в группах ..... С. 75
- Рисунок 32 – Суммарная площадь мышечной и соединительной ткани в фиброзно-мышечном компоненте простаты в группах ..... С. 76
- Рисунок 33 – Относительная площадь просвета концевых отделов простатических желез в группах ..... С. 77
- Рисунок 34 – Относительная площадь эпителиальной выстилки концевых отделов простатических желез в группах ..... С. 77
- Рисунок 35 – Относительная площадь соединительной ткани, окружающей концевые отделы желез простаты в группах ..... С. 78
- Рисунок 36 – Диаграммы рассеивания, отражающие корреляционную зависимость между показателями относительной площади просвета и площади эпителиальной выстилки простатических желез в 1-й группе (А), во 2-й группе (Б) и в 3-й группе (В), определенную при выявлении CD34+ структур предстательной железы ..... С. 79
- Рисунок 37. Диаграммы рассеивания, отражающие корреляционную зависимость между показателями относительной площади сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) и площадью соединительной ткани в 1-й (нормальная масса тела) группе (А), во 2-й (избыточная масса тела) группе (Б) и в 3-й (ожирение 1-й степени) группе (В), выявленную при определении CD34+ структур в простате ..... С. 80
- Рисунок 38 – Ширина коагуляционного некроза по краю предстательной железы со стороны плазменного (А) и лазерного воздействий (Б) при проведении энуклеации простаты. Стрелки по линии коагуляционного некроза. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел. × 400 ..... С. 82
- Рисунок 39 – Меньшее разволокнение гладкой мышечной и соединительной тканей предстательной железы по линии воздействия тулиевого волоконного лазера (TFL), представленный поперечно (А, Б)

- и продольно рассеченной (В) гладкой мышечной тканью. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$ ..... С. 83
- Рисунок 40 – Разорванный край по линии биполярного плазменного воздействия, представленный поперечно (А, Б) и продольно рассеченными (В) гладкими миоцитами, а также эпителиальной выстилкой концевых отделов желез (Г) простаты. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел.  $\times 400$ ..... С. 83
- Рисунок 41 – Большие очаги деструкции внутри гладких миоцитов фиброзно-мышечного компонента предстательной железы при биполярном плазменном воздействии. Электроннограмма; увел.  $\times 3\ 000$  ..... С. 84
- Рисунок 42 – Обширные очаги деструкции в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы при биполярном плазменном воздействии. Электроннограмма; увел.  $\times 7\ 500$ ..... С. 85
- Рисунок 43 – Нарушение цитоскелета гладких миоцитов в виде неравномерного уплотнения, разрежения и фрагментации участков цитоплазмы при биполярном плазменном воздействии. Электроннограмма; увел.  $\times 3\ 000$  ..... С. 85
- Рисунок 44 – Нарушение структуры гладкого миоцита (А) (черная стрелка) при биполярном плазменном воздействии. Локальные уплотнения участков цитоплазмы гладких миоцитов (белые стрелки) (А, Б, В). Электроннограмма; увел.  $\times 7\ 500$ ..... С. 86
- Рисунок 45 – Очаги деструкции гладких миоцитов фиброзно-мышечного компонента предстательной железы при биполярном плазменном воздействии. Фрагментация цитоскелета гладких миоцитов (А, Б, В). Электроннограмма; увел.  $\times 7\ 500$ ..... С. 86
- Рисунок 46 – Неповрежденные фибробласт (А) и гладкий миоцит (Б) в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы рядом с зоной воздействия тулиевого волоконного лазера. Электроннограмма; увел.  $\times 3\ 000$ ..... С. 87

Рисунок 47 – Дезорганизация (стрелки) и участок разрыва коллагеновых волокон в строме фиброзно-мышечного компонента предстательной железы при воздействии тулиевого волоконного лазера (TFL). Электроннограмма; увел. × 7 500 .....	С. 88
Рисунок 48 – Долевое распределение основной сопутствующей патологии среди пациентов 3 групп .....	С. 91
Рисунок 49 – Выраженность симптоматики нижних мочевых путей у пациентов в группах по данным анкетирования IPSS (общий балл IPSS) .....	С. 92
Рисунок 50 – Выраженность обструктивной симптоматики нижних мочевых путей в группах по данным анкетирования IPSS.....	С. 93
Рисунок 51 – Выраженность ирритативной симптоматики нижних мочевых путей в группах по данным анкетирования IPSS.....	С. 94
Рисунок 52 – Качество жизни пациентов в группах по данным шкалы Качества жизни (QoL).....	С. 95

**ПРИЛОЖЕНИЕ А**

(обязательное)

**Международная шкала оценки симптомов предстательной железы в баллах  
(International Prostate Symptom Score)**

Вопросы	Никогда	Реже чем 1 раз из пяти	Реже, чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Чаше, чем в половине случаев	Почти всегда
	0	1	2	3	4	5
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?						
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?						
3. Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание?						
4. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?						
5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи?						
6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?						
	Нет	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	5 или более раз
7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?						
Суммарный балл по IPSS =						

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б**

(обязательное)

**Шкала оценки качества жизни (Quality of life)**

Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания							
Как бы вы относились к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни? Индекс оценки качества жизни L=	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	Плохо	Очень плохо
		0	1	2	3	4	5

**ПРИЛОЖЕНИЕ В**

(обязательное)

**Выраженность симптоматики у пациентов с ДГПЖ по данным анкетирования IPSS и QoL. Данные представлены в формате среднего значения (M) и межквартильного интервала [Q1, Q3 – 25-й, 75-й квартили]**

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Шкала IPSS (балл)	16,86 [11,0; 21,5]	20,49 [19,0;23,0]	22,20 [18,0;26,0] <sup>1</sup>
Обструктивная симптоматика (балл)	9,75 [7,5;12,0]	12,89 [11,0;15,0] <sup>1</sup>	13,26 [11,0;16,0] <sup>1</sup>
Ирритативная симптоматика (балл)	7,11 [4,0;9,0]	7,59 [7,0;9,0]	8,94 [7,0;10,0] <sup>1,2</sup>
Шкала QoL (балл)	4,18 [3,0;5,0]	4,73 [4,0;5,0] <sup>1</sup>	5,00 [4,0;6,0] <sup>1</sup>
Примечание: <sup>1</sup> – статистически значимое изменение по сравнению с 1-й (нормальная масса тела) группой ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – статистически значимое изменение по сравнению со 2-й (избыточная масса тела) группой ( $p < 0,05$ ).			