



ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ НА РАЗВИТИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.Е.Ройтберг^{1,2}, К.Г.Мкртчян², Н.Г.Кульченко³

1. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
2. ОАО «Медицина», 125047, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10
3. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние нарушений ишемического характера в предстательной железе на развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Материалы и методы. Проведено экспериментальное исследование, в которое были включены 20 белых нелинейных половозрелых крыс. Все животные были поделены на 2 равные группы: основная и контрольная (интактная). Животным основной группы ($n=10$) мы создавали модель хронических ишемических нарушений в предстательной железе путем частичного лигирования нижней поллой вены. Спустя 1,5 мес мы проводили гормональное исследование всех крыс ($n=20$) — определение концентрации андрогенов (тестостерон, дигидротестостерон) и эстрогенов (эстрадиол) в крови животных и ткани предстательной железы.

Результаты. В крови животных обеих групп уровни общего тестостерона и эстрадиола достоверно не имели отличий ($p>0,05$). Уровень дигидротестостерона в сыворотке крови крыс основной группы на фоне ишемии был снижен на 18,1% по сравнению с интактной группой ($p>0,05$). Однако мы зафиксировали повышенный уровень тестостерона ($p<0,05$) и дигидротестостерона ($p>0,05$) в ткани предстательной железы на фоне хронической ишемии.

Заключение. Хронические ишемические нарушения в предстательной железе могут быть самостоятельным патогенетическим фактором развития ДГПЖ. Повреждение сосудов приводит к нарушению кровотока и гипоксии с повышением тканевой концентрации тестостерона, что потенцирует развитие ДГПЖ.

Ключевые слова:

доброкачественная гиперплазия предстательной железы, тестостерон, дигидротестостерон, эстрадиол, хроническая ишемия, экспериментальное исследование

Оформление ссылки для цитирования статьи

Ройтберг Г.Е., Мкртчян К.Г., Кульченко Н.Г. Влияние хронических ишемических нарушений в предстательной железе на развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 75-81. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-7>

Для корреспонденции

Кульченко Нина Геннадьевна — к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 15.04.2020, Рецензия (1) 16.04.2020, Рецензия (2) 25.04.2020, Принята к печати 24.06.2020

INFLUENCE OF CHRONIC ISCHEMIC DISORDERS IN THE PROSTATE ON THE DEVELOPMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

G.E.Roitberg^{1,2}, K.G.Mkrtchyan², N.G.Kulchenko³

1. N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),

1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

2. "Medicina",

10 2nd Tverskaya-Yamskaya lane, Moscow 125047, Russian Federation

3. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University),

6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To assess the degree of influence of ischemic disorders in the prostate on the level of androgens.

Materials and methods. This was an experimental study that included 20 white non-linear sexually Mature rats. All animals were divided into 2 equal groups: main and control (intact). In the main group of animals ($n=10$), we created a model of chronic ischemic disorders in the prostate by partial ligation of the inferior Vena cava. After 1.5 months, we conducted a hormonal study in all rats ($n=20$) — determining the concentration of androgens (testosterone, dihydrotestosterone) and estrogens (estradiol) in the blood of animals and prostate tissue.

Results. In the blood of animals of both groups, the level of total testosterone and estradiol did not significantly differ ($p>0.05$). The level of dihydrotestosterone in the blood serum of rats of the main group on the background of ischemia was reduced by 18.1%, compared to the intact group ($p>0.05$). However, we detected elevated levels of testosterone ($p<0.05$) and dihydrotestosterone ($p>0.05$) in prostate tissue against the background of chronic ischemia.

Conclusions. Chronic ischemic disorders in the prostate can be an independent pathogenetic factor in the development of BPH. Vascular damage leads to impaired blood flow and hypoxia, with increased tissue concentration of testosterone, which potentiates the development of BPH.

Keywords:

benign prostatic hyperplasia (BPH), testosterone, dihydrotestosterone, estradiol, chronic ischemia, experimental study

For citation

Roitberg G.E., Mkrtchyan K.G., Kulchenko N.G. Influence of chronic ischemic disorders in the prostate on the development of benign prostatic hyperplasia. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 75-81. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-7>

For correspondence

Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), urologist, senior lectures of the Departments of histology, cytology and embryology of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation.

Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 15.04.2020, Review (1) 16.04.2020, Review (2) 25.04.2020, Accepted 24.06.2020

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является распространенным заболеванием среди мужчин пожилого и старческого возраста [1–4]. ДГПЖ характеризуется увеличением объема простаты с характерными морфологическими изменениями [5, 6, 7]. По данным разных авторов, это заболевание значительно снижает качество жизни пациента [8, 9, 10]. Особенно грозными являются осложнения ДГПЖ (острая задержка мочеиспускания, гематурия, инфекция мочевых путей и т. д.), которые встречаются у каждого пятого пациента старше 50 лет, и их частота увеличивается до 35% у пациентов 70 лет и старше [8, 11].

Этиология ДГПЖ до конца не изучена. По мнению многих авторов, развитие ДГПЖ связано с несколькими факторами: гормональные изменения, хроническое воспаление предстательной железы, метаболические нарушения и т. д. [2, 5, 9, 12]. В последнее время в литературе появились сообщения о роли хронической ишемии в патогенезе ДГПЖ [13, 14, 15].

Цель исследования: оценить влияние нарушений ишемического характера в предстательной железе на развитие ДГПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование носило экспериментальное направление. В исследование были включены 20 белых нелинейных половозрелых крыс. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [16]. Все животные были поделены на 2 равные группы: основная и контрольная (интактная). Первым этапом у животных основной группы ($n=10$) была создана модель хронической ишемии предстательной железы путем хирургического вмешательства — частичного лигирования нижней полой вены. Вследствие этого возникают замедление оттока крови от тазовых

органов и задержка венозной крови в тканях предстательной железы. Из-за создавшейся компрессионной гиперволемии возникают вторичные нарушения в артериальных сосудах предстательной железы по типу перераспределительной ишемии, а ее клетки страдают от гипоксии.

Далее, через 1,5 мес после ишемического воздействия на предстательную железу, мы проводили гормональное исследование всем крысам ($n=20$) — определение концентрации андрогенов (тестостерон, дигидротестостерон) в крови и ткани простаты. Так как существует мнение, что в патогенезе ДГПЖ играет роль нарушение соотношения андрогены/эстрогены, то мы определяли уровень эстрогенов (эстрадиол) в крови и ткани простаты. Уровень гормонов в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесценции на аппарате Access 2 (Beckman Coulter, США). Для определения концентрации андрогенов в ткани предстательной железы мы готовили субстрат в соотношении ткань/физиологический раствор 1:10, который центрифугировали в течение 5 мин. Концентрация гормонов в клетках ткани предстательной железы определялась иммуноферментным методом (DRG Instrument GmbH, ФРГ) на анализаторе Artemis K-101 HTRF Microplate Reader (Berthold Technologies GmbH & Co. KG, ФРГ).

Статистическая обработка материала проводилась с применением программы STATISTICA 7.0. Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна–Уитни. Значимыми различия считали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После окончания эксперимента, через 1,5 мес мы измеряли объем предстательной железы у животных обеих групп. Мы выявили достоверную разницу по этому показателю между основной и контрольной группой животных: 346 ± 27 и 298 ± 21 мм³ соответственно ($p<0,05$). Таким образом, зафиксиро-

Таблица 1. Уровень андрогенов в крови животных обеих групп
Table 1. The level of blood androgens in both groups of animals

Исследуемые группы животных / Study groups of animals	Тестостерон, нг/мл / Testosterone, ng/ml	Дигидротестостерон, пг/мл / Dihydrotestosterone, pg/ml	Эстрадиол, пг/мл / Estradiol, pg/ml
Основная группа / the main group	3,8±0,4	440±36	23,6±3,14
Интактная группа / the intact group	3,9±0,8	537±48	29,5±4,7
<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05

ванный факт увеличения объема предстательной железы у крыс основной группы свидетельствует о развитии гиперплазии.

