

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-18-28>

Влияние гексанового экстракта *Serenoa repens* на функцию мочевого пузыря при частичной инфравезикальной обструкции

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Сивков, В.И. Кирпатовский, Г.Д. Ефремов, С.А. Голованов, В.В. Дрожжева

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, стр. 4, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

Контакт: Сивков Андрей Владимирович, uroinfo@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Традиционно считают, что «мишенью» гексанового экстракта *Serenoa repens* (HESR) является собственно предстательная железа. Однако, в литературе встречаются данные о том, что терапевтическое действие HESR может осуществляться и на уровне мочевого пузыря. Нами была высказана гипотеза о прямом действии HESR на обструктивный мочевой пузырь, препятствующем развитию его дисфункции.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на 30 белых беспородных крысах – самках. Инфравезикальную обструкцию (ИВО) моделировали путем наложения лигатуры на предпузырный отдел уретры, в которую предварительно вводили катетер 18G. После удаления катетера формировалось выраженное сужение уретры, затрудняющее отток мочи. Животные были разделены на группы: опытную ($n = 10$); sham/плацебо ($n = 15$) и контрольную ($n = 5$). Со следующего после операции дня, крысам опытной серии ежедневно внутрижелудочно через зонд вводили HESR в виде водно-спиртовой суспензии (27,6 мг/кг), а sham группе – тот же объем 3,5% спиртового раствора. Через 2 недели оценили выживаемость животных, функциональное состояние мочевого пузыря, суточный диурез, биохимические изменения крови и мочи, характеризующие функциональное состояние почек. Функцию мочевого пузыря оценивали по данным инфузионной цистометрии. После обследования животных усыпляли и удаляли мочевой пузырь для определения его массы и гистологического исследования.

Результаты исследования. В течение 2 недель после моделирования ИВО в sham группе из-за почечной недостаточности умерло 10 (67%) животных, тогда как в опытной группе – 3 (30%). При обследовании выживших крыс в основной и sham группах выявили резкое переполнение мочевого пузыря. Объем мочевого пузыря оказался большим в опытной группе по сравнению с sham группой ($p < 0,05$). Суточный диурез животных опытной группы также был выше по сравнению с sham-группой, при том, что в sham-группе он был достоверно ниже по сравнению с контролем ($p = 0,045$). При цистометрии наполнения в sham группе повышение внутрипузырного давления возникло сразу после начала введения физраствора, а его рост сопровождался иррегулярными колебаниями, что является проявлением вторичной гиперактивности детрузора, тогда как в основной группе наблюдали плавный рост давления без колебаний до больших объемов мочи. Динамика индекса «объем/давление» в основной группе была близка к норме, что свидетельствует о лучшей COMPLIANCE стенок гипертрофированного мочевого пузыря при терапии HESR. Применение HESR способствовало лучшей сохранности функции почек. По показателям суточного диуреза, скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции натрия, суточной экскреции мочевины и креатинина с мочой – установлены статистически достоверные различия между основной и sham группами. В sham группе отмечена более выраженное повышение активности креатининфосфокиназы в крови по сравнению с HESR группой ($p < 0,05$), что свидетельствует о более значительном повреждении клеток почек и мочевого пузыря (цитотоксизм) при ИВО без терапии. У животных обеих групп наблюдали выраженную гипертрофию детрузора. Если в sham группе масса мочевого пузыря превысила средний показатель контрольной группы в 5,7 раза, то в группе HESR – в 10,5 раз. Гистологические исследования подтвердили развитие гипертрофии мочевого пузыря, статистически достоверно более выраженное в HESR группе: увеличение толщины детрузора ($p < 0,001$) и стенки мочевого пузыря ($p < 0,05$). При этом, площадь очагов перимускулярного склероза была значительно больше в sham группе ($p < 0,05$), что свидетельствует о декомпенсации мочевого пузыря. Утолщение стенки мочевого пузыря происходило также за счет подслизистого слоя, что было заметнее в sham серии ($p < 0,05$) и связано с наличием отека, воспалительного инфильтрата и склероза в этой зоне. В половине случаев sham серии наблюдали дезинтегрированные участки слизистой оболочки мочевого пузыря, тогда как в группе HESR таковые отсутствовали. В опытной серии во всех образцах отмечено выраженное расширение сосудов подслизистого слоя. При этом, если в опытной группе воспалительную инфильтрацию выявляли только в пределах подслизистого слоя, то в половине случаев sham серии обнаружили диффузную инфильтрацию всей стенки мочевого пузыря.

Заключение. В условиях тяжелой ИВО на фоне гипертрофии детрузора применение HESR способствует лучшему сохранению функциональных параметров мочевого пузыря (комплаентности и эвакуаторной способности), уменьшает степень воспаления и склерозирования стенки мочевого пузыря, препятствует развитию декомпенсации мочевого пузыря и, тем самым, содействует сохранению функции почек. Значительное уменьшение частоты развития и степени детрузорной гиперактивности на фоне HESR позволяет думать о прямом влиянии препарата на гладкомышечные клетки мышечной оболочки мочевого пузыря и/или на пути регуляции их сократительной активности. Механизмы влияния HESR на мочевой пузырь в настоящий момент не ясны. Это воздействие, вероятно, носит комплексный характер, где противовоспалительные эффекты HESR ожидаемо играют первостепенную роль.

Ключевые слова: гексановый экстракт; HESR; мочевой пузырь; обструкция; уретра; Пермиксон.

Для цитирования: Сивков А.В., Кирпатовский В.И., Ефремов Г.Д., Голованов С.А., Дрожжева В.В. Влияние гексанового экстракта *Serenoa repens* на функцию мочевого пузыря при частичной инфравезикальной обструкции. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):18-28; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-18-28>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-18-28>

The effect of the hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* on the bladder function in partial bladder outlet obstruction

EXPERIMENTAL STUDY

A.V. Sivkov, V.I. Kirpatovskiy, G.D. Efremov, S.A. Golovanov, V.V. Drozhzheva

N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

Contacts: Andrey V. Sivkov, uroinfo@yandex.ru

Summary:

Introduction. It is believed that the «target» of the hexane extract of *Serenoa repens* (HESR) is the prostate gland itself. However, there is evidence in the literature that the therapeutic effect of HESR can be carried out at the level of the bladder. We hypothesized about the direct effect of HESR on the obstructive bladder, preventing the development of its dysfunction.

Material and methods. The study was conducted on 30 white mongrel female rats. Bladder outlet obstruction (BOO) was modeled by applying a ligature to the urethra on 18G catheter. The animals were divided into groups: experimental – HESR ($n = 10$); sham/placebo ($n = 15$) and control ($n = 5$). From the day following the operation, rats of the experimental series daily received aqueous alcohol suspension of HESR (27.6 mg/kg) intragastrically through a probe, and the sham group received the same volume of 3.5% alcohol solution. After 2 weeks, the survival rate of the animals, the functional state of the bladder, daily diuresis, biochemical changes in blood and urine characterizing the functional state of the kidneys were evaluated. Bladder function was assessed according to infusion cystometry. After examination, the animals were euthanized and the bladders were removed to determine its mass and histological examination.