В крови животных обеих групп уровень общего тестостерона достоверно не отличался ($p>0,05$). Показатели дигидротестостерона в сыворотке крови крыс с ишемическими поражениями предстательной железы был ниже на 18,1%, а эстрадиола — на 20,8% по сравнению с контрольной группой, однако эти значения были недостоверными ($p>0,05$). Показатели концентрации андрогенов в крови у крыс обеих групп (в норме и при моделировании хронического ишемического поражения предстательной железы) представлены в таблице 1.

Показатели концентрации общего тестостерона в ткани предстательной железы имели достоверные различия между двумя группами животных и были выше у крыс с хроническими ишемическими поражениями предстательной железы на 22% ($p<0,05$). Уровень дигидротестостерона также был выше на 9,1% в основной группе животных, однако эти показатели достоверно не отличались ($p>0,05$). Концентрации эстрадиола в ткани простаты не имели значимых различий между группами экспериментальных животных ($p>0,05$). Более того, концентрация эстрадиола в ткани предстательной железы и в основной группе, и в контрольной не достигла порогового значения. Уровни андрогенов в ткани предстательной железы у обеих групп крыс (в норме и при моделировании хронических ишемических нарушений простаты) представлены в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Артериальная недостаточность, вызванная атеросклерозом, является распространенной клинической проблемой у пожилых людей [17]. Исследования показали, что существует связь между развитием ДГПЖ и проявлениями атеросклероза сосудов при инсулиннезависимом сахарном диабете, гипертонической болезни [1, 3, 5, 14].

Экспериментальные исследования показали, что атеросклероз сосудов тазовых органов у кроликов приводит к ишемии нижних мочевыводящих путей и провоцирует окислительный стресс, что приводит к функциональным изменениям в предстательной железе и в стенке мочевого пузыря [18]. У кроликов при хронической ишемии предстательной железы развиваются стромальный фиброз и кистозная атрофия концевых секреторных отделов [18]. Модель ишемии предстательной железы на крысах показала аналогичные морфологические изменения [19]. Железистая гипертрофия простаты, индуцированная нарушением кровоснабжения (ишемией), может быть взаимосвязана со снижением выработки сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [20].

Простата является органом, реагирующим на андрогены [21]. Известно, что существует корреляция между экспрессией аденорецепторов и прогрессией ДГПЖ. Более того, повышенная чувствительность к тестостерону в ткани простаты при ее узловой гиперплазии достоверно коррелирует с уровнем IPSS и объемом железы [22]. Таким образом, длительно существующая хроническая ишемическая предстательной железы может привести к изменениям в экспрессии рецепторов половых гормонов.

Результаты нашего исследования показали, что уровень андрогенов в сыворотке крови у крыс на фоне ишемии ниже. Этот факт находит клиническое применение в лечении ДГПЖ методом склерозирования сосудов простаты [23]. Мы считаем, что достоверные различия показателей половых гормонов между основной и интактной группами крыс не были достигнуты из-за малых сроков наблюдения за животными. Однако мы зафиксировали повышенный уровень тестостерона ($p<0,05$) и дигидротестостерона ($p>0,05$) в ткани предстательной железы на фоне хронической ишемии органа. Опираясь на известные сведения, что тестостерон и его метаболиты провоцируют гиперплазию предстательной железы, можно утверждать, что длительно

Таблица 2. Уровни андрогенов в ткани предстательной железы у животных обеих групп
Table 2. The level of androgens in prostate tissue in animals of both groups

Исследуемые группы животных / Study groups of animal	Тестостерон, пмоль/г / Testosterone, pmol/g	Дигидротестостерон, нг/г / Dihydrotestosterone, pg/g	Эстрадиол, нг/г / Estradiol, pg/g
Основная группа / the main group	3,3±0,2	89±3	<10*
Контрольная группа / the control group	2,6±0,3	81±2	<10*
<i>p</i>	<0,05	>0,05	>0,05

Примечание: * — показатели ниже порогового значения. Note: * — indicators below the threshold

существующие ишемические нарушения в простате могут быть триггерным фактором развития ДГПЖ.