Results. Within 2 weeks in the sham group 10 (67%) rats died due to renal failure, while in the HESR group – only 3 (30%). An obvious overfilling of the bladder in the main and sham groups was revealed. Bladder volume was larger in the HESR group compared to the sham ($p < 0.05$) one. The daily diuresis of the animals of the main group was also higher compared to the sham group, and the decrease in diuresis in the sham group was lower compared to the control ($p = 0.045$). The functional state of the bladder was assessed by filling cystometry. In the sham group, an increase in intravesical pressure occurred immediately after the start of fluid infusion and its growth was accompanied by irregular fluctuations, which is a manifestation of secondary detrusor hyperactivity, while in the HESR group, a gradual increase in pressure without fluctuations up to large volumes of fluid was observed. The dynamics of the volume/pressure index in the main group was close to normal, which indicates better compliance of the wall of the hypertrophied bladder during HESR therapy. The use of HESR contributed to better preservation of kidney function. In terms of daily diuresis, glomerular filtration rate, tubular reabsorption of sodium, daily excretion of urea and creatinine in the urine, statistically significant differences were established between the main and sham groups. In the sham group, a more pronounced activity of creatine phosphokinase was noted compared to the HESR group ($p < 0.05$), which indicates a significant damage to kidney and bladder cells (cytolysis) during BOO. Animals of both groups showed pronounced detrusor hypertrophy. In the sham group the mass of the bladder exceeded the average value of the control group by 5.7 times, then in the HESR group it was 10.5 times. Histological studies confirmed the development of bladder hypertrophy, which was statistically significantly more pronounced in the HESR group: an increase in the thickness of the detrusor ($p < 0.001$) and bladder wall ($p < 0.05$). At the same time, the area of perimuscular sclerosis foci was significantly larger in the sham group ($p < 0.05$), which indicates bladder decompensation. Thickening of the bladder wall also occurred due to the submucosal layer, which was more noticeable in the sham series ($p < 0.05$) and was associated with the presence of edema, inflammatory infiltrates, and sclerosis in this area. In half of the cases of the sham series, de-epithelialized areas of the bladder mucosa were observed, while in the HESR group they were absent. In the experimental series, in all samples, a pronounced expansion of the vessels of the submucosal layer was noted. At the same time, in the experimental group inflammatory infiltration was detected only within the submucosal layer, then in half of the cases of the sham series, diffuse infiltration of the entire bladder wall was detected.

Conclusion. In BOO detrusor hypertrophy, the use of HESR contributes to the better preservation of the functional parameters of the bladder (compliance and evacuation ability), reduces the degree of inflammation and sclerosis of the bladder wall, prevents the development of decompensation of the bladder and, thereby, contributes to the preservation of kidney function. A significant decrease in the frequency of development and the degree of detrusor hyperactivity against HESR makes it possible to think about its direct effect on the smooth muscle cells of the bladder wall and/or on the way of regulating their contractile activity. The mechanisms of the HESR effects on the BOO bladder are currently unclear. This is probably of a complex nature, where the anti-inflammatory effects of *Serenoa Repens* are expected to play a primary role.

Key words: hexane extract; HESR; bladder; obstruction; urethra; Permixon.

For citation: Sivkov A.V., Kirpatovskiy V.I., Efremov G.D., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V. The effect of the hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* on the bladder function in partial bladder outlet obstruction. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):18-28; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-18-28>

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно считают, что «мишенью» гексанового экстракта *Serenoa repens* (HESR – hexanic extract of *Serenoa repens*), широко используемого для лечения расстройств мочеиспускания у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в сочетании с хроническим простатитом, является собственно предстательная железа. Взаимодействие между клетками предстательной железы и HESR реализуется на нескольких уровнях и проявляется антиандрогенным, противовоспалительным и проапоптотическим эффектами [1]. Однако в литературе встречаются данные, свидетельствующие, что терапевтическое действие экстракта *Serenoa Repens* может также осуществляться на уровне мочевого пузыря, но сведения по этому вопросу крайне ограничены [2, 3]. С учетом этого нами была высказана гипотеза о возможности прямого действия HESR (Пермиксон) на об-

структивный мочевой пузырь, препятствующего развитию его дисфункции, не опосредованного, но дополняющего влияние препарата на предстательную железу [4]. Для подтверждения этой гипотезы и было предпринято данное исследование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 30 белых беспородных крысах – самках годовалого возраста массой 330-370 г. Специально были отобраны самки достаточно «пожилого» возраста с соответствующими возрастными изменениями мочевого пузыря, не связанными с предстательной железой. Животные были разделены на группы: опытную ($n = 10$); sham/плацебо ($n = 15$) и контрольную/интактные крысы ($n = 5$).

Инфравезикальную обструкцию (ИВО) моделировали у животных основной и sham групп путем наложения лигатуры на предпузырный отдел уретры, ■

которую предварительно катетеризировали кубитальным катетером 18G (диаметр – 1,25 мм), как описано в публикациях [5, 6]. После удаления катетера формировалось выраженное сужение уретры, затрудняющее отток мочи.

Со следующего после операции дня крысы опытной серии ежедневно получали HESR (Пермиксон, Pierre Fabre Medicament, Франция) в виде водно-спиртовой суспензии в дозе 27,6 мг/кг, которую вводили внутривентрикулярно через зонд. Дозу рассчитали, исходя из терапевтической дозы препарата, рекомендованной для человека (320 мг в сутки или 5 мг/кг), с учетом межвидового переноса дозы на основе коэффициента различий в площади поверхности тела для мелких лабораторных животных, что составило 30 мг/кг [7]. Непосредственно перед введением животным содержимое капсулы фармакопейного препарата (160 мг препарата) растворяем в 1,6 мл 70% этилового спирта с получением маточного раствора с концентрацией 100 мг/мл. В последующем его смешивали с дистиллированной водой в соотношении 1:20. Итоговая концентрация Пермиксона – 5 мг/мл, а спирта – 3,5%. Объем полученной суспензии, необходимый для введения, определяли исходя из массы каждой крысы (варьировал в пределах 1,5-1,8 мл). Крысам sham группы ежедневно внутривентрикулярно вводили аналогичный объем 3,5% спиртового раствора.

Через 2 недели животных обследовали с определением их выживаемости, функционального состояния мочевого пузыря и биохимических изменений крови и мочи, характеризующих функциональное состояние почек. Животных содержали в обменных клетках для определения суточного диуреза, сбора суточной мочи и получения проб для последующего биохимического анализа. Животные всех групп получали стандартный гранулированный корм, рекомендованный для содержания грызунов.

Функцию мочевого пузыря оценивали по данным инфузионной цистометрии. Мочевой пузырь катетеризировали в области верхушки кубитальным катетером 20G, подсоединенным к инфузионной системе для постепенного его наполнения, и через уретру – катетером 18G для регистрации динамики внутрипузырного давления, которую осуществляли на аппаратно-программной комплексе («Биола», Россия), с обработкой полученных данных компьютерной программой A5 170424 [8]. Рассчитывали следующие показатели: максимальный объем наполнения мочевого пузыря до начала мочеиспускания, максимальное внутрипузырное давление в начале мочеиспускания, зависимость «объем/давление» в течение всего процесса цистометрии, амплитуду спонтанных колебаний внутрипузырного давления в процессе цистометрии.

После завершения функциональных исследований брали пробы крови из нижней полой вены для после-

дующих биохимических исследований, животных усыпляли и удаляли мочевой пузырь для определения его массы взвешиванием и для гистологического исследования.

Биохимическое исследование проб крови и мочи выполняли на анализаторе «ADVIA-2000 (Siemens) с определением следующих показателей: концентрации мочевины, креатинина, калия, натрия, белка, активность ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинфосфокиназы (КФК). Из этих данных рассчитывали величину скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции натрия, суточную экскрецию с мочой метаболитов и ферментов.

Для проведения патоморфологического исследования готовили гистологические срезы по стандартной методике с их окраской гематоксилином и эозином. Для определения морфометрических параметров изображения отцифровывали и загружали в компьютерную программу «HistoScan» (фирма Biovitrum, Россия, Санкт-Петербург). Определяли толщину стенки мочевого пузыря, его отдельных слоев и мышечных пучков, а также площадь очагов склероза мышечной оболочки и выраженность воспалительной реакции по степени распространенности воспалительных инфильтратов. Измерения проводили не менее чем в 10 точках в разных участках препарата (рис. 1).

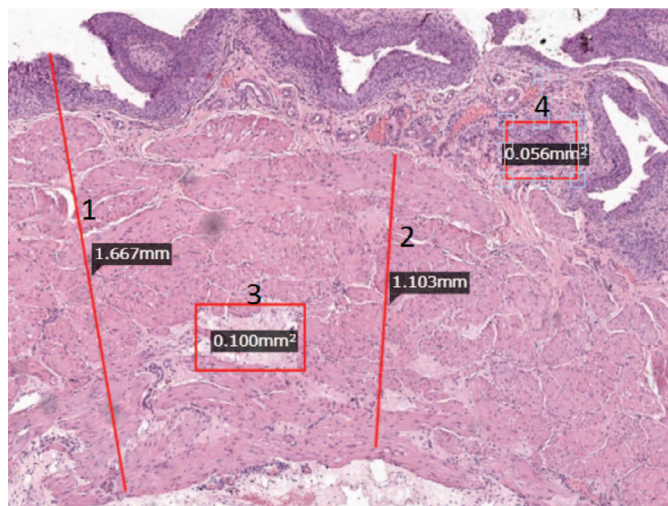


Рис. 1. Пример измерения морфометрических параметров на гистологическом срезе. 1 – общая толщина стенки; 2 – толщина мышечного слоя; 3 – площадь участка склероза; 4 – площадь очага воспалительной инфильтрации
Fig. 1. An example of measuring morphometric parameters on a histological section. 1 – total wall thickness; 2 – thickness of the muscle layer; 3 – area of sclerosis; 4 – area of the focus of inflammatory infiltration

Статистическую обработку проводили с использованием программ Excel-2013 и Statistica 6.0 для расчета средних значений и ошибки средней ($M \pm m$) и достоверности различий между группами по критерию Стьюдента для количественных показателей или по критерию χ^2 для сравнения качественных параметров. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение 2 недель после моделирования ИВО в sham группе умерло 10 из 15 крыс (на 3-и сутки – 6 крыс и на 8-е и 11-е сутки – по 2 крысы), летальность – 67%, тогда как в опытной группе за это время умерло 3 крысы (на 3-и, 5-е и 7-е сутки), летальность – 30%. Причиной гибели животных предположительно явилось развитие почечной недостаточности, так как у этих крыс отмечался резко сниженный диурез (табл. 1), а при аутопсии выявляли гидронефротическую трансформацию почек. Хотя летальность оказалась существенно выше в sham группе, статистический анализ с использованием критерия χ^2 выявил лишь пограничные со статистической достоверностью значения ($p=0,070$), что связано с небольшим числом наблюдений в группах.

При обследовании выживших крыс через 2 недели после моделирования ИВО в основной и sham группах выявили резкое переполнение и перерастяжение мочевого пузыря, тогда как в норме он, как правило, выглядит спавшимся (рис. 2).

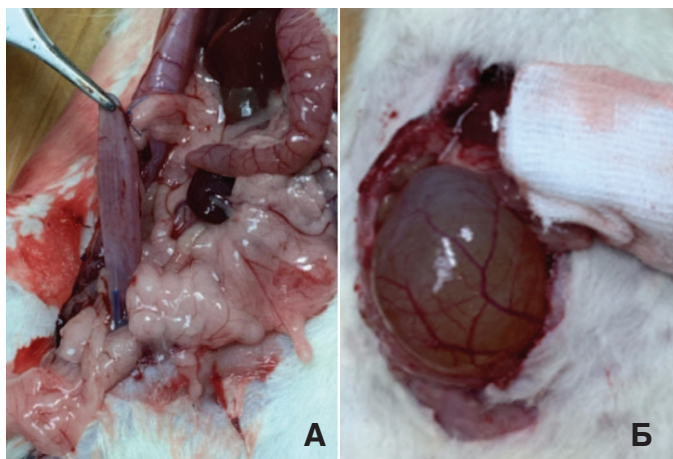


Рис. 2. Внешний вид мочевого пузыря крысы в норме (А) и через 2 недели после моделирования инфравезикальной обструкции (Б)
Fig. 2. The appearance of the bladder of a rat in the norm (A) and 2 weeks after the modeling of infravesical obstruction (B)

При этом объем мочи, определенный в обструктивном мочевом пузыре сразу после вскрытия брюшной полости и катетеризации мочевого пузыря, оказался большим в опытной группе по сравнению с sham группой. Если в sham группе он колебался в диапазоне от 3 до 4,8 мл (в среднем $4,0 \pm 0,3$ мл), то у крыс опытной серии он варьировал от 3 до 15 мл (в среднем, $8,3 \pm 1,6$ мл). Различия оказались статистически достоверными ($p < 0,05$). У интактных крыс емкость мочевого пузыря составляла 0,6–0,8 мл (в среднем $0,7 \pm 0,02$ мл).

Несмотря на более значительное растяжение мочевого пузыря у крыс, получавших HESR, он сохранял высокую способность эвакуации мочи, о чем свидетельствовали данные суточного диуреза, которые у выживших животных опытной группы составили $10,4 \pm 2,6$ мл/сутки (от 4 до 25 мл), а в sham группе –

всего $7,4 \pm 2,1$ мл/сутки (от 0,4 до 14 мл). У интактных животных суточный диурез составляет $13,3 \pm 1,6$ мл/сутки (от 8,5 до 18 мл). При этом в опытной группе лишь у одной из выживших крыс (15%) суточный диурез был ниже минимальных значений, характерных для интактных животных, тогда как в sham группе – у 4 из 5 крыс (80%) диурез был значительно ниже минимального нормального значения, что также свидетельствует о лучшем функциональном состоянии почек крыс основной группы. При статистическом анализе с использованием критерия Стьюдента различия между опытной и sham группами не достигли достоверной значимости ($p=0,11$), но степень уменьшения диуреза в sham группе по сравнению с интактными животными оказалось статистически значимой ($p=0,045$), тогда как значения диуреза при терапии HESR и у контрольных животных статистически значимо не различались. Анализ с использованием критерия χ^2 выявил статистически значимые различия между числом животных со снижением диуреза ниже минимального значения в норме в опытной и sham группах ($p=0,025$).