Berger A. P. et al. использовали модель культивирования клеток стромы предстательной железы человека. Авторы обратили внимание, что клетки реагировали на гипоксию, усиливая секрецию нескольких факторов роста *in vitro*. Следовательно, гипоксия может провоцировать гиперплазию (рост) простаты у человека [24].

Участие авторов:

Ройтберг Г.Е. – научное редактирование.

Мкртчян К.Г. – концепция и дизайн исследования.

Кульченко Н.Г. – написание текста, техническое редактирование, поиск библиографических источников, оформление библиографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические ишемические нарушения в предстательной железе могут быть самостоятельным патогенетическим фактором развития ДГПЖ. Повреждение сосудов предстательной железы приводит к нарушению кровотока и гипоксии, с повышением тканевой концентрации тестостерона, что потенцирует развитие ДГПЖ.

Authors contribution:

Roitberg G.E. – scientific editing.

Mkrtychyan K. G. – the concept and design of the study.

Kulchenko N. G. – writing the text, technical editing, search for bibliographic sources, design of the bibliography.

Список литературы

1. Xuan HN, Huy HD, Bich NNT, Hoang GP, Van KL, Duy TN, et al. Anatomical Characteristics and Variants of Prostatic Artery in Patients of Benign Hyperplasia Prostate by Digital Subtraction Angiography. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Jul 13; 7(24): 4204–4208. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.361>
2. Bortnick EM, Simma-Chiang V, Kaplan SA. Long-term Consequences of Medical Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia. Rev Urol. 2019; 21(4): 154–157.
3. Chumakov PI, Marchenko LA, Kravchenko IV. Epidemiology of Age-Related Androgen Deficiency in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. RUDN Journal of Medicine. 2018; 22(3): 272–278. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-3-272-278>
4. Чекашкина В.Э., Страчук А.Г. Профилактика доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Вестник «Биомедицина и социология». 2018; 3(4): 41–44.
5. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int. 2013; 112(4): 432–441. <https://doi.org/10.1111/bju.12118>
6. Асташов В.В., Бородин Ю.И., Юров М.А., Ларионов П.М., Иванова Е.Б., Казаков О.В. и др. Крово-и лимфообращение в простате при дисциркуляторных нарушениях. Прикладная токсикология. 2012; 3(7): 27–35.
7. Кульченко Н.Г. Оптимизация подходов консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы ингибиторами 5-альфа-редуктазы. клинико-морфологическое исследование. Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2012; 1: 101–106.
8. Sudeep HV, Venkatakrishna K, Amrutharaj B, Anitha, Shyamprasad K. A phytosterol-enriched saw palmetto supercritical CO2 extract ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia by regulating the inflammatory and apoptotic proteins in a rat model. BMC Complement Altern Med. 2019; 19(1): 270. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2697-z>
9. Акобова Р., Рыжакин С.М. Консервативная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Вестник

- "Биомедицина и социология". 2019; 4 (2): 21–24. <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-2-21-24>
10. Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г. Взаимосвязь ультразвуковых и морфологических изменений ткани предстательной железы у пациентов с доброкачественной гиперплазией на фоне консервативной терапии. Андрология и генитальная хирургия. 2012; 13(3): 47–51.
11. Данилов В.В., Осинкин К.С., Севрюков Ф.А. Воспроизводимость результатов урофлоуметрии у пациентов с аденомой предстательной железы. Вопросы урологии и андрологии. 2019; 7(3): 5–9.
12. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В. Применение врачом общей практики интегрального подхода к оценке риска прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с инсулинорезистентностью. Справочник врача общей практики. 2018; (5): 14–19.
13. Berger AP, Bartsch G, Deibl M, Alber H, Pachinger O, Fritsche G, et al. Atherosclerosis as a risk factor for benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 2006; 98: 1038–1042.
14. Thurmond P, Yang JH, Li Y, Lerner LB, Azadzo KM. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. Korean J Urol. 2015; 56(3): 187–96. <https://doi.org/10.4111/kju.2015.56.3.187>
15. Кирпатовский В.И., Мкртчян К.Г., Фролова Е.В., Каза-ченко А.В. Роль гормональных факторов и нарушения кровоснабжения предстательной железы в патогенезе ДГПЖ. Экспериментальная и клиническая урология. 2013; (2): 38–45.
16. Hawkins P, Morton DB, Burman O, Dennison N, Honess P. A guide to defining and implementing protocols for the welfare assessment of laboratory animals: eleventh report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. Westwood K National Research Council. Lab Anim. 2011; 45(1): 1–13. <https://doi.org/10.1258/la.2010.010031>
17. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence

and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382(9901): 1329–1340.

18. Azadzi KM, Babayan RK, Kozłowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol* 2003; 170(2): 659–663. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000064923.29954.7e>

19. Zarifpour M, Nomiya M, Sawada N, Andersson KE. Protective effect of tadalafil on the functional and structural changes of the rat ventral prostate caused by chronic pelvic ischemia. *Prostate* 2015; 75(3): 233–241. <https://doi.org/10.1002/pros.22909>

20. Kozłowski R, Kershen RT, Siroky MB, Krane RJ, Azadzi KM. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. *J. Urol*. 2010; 165: 1019–1026.

References

1. Xuan HN, Huy HD, Bich NNT, Hoang GP, Van KL, Duy TN, et al. Anatomical Characteristics and Variants of Prostatic Artery in Patients of Benign Hyperplasia Prostate by Digital Subtraction Angiography. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Jul 13; 7(24): 4204–4208. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.361>
2. Bortnick EM, Simma-Chiang V, Kaplan SA. Long-term Consequences of Medical Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol*. 2019; 21(4): 154–157.
3. Chumakov PI, Marchenko LA, Kravchenko IV. Epidemiology of Age-Related Androgen Deficiency in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *RUDN Journal of Medicine*. 2018; 22(3): 272–278. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-3-272-278>
4. Chekashkina VE, Strachuk AG. Prevention of benign prostatic hyperplasia. *Bulletin "Biomedicine and sociology"*. 2018; 3(4): 41–44. (In Russian).
5. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int*. 2013; 112(4): 432–441. <https://doi.org/10.1111/bju.12118>
6. Astashov VV, Borodin Yul, Yurov MA, Larionov PM, Ivanova EB, Kazakov OV, et al. Blood and lymph circulation in the prostate in dyscirculatory disorders. *Journal of Applied toxicology*. 2012; 3(7): 27–35. (In Russian).
7. Kulchenko NG. Optimizing the conservative therapy of benign prostatic hyperplasia by inhibitors of 5- α -reductase. Clinical and morphological study. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2012; 1: 101–106. (In Russian).
8. Sudeep HV, Venkatakrishna K, Amrutharaj B, Anitha, Shyamprasad K. A phytosterol-enriched saw palmetto supercritical CO₂ extract ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia by regulating the inflammatory and apoptotic proteins in a rat model. *BMC Complement Altern Med*. 2019; 19(1): 270. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2697-z>
9. Akobova R1, Ryzhakin SM. Drug therapy of benign prostatic hyperplasia. *Bulletin "Biomedicine and sociology"*. 2019; 4(2): 21–24. (In Russian). <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-2-21-24>

21. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011; 82: 184–199.

22. Austin DC, Strand DW, Love HL, Franco OE, Jang A, Grabowska MM, et al. NF- κ B and androgen receptor variant expression correlate with human BPH progression. *Prostate*. 2016; 76(5): 491–511. <https://doi.org/10.1002/pros.23140>

23. Teichgräber U, Aschenbach R, Diamantis I, von Rundstedt FC, Grimm MO, Franiel T. Prostate Artery Embolization: Indication, Technique and Clinical Results. *Rofo*. 2018 Sep; 190(9): 847–855. <https://doi.org/10.1055/a-0612-8067>

24. Berger AP, Kofler K, Bektic J. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. *Prostate* 2003; 57: 57–65.

10. Kaprin AD, Kostin AA, Kulchenko NG. A relationship between ultrasound and morphological changes of prostate tissue in patients with benign hyperplasia during medical therapy. *Andrology and Genital Surgery*. 2012; 13(3): 47–51. (In Russian).