Цистометрия наполнения

Функциональное состояние мочевого пузыря оценивали методом цистометрии наполнения. Такие показатели цистометрии как максимальная функциональная емкость мочевого пузыря и внутрипузырное давление при начале мочеиспускания в опытной и sham группах существенно не различались и составили: $4,9 \pm 0,4$ мл и $4,4 \pm 0,3$ мл и $50,2 \pm 4,1$ и $49,9 \pm 5,6$ см H_2O , соответственно. В группе контроля эти параметры, в среднем, составили $0,7 \pm 0,02$ мл и $28,7 \pm 1,4$ см H_2O . Отсутствие различий в значениях внутрипузырного давления при начале мочеиспускания в опытной и sham группах мы связываем с тем, что в эксперименте ИВО была создана суживающей уретру лигатурой и проводимая терапия не могла повлиять на сопротивление уретры, а следовательно, на то, при каком давлении уретральное сопротивление будет преодолено и начнется мочеиспускание. В отношении максимальной функциональной емкости мочевого пузыря следует отметить, что в sham серии этот показатель оказался практически таким же, как и при измерении внутрипузырного объема мочи при первичной катетеризации мочевого пузыря, тогда как в опытной группе значения, полученные при цистометрии наполнения, оказались существенно ниже. Наш взгляд эти различия могут свидетельствовать о влиянии терапии HESR на способность обструктивного мочевого пузыря восстанавливать тонус детрузора после его деблокирования и нормализации внутрипузырного давления.

При более детальном анализе результатов инфузионной цистометрии выявили существенные различия между группами. В sham группе повышение внутрипузырного давления возникало практически сразу

после начала введения физраствора, а его рост сопровождался иррегулярными колебаниями (рис. 3А), тогда как в основной группе наблюдали более плавный рост давления, без колебаний и с его существенным подъемом при введении более значительного объема физраствора (рис. 3Б).

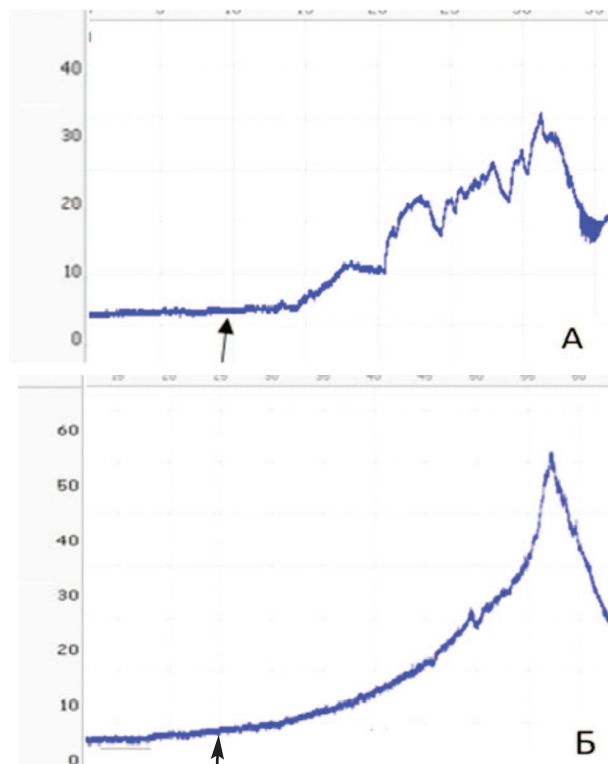


Рис. 3. Результаты цистометрии наполнения. А – Типичный пример динамики внутрипузырного давления при постепенном инфузионном наполнении мочевого пузыря у крысы sham серии. Б – Типичный пример динамики внутрипузырного давления при постепенном инфузионном наполнении мочевого пузыря крысы основной группы

Fig. 3. Filling cystometry results. А – A typical example of the dynamics of intravesical pressure during gradual infusion filling of the bladder in a sham series rat. Б – A typical example of the dynamics of intravesical pressure during gradual infusion filling of the bladder of the rats of the main group

Динамическое определение зависимости «объем/давление» выявило более плавный рост этого показателя в основной группе при введении первых 3 мл физраствора с последующим ускорением его роста и достижением более высоких значений (рис. 4). Такая

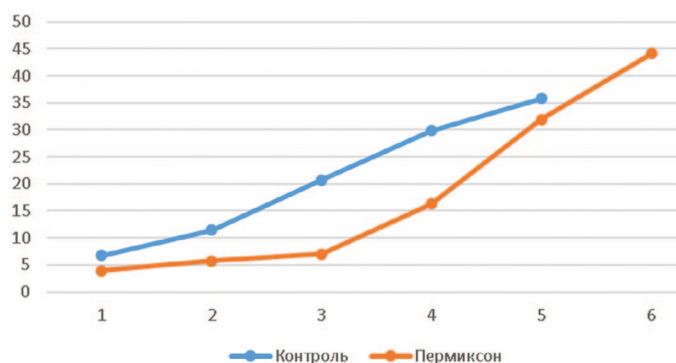


Рис. 4. Сравнительная динамика индекса «объем/давление» в изучаемых группах (ось абсцисс – давление в см H₂O, ось ординат – объем введенного физраствора в мл)

Fig. 4. Comparative dynamics of the «volume/pressure» index in the studied groups (abscissa axis – pressure in cm H₂O, ordinate axis – volume of injected saline solution in ml)

динамика близка к изменению этого индекса у крыс с нормальным мочевым пузырем и, по нашему мнению, свидетельствует о лучшем сохранении эластичности (комплаентности) стенки гипертрофированного мочевого пузыря при терапии HESR. Это предположение согласуется с данными о возможности накопления большего объема мочи у крыс, получавших HESR. Более «жесткая» стенка мочевого пузыря ведет к более быстрому достижению критического уровня внутрипузырного давления, превышающего возможности сфинктера по удержанию мочи (рис. 4).

Как было указано выше, в sham серии при наполнении мочевого пузыря на фоне прогрессивного роста внутрипузырного давления возникали спонтанные колебания давления амплитудой от 4 до 6,9 см H₂O (в среднем 5,3±0,5 см H₂O), что можно расценить, как проявление вторичной гиперактивности детрузора, тогда как в основной группе спонтанные колебания давления практически отсутствовали: амплитуда 0-1,6 см H₂O (в среднем 1,1±0,3 см H₂O). Статистический анализ выявил достоверные различия по этому показателю ($p < 0,01$).

Наличие высокоамплитудных спонтанных колебаний внутрипузырного давления в фазу накопления мочи свидетельствует о формировании детрузорной гиперактивности, часто развивающейся при инфравезикальной обструкции. Значительное уменьшение частоты развития и амплитуды спонтанных сокращений детрузора на фоне HESR позволяет сделать заключение о прямом влиянии препарата на гладкомышечные клетки мышечной оболочки мочевого пузыря и/или на механизмы регуляции их сократительной активности (в данном случае на порог возбудимости клеток).

Таким образом, исходя из приведенных данных, можно сделать заключение, что лечение HESR способствует лучшему сохранению функциональных параметров мочевого пузыря, а именно, комплаентности стенки мочевого пузыря, эвакуаторной способности детрузора и препятствует развитию гиперактивности детрузора.

Биохимические исследования

Важной задачей нашего исследования, помимо подтверждения прямого действия HESR на мочевой пузырь, было определение, способствует ли это действие сохранению функции почки, поскольку часто при выраженной ИВО наблюдается развитие почечной недостаточности разной степени тяжести.

Проведенные исследования показали, что терапия HESR способствует сохранению ряда показателей, характеризующих функцию почек, на более близких к норме значениях, чем в sham серии. Хотя при биохимических исследованиях не выявили достоверных различий между группами по уровням креатинина и мочевины крови, но по таким важным параметрам, как суточный диурез, скорость клубочковой фильтрации

и канальцевая реабсорбция натрия, были установлены достоверные различия.

Показано, что в sham опытах диурез снижался почти в 2 раза, тогда как терапия HESR приводила к сохранению диуреза на более близких к норме значениях, что, с одной стороны, может быть следствием лучшей сохранности эвакуаторной функции мочевого пузыря, а с другой – сохранности фильтрационной способности почек. Подтверждением значимости последнего фактора являются данные о достоверно меньшем снижении клиренса креатинина на фоне HESR, по сравнению с sham опытами. Также в меньшей степени ухудшалась канальцевая реабсорбция натрия, как в процентном отношении к объему профильтрованного натрия, так и в абсолютных значениях (табл. 1).

О лучшей сохранности функционального состояния почек при терапии HESR крыс с ИВО свидетельствуют и данные биохимического анализа мочи. В опытах sham серии выявили достоверное снижение концентрации мочевины в моче, а также суточной экскреции мочевины и креатинина с мочой, тогда как в опытной серии все эти показатели не отличались от нормальных значений. То есть, применение HESR препятствует существенному ухудшению азотовыделительной функции почек при ИВО (табл. 2).

Для оценки выраженности повреждения клеток почек и обструктивного мочевого пузыря (цитоллиза), вызванного выраженной ИВО, определяли активность ферментов в крови и моче. В обеих группах выявили повышение активности АСТ, ЛДГ и КФК в крови, тогда как активность АЛТ и ЩФ достоверно не менялась. При этом, если повышение активности АСТ и ЩФ в обеих группах было примерно одинаковым, то в отношении КФК отмечен достоверно более выраженный рост активности фермента в sham группе животных по сравнению с HESR группой (табл. 3).

Этот факт заслуживает особого внимания, поскольку повышение активности КФК может быть связано с повреждением гладкомышечных клеток детрузора обструктивного мочевого пузыря, а менее значительный рост активности этого фермента в опытной группе отражает лучшую сохранность гладкомышечных клеток детрузора при терапии HESR.

Патоморфологические исследования

При исследовании удаленного мочевого пузыря выявили, что в обеих сериях происходила его значительная гипертрофия, но ее степень оказалась достоверно более выраженной в группе животных, леченых HESR: масса мочевого пузыря возрастала с 96 ± 4 мг в норме до 547 ± 61 мг в sham серии и до 1004 ± 104 мг

Таблица 1. Влияние терапии HESR на показатели функционального состояния почек у крыс с выраженной ИВО
Table 1. The effect of HESR therapy on indicators of the functional state of the kidneys in rats with severe IVO

Показатели Indicators	Норма Norm	HESR 2 недели HESR 2 weeks	Sham 2 недели Sham 2 weeks
Концентрация мочевины в крови (ммоль/л) Blood urea concentration (mmol/l)	$8,3 \pm 0,3$	$13,9 \pm 1,1$	$12,2 \pm 2,4$
Концентрация креатинина в крови (мкмоль/л) Blood creatinine concentration (μ mol/l)	60 ± 2	126 ± 16	101 ± 6
Суточный диурез (мл) Daily diuresis (ml)	$13,3 \pm 0,5$	$10,4 \pm 0,8$	$7,4 \pm 0,7^*$
Клиренс креатинина (мл/мин) Creatinine clearance (ml/min)	$2,92 \pm 0,09$	$0,98 \pm 0,10$	$0,58 \pm 0,06^*$
Реабсорбция натрия (%) Sodium reabsorption (%)	$99,5 \pm 0,1$	$96,9 \pm 0,2$	$93,8 \pm 0,3^{**}$
Абсолютное количество реабсорбированного натрия (ммоль/мин) Absolute amount of reabsorbed sodium (mmol/min)	199 ± 11	137 ± 21	$80 \pm 11^*$

Примечание: достоверность различий между опытной и sham группами: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$
Note: significance of differences between the experimental and sham groups: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Таблица 2. Параметры биохимического исследования мочи в опытной и контрольной группах
Table 2. Parameters of the biochemical study of urine in the experimental and control groups

Показатели Indicators	Норма Norm	HESR 2 недели HESR 2 weeks	Sham 2 недели Sham 2 weeks
Концентрация мочевины в моче (ммоль/л) Urine urea concentration (mmol/l)	218 ± 26	234 ± 10	$170 \pm 21^*$
Концентрация креатинина в моче (мкмоль/л) Urine creatinine concentration (μ mol/l)	$10,2 \pm 1,2$	$10,1 \pm 1,1$	$9,4 \pm 1,0$
Суточная экскреция мочевины с мочой (ммоль/л) Daily urinary excretion of urea (mmol/l)	2757 ± 184	2882 ± 426	$1092 \pm 218^*$
Суточная экскреция креатинина с мочой (мкмоль/л) Daily urinary creatinine excretion (μ mol/l)	135 ± 6	131 ± 5	$78 \pm 14^*$

Примечание: достоверность различий между опытной и контрольной группами: * $p < 0,05$
Note: significance of differences between the experimental and control groups: * $p < 0,05$

в HESR серии (различия между опытной и контрольной группами достоверны при $p < 0,01$).

Более выраженная гипертрофия детрузора в серии с терапией HESR подтвердилась при морфометрическом исследовании срезов обструктивных мочевого пузыря (табл. 4).

Средняя толщина мышечной стенки мочевого пузыря в опытной и sham сериях составила $0,801 \pm 0,099$ и $0,469 \pm 0,32$ мм ($p < 0,001$). В опытной серии в большей степени возросла также общая толщина стенки мочевого пузыря, по сравнению с sham: $1,085 \pm 0,109$ и $0,817 \pm 0,011$ мм, соответственно ($p < 0,05$). При этом, соотношение толщины детрузора и толщины всей стенки мочевого пузыря составило $73,3 \pm 1,7\%$ и $57,4 \pm 3,5\%$, соответственно ($p < 0,01$), что свидетельствует о преобладающем вкладе гипертрофии детрузора в утолщение стенки обструктивного мочевого пузыря.

Утолщение стенки мочевого пузыря происходило также за счет подслизистого слоя, что было более выражено в sham серии опытов: $0,198 \pm 0,030$ мм по сравнению с $0,134 \pm 0,007$ мм при терапии HESR ($p < 0,05$), что связано как с наличием более выраженного отека и вос-

палительного инфильтрата в этой зоне, а в отдельных препаратах – с развивающимся склерозом (рис. 5А, Б). При этом в половине случаев sham серии выявляли наличие деэпителизированных участков слизистой оболочки (рис. 5В), тогда как в группе HESR участков деэпителизации слизистой мочевого пузыря не выявляли, что может быть связано с развитием более выраженного воспаления в sham экспериментах.

При этом в опытной серии во всех образцах выявляли выраженное расширение сосудов подслизистого слоя (рис. 5Б), тогда как в sham серии гиперемии подслизистого слоя выявили лишь в половине опытов, и она была менее выражена.

Если в опытной группе воспалительную инфильтрацию выявляли только в пределах подслизистого слоя, то в половине случаев sham серии выявляли диффузную инфильтрацию всей стенки мочевого пузыря (рис. 6).