11. Danilov VV, Osinkin KS, Sevryukov FA. Reproducibility of uroflowmetry results in patients with benign prostatic hyperplasia. *Questions of urology and andrology*. 2019; 7(3): 5–9. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2019-3-5-9>

12. Roytberg G, Dorosh Z. Application of a holistic approach to assessing the risk of progression of atherosclerotic vascular disease in patients with insulin resistance by a general practitioner. *General practitioner's guide*. 2018; (5): 14–19. (In Russian).

13. Berger AP, Bartsch G, Deibl M, Alber H, Pachinger O, Fritsche G. Atherosclerosis as a risk factor for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2006; 98: 1038–1042.

14. Thurmond P, Yang JH, Li Y, Lerner LB, Azadzi KM. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. *Korean J Urol*. 2015; 56(3): 187–96. <https://doi.org/10.4111/kju.2015.56.3.187>

15. Kirpatovskij VI, Mkrtchyan KG, Frolova EV, Kazachenko AV. The role of the hormonal factors and blood supply disturbances of the prostate in the pathogenesis of the benign prostatic hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology*. 2013; 2: 38–45. (In Russian).

16. Hawkins P, Morton DB, Burman O, Dennison N, Honess P. A guide to defining and implementing protocols for the welfare assessment of laboratory animals: eleventh report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Westwood K National Research Council. Lab Anim*. 2011; 45(1): 1–13. <https://doi.org/10.1258/la.2010.010031>

17. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382(9901): 1329–1340.

18. Azadzi KM, Babayan RK, Kozłowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol* 2003; 170(2): 659–663. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000064923.29954.7e>

19. Zarifpour M, Nomiya M, Sawada N, Andersson KE. Protective effect of tadalafil on the functional and structural changes of the rat ventral prostate caused by chronic pelvic ischemia. *Prostate* 2015; 75(3): 233–241. <https://doi.org/10.1002/pros.22909>
20. Kozlowski R, Kershen RT, Siroky MB, Krane RJ, Aza-dzo KM. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. *J. Urol.* 2010; 165: 1019–1026.
21. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011; 82: 184–199.
22. Austin DC, Strand DW, Love HL, Franco OE, Jang A, Grabows-ka MM, et al. NF-κB and androgen receptor variant expression correlate with human BPH progression. *Prostate*. 2016; 76(5): 491–511. <https://doi.org/10.1002/pros.23140>
23. Teichgräber U, Aschenbach R, Diamantis I, von Rundstedt FC, Grimm MO, Franiel T. Prostate Artery Embolization: Indication, Technique and Clinical Results. *Rofo*. 2018 Sep; 190(9): 847–855. <https://doi.org/10.1055/a-0612-8067>
24. Berger AP, Kofler K, Bektic J. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. *Prostate* 2003; 57: 57–65.

Информация об авторах:

Ройтберг Григорий Ефимович – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», г. Москва, Российская Федерация, президент клиники ОАО «Медицина», г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 1032-9122, AuthorID: 218525

Мкртчян Карен Гагикович – к.м.н., врач-уролог, старший врач 3 клинического отделения клиники ОАО «Медицина», г. Москва, Российская Федерация.

Кульченко Нина Геннадьевна* – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, Author ID: 543055

Information about authors:

Grigory E. Roitberg – professor, academician of Russian Academy of Science, doctor of medical science, head of the Department of therapy and family medicine of the N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, President of the clinic "Medicina", Moscow, Russian Federation. SPIN: 1032-9122, AuthorID: 218525

Karen G. Mkrtchyan – Cand. Sci. (Med.), urologist, senior doctor of the 3rd clinical Department of the clinic "Meditsina", Moscow, Russian Federation.

Nina G. Kulchenko* – Cand. Sci. (Med.), urologist, senior lectures of the Departments of histology, cytology and embryology of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055