Последствием длительно текущего воспаления становится активация склеротического процесса. Проявления склеротического процесса во всех слоях стенки мочевого пузыря оказались значительно более выра-

Таблица 3. Влияние терапии HESR на активность ферментов в крови и моче

Table 3. Effect of HESR therapy on enzyme activity in blood and urine

Показатели Indicators	Норма Norm	HESR 2 недели HESR 2 weeks	Sham 2 недели Sham 2 weeks
Активность ферментов в крови / Enzyme activity in the blood			
Активность АСТ в крови (МЕ/л) / AST activity in blood (IU/l)	68 + 2	117 ± 16	128 ± 10
Активность АЛТ в крови (МЕ/л) / ALT activity in blood (IU/l)	36 + 3	23 ± 2	31 ± 2*
Активность ЛДГ в крови (МЕ/л) / LDH activity in blood (IU/L)	320 + 22	1618 ± 223	1692 ± 244
Активность ЩФ в крови (МЕ/л) / ALP activity in blood (IU/l)	169 + 8	240 ± 29	202 ± 34
Активность КФК в крови (МЕ/л) / CPK activity in blood (IU/l)	198 + 23	499 + 31	627 + 39*
Активность ферментов в моче / Enzyme activity in the urine			
Активность АСТ в моче (МЕ/л) / AST activity in urine (IU/l)	1,6 ± 0,7	9,2 ± 3,8	4,8 ± 2,2
Активность АЛТ в моче (МЕ/л) / ALT activity in urine (IU/l)	2,6 ± 1,6	7,8 ± 3,7	5,5 ± 2,5
Активность ЛДГ в моче (МЕ/л) / LDH activity in urine (IU/L)	5,2 ± 0,9	5,8 ± 0,9	4,8 ± 0,8
Активность ЩФ в моче (МЕ/л) / ALP activity in urine (IU/l)	4,8 ± 0,6	7,4 ± 5,4	13,0 ± 11,3
Активность КФК в моче (МЕ/л) / CPK activity in urine (IU/l)	1,4 ± 0,4	17,4 ± 10,3	2,8 ± 0,9*

Примечание: достоверность различий между опытной и контрольной группами: * $p < 0,05$
Note: significance of differences between the experimental and control groups: * $p < 0,05$

Таблица 4. Показатели морфометрии гистологических срезов стенки мочевого пузыря

Table 4. Morphometric parameters of histological sections of the bladder wall

Показатели Indicators	Норма Norm	HESR 2 недели HESR 2 weeks	Sham 2 недели Sham 2 weeks
Толщина подслизистого слоя (мм) Submucosal thickness (mm)	0,109 ± 0,009	0,134 ± 0,007*	0,198 ± 0,030
Толщина детрузора (мм) Detrusor thickness (mm)	0,254 ± 0,021	0,801 ± 0,099***	0,469 ± 0,32
Толщина стенки мочевого пузыря (мм) Bladder wall thickness (mm)	0,363 ± 0,015	1,085 ± 0,109*	0,817 ± 0,011
Отношение толщины детрузора и всей стенки мочевого пузыря (%) The ratio of the thickness of the detrusor and the entire bladder wall (%)	69,9 ± 1,0	73,3 ± 1,7**	57,4 ± 3,5
Площадь очагов склероза (мм ²) Area of sclerosis foci (mm ²)	0	0,026 ± 0,02*	0,051 ± 0,011

Примечание: достоверность различий между опытной и sham группами: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$
Note: significance of differences between the experimental and sham groups: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

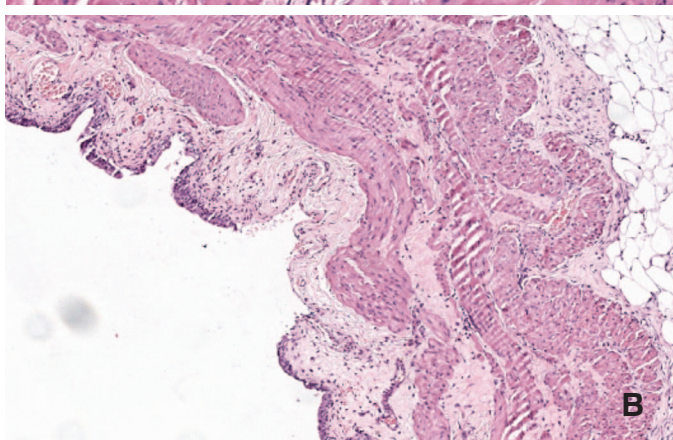
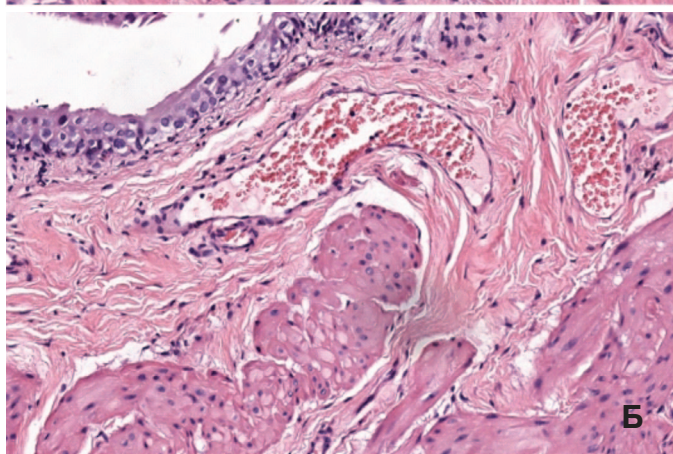
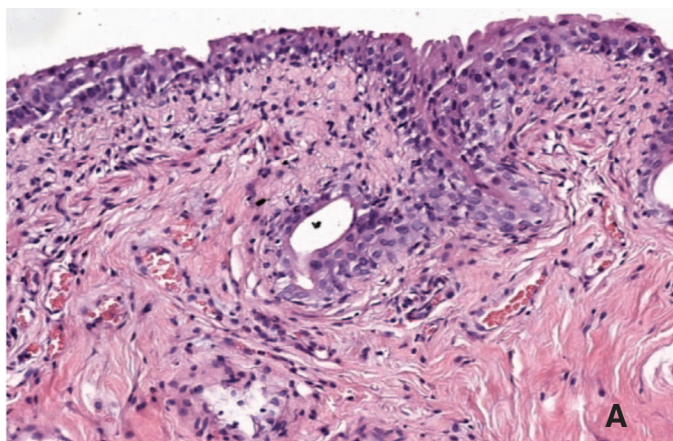


Рис. 5. А – Выраженное утолщение подслизистого слоя с диффузным воспалительным инфильтратом и склерозом в sham группе, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200х. Б – умеренный склероз подслизистого слоя с выраженным расширением кровеносных сосудов и минимальной воспалительной реакцией в HESR группе, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200х. В – участок деэпителизации слизистой мочевого пузыря, утолщение подслизистого слоя в sham группе, окраска гематоксилином и эозином, ув. 100х
Fig. 5. А – Pronounced thickening of the submucosal layer with diffuse inflammatory infiltrate and sclerosis in the sham group, H&E staining, x 200. Б – moderate sclerosis of the submucosal layer with pronounced dilation of blood vessels and minimal inflammatory response in the HESR group, H&E staining, x 200. В – site of de-epithelialization of the bladder mucosa, thickening of the submucosal layer in the sham group, H&E staining, x 100

жены в sham серии. В этих опытах в мышечной оболочке выявляли как выраженный диффузный перимускулярный склероз (толстые прослойки соединительной ткани, окружающие пучки гладкомышечных клеток), так и локальные очаги склероза разной площади (рис. 7), тогда как в опытной серии площадь склеротических очагов была достоверно ($p < 0,05$) меньше – $0,026 \pm 0,02$ по сравнению с $0,051 \pm 0,011$ мм² в sham группе (табл. 4).

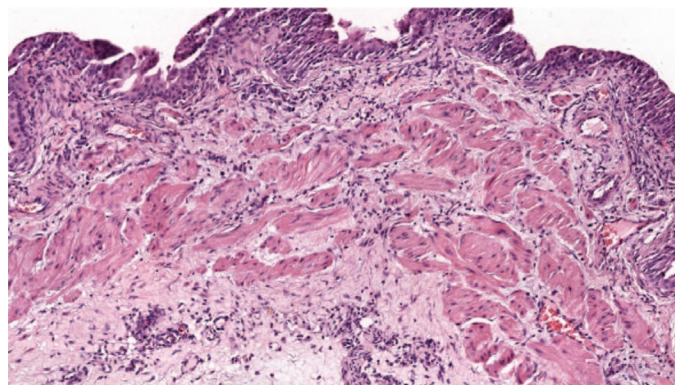


Рис. 6. Выраженный диффузный воспалительный инфильтрат, захватывающий всю стенку мочевого пузыря, sham группа, окраска гематоксилином и эозином, ув. 100х
Fig. 6. Severe diffuse inflammatory infiltrate involving the entire bladder wall, sham group, H&E staining, x 100

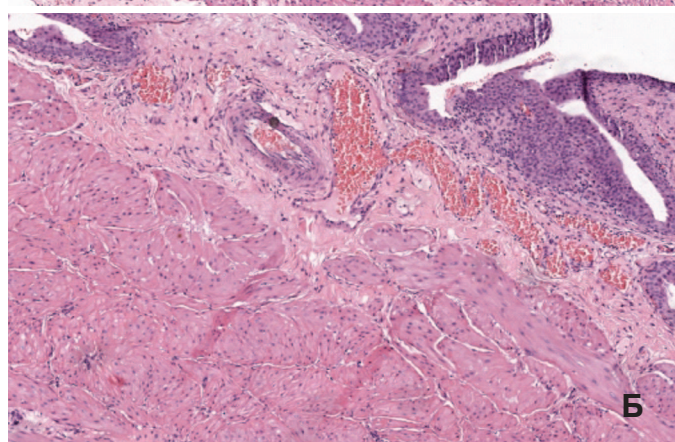
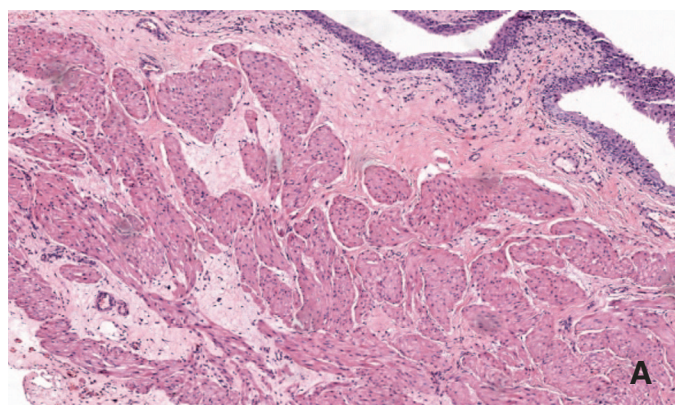


Рис. 7. А – Резко выраженный склероз подслизистого слоя, диффузный перимускулярный крупно- и мелкоочаговый склероз мышечной оболочки, sham группа. Б – Умеренно выраженный склероз подслизистого слоя с резким полнокровием сосудов, минимальный склероз мышечной оболочки, HESR группа. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100х.
Fig. 7. А – Pronounced sclerosis of the submucosal layer, diffuse perimuscular large- and small-focal sclerosis of the muscular membrane, sham group. Б – Moderately pronounced sclerosis of the submucosal layer with a sharp plethora of blood vessels, minimal sclerosis of the muscular membrane, HESR group. H&E staining, x 100

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство исследований демонстрируют, что хроническое воздействие частичной ИВО на мочевой пузырь претерпевает фазы компенсации и декомпенсации. В компенсированной фазе мышца детрузора увеличивает силу, чтобы преодолеть возросшее сопротивление. Благодаря увеличению массы мочевого пузыря, его сократительная функция сохраняется [9].

Типичная гистологическая картина этой фазы – гипертрофия детрузора и существенное увеличение массы мочевого пузыря, что наблюдают и в эксперименте, и у больных ДГПЖ [10].

Электронно-микроскопические исследования показали, что следствием мышечной гипертрофии и гиперплазии при ИВО является увеличение отложения коллагена и потеря парасимпатических нервных окончаний [11]. Это ведет к нестабильному «электрическому статусу» в зоне обструкции и неупорядоченным сокращениям детрузора [12]. Возникшая гиперактивность детрузора характеризуется спонтанными сокращениями, не связанными с мочеиспусканием, с повышенной частотой или без нее и последующим уменьшением объема мочеиспускания и емкости мочевого пузыря. При этом, изменение объема мочеиспускания и емкости мочевого пузыря в значительной степени зависят от продолжительности и тяжести обструкции [13-15]. В декомпенсированной фазе масса мочевого пузыря продолжает какое-то время увеличиваться, но сократимость стенок мочевого пузыря и функция опорожнения ухудшаются. Конец этой фазы характеризуется преобладанием фиброзной ткани в стенке мочевого пузыря, низкой емкостью мочевого пузыря и его плохой податливостью [16].

В экспериментах показано, что через 6 недель экспериментально вызванной умеренной и тяжелой ИВО у крыс, вес мочевого пузыря оказался в 2-2,5 раза больше, по сравнению с контрольной группой [17]. Это сопоставимо с данными С. Liu и соавт об увеличении веса мочевого пузыря крыс после 4х недель выраженной ИВО в 2-2,5 раза [18, 19]. Ранее М. Saito и соавт. доложили, что масса мочевого пузыря после двух недель «жесткой» обструкции выросла более, чем в 4 раза [20]. Результаты настоящего исследования также показали рост веса мочевого пузыря при ИВО, однако они несколько отличаются от приведенных выше данных в сторону большего увеличения веса мочевого пузыря. Если в sham группе такое увеличение превысило средний вес мочевого пузыря контрольной группы в 5,7 раза, что прибли-

жается к данным М. Saito и соавт., то в группе HESR – в 10,5 раз.

Проведенные нами гистологические исследования подтвердили развитие гипертрофии мочевого пузыря, статистически достоверно более выраженное в HESR группе: увеличение толщины детрузора и стенки мочевого пузыря. При этом, площадь очагов склероза была значимо больше в sham группе, что свидетельствует о декомпенсации мочевого пузыря.

Таким образом, в настоящем исследовании, в условиях «жесткой» ИВО, наблюдали выраженную гипертрофию детрузора у животных основной группы, что характерно для описанной выше первой стадии патологического процесса – гипертрофии. В то же время, состояние мочевого пузыря у крыс sham группы можно характеризовать, как декомпенсированное. То есть, назначение HESR, вероятно, «затормозило» развитие патологического процесса на этапе гипертрофии – начала фазы декомпенсации, по сравнению с sham группой, где наблюдали выраженную декомпенсацию мочевого пузыря.

Цистометрия является традиционным исследовательским подходом для выявления изменений функции мочевого пузыря, в том числе у грызунов [21]. Наиболее широко используемыми животными для таких экспериментов являются крысы из-за относительной простоты технологии цистометрии. На моделях грызунов обычно исследуют следующие цистометрические параметры: объем мочеиспускания, остаточный объем, емкость мочевого пузыря, пороговое давление (давление в мочевом пузыре в начале сокращения детрузора для мочеиспускания), давление мочеиспускания (максимальное давление мочеиспускания), интервал мочеиспускания и исходное давление. Однако, трудно определить их нормальный диапазон [22]. Т. Kitta и соавт. представили облик типичных кривых цистометрии наполнения у крыс в норме (sham) и при искусственно вызванной ИВО (рис. 8) [23, 24].

У животных с ИВО, как правило, увеличены: продолжительность цикла мочеиспускания, объем мочеиспускания, остаточный объем мочи и пороговое давле-

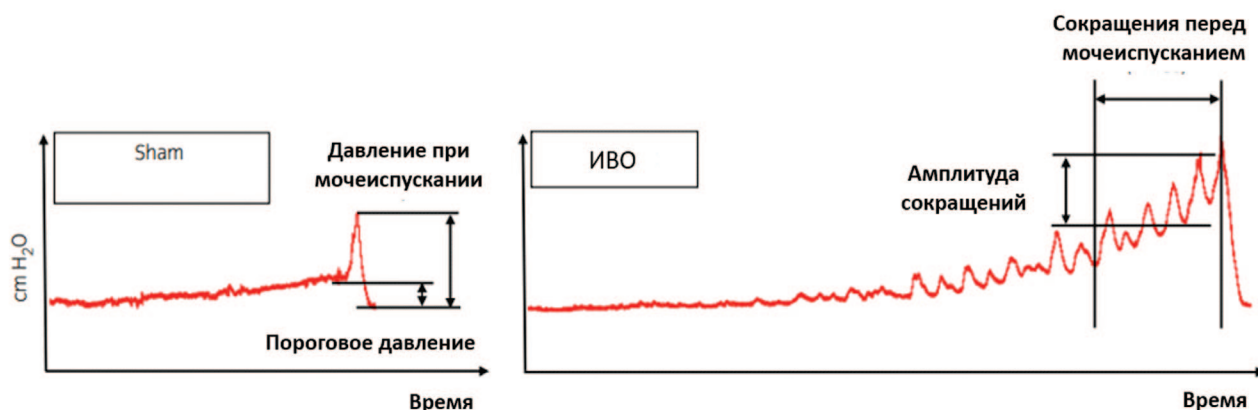


Рис. 8. Типичные цистометрические кривые крыс в норме и при ИВО в модификации [23, 24]
Fig. 8. Typical cystometric curves of normal (sham) and IVO rats in modification [23, 24]

ние, что отражает увеличение емкости и гипертрофию мочевого пузыря. Во время фазы наполнения мочевого пузыря при ИВО наблюдают непроизвольные сокращения детрузора (в некоторых случаях описываемые как сокращения перед мочеиспусканием), сопровождающиеся повышением давления в мочевом пузыре больше 2,0-4,0 см H₂O [25-28].

В настоящем исследовании результаты инфузионной цистометрии выявили существенные различия между группами. В sham группе повышение внутрипузырного давления возникало практически сразу после начала введения физраствора, а его рост сопровождался иррегулярными колебаниями, отражающими возникновение детрузорной гиперактивности (рис. 3А), тогда как в основной группе наблюдали плавный рост давления до более высоких значений без признаков гиперактивности (рис. 3А-Б). При этом, рисунки цистометрических кривых, полученных нами в HESR и sham группах, практически полностью повторяют эталонные варианты, характерные для нормы и ИВО, соответственно (рис. 8). То есть, динамика изменения внутрипузырного давления у крыс, получавших HESR, приближена к таковой у контрольных животных. Кроме того, изменение индекса «объем/давление» в основной группе, по нашему мнению, свидетельствует о лучшем сохранении комплаентности стенки гипертрофированного мочевого пузыря при терапии HESR. Это подтверждают данными о большем объеме накопления мочи у крыс, получавших HESR.

Лучшее функциональное состояние мочевого пузыря у животных основной группы способствовало большей сохранности функции почек, что отразилось в достоверно лучших показателях суточного диуреза, клиренса креатинина и реабсорбции натрия.

В настоящем исследовании была выбрана модель тяжелой ИВО для имитации длительно существующей обструкции мочевых путей, приводящей к выраженным нарушениям функции мочевого пузыря и почек. Эксперименты, проведенные на *самках* крыс, подтвердили высказанную нами ранее гипотезу о возможном прямом действии гексанового экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон) на мочевой пузырь, помимо влияния на

предстательную железу. Это подтверждено рядом фактов на фоне применения HESR:

- сохранение целостности эпителиальной выстилки слизистой оболочки мочевого пузыря, что предотвращает проникновение мочи в интерстиций под действием повышенного внутрипузырного давления и развитие воспаления в стенке мочевого пузыря;
- регуляция процессов гипертрофии, воспаления и склерозирования детрузора на фоне ИВО;
- интенсификация кровоснабжения подслизистого слоя мочевого пузыря;
- предотвращение развития детрузорной гиперактивности;
- улучшение комплаентности и эвакуаторной функции мочевого пузыря.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из полученных в ходе настоящего исследования, можно сделать заключение, что в условиях тяжелой ИВО на фоне гипертрофии детрузора применение HESR способствует лучшему сохранению функциональных параметров мочевого пузыря, а именно, комплаентности и эвакуаторной способности, также уменьшает степень воспаления и склерозирования стенки мочевого пузыря, препятствует развитию декомпенсации мочевого пузыря и, тем самым, содействует сохранению функции почек. Значительное уменьшение частоты развития и амплитуды спонтанных сокращений детрузора на фоне HESR позволяет сделать заключение о прямом влиянии препарата на гладкомышечные клетки мышечной оболочки мочевого пузыря и/или на механизмы регуляции их сократительной активности.

Механизмы влияния HESR на мочевой пузырь в настоящий момент не ясны. Однако, без сомнения, как и в случае с ДГПЖ, это воздействие носит комплексный характер, где противовоспалительное действие HESR имеет первостепенное значение. Рассмотрению этого будут посвящены дополнительные исследования и публикации. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Habib FK. *Serenoa repens*: The scientific basis for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol Suppl* 2009;8(13):887-93. <https://doi.org/10.1016/j.eurup.2009.11.005>.
2. Suzuki M, Oki T, Sugiyama T, Umegaki K, Uchida S, Yamada S. Muscarinic and alpha 1-adrenergic receptor binding characteristics of Saw Palmetto extract in rat lower urinary tract. *Urology* 2007;69(6):1216-20. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.038>
3. Nasrin S, Masuda E, Kugaya H, Osano A, Ito Y, Yamada S. Effects of Saw Palmetto extract on urodynamic parameters, bladder muscarinic and purinergic receptors and urinary cytokines in rats with cyclophosphamide-induced cystitis. *Low Urin Tract Symptoms* 2014;6(1):57-63. <https://doi.org/10.1111/luts.12015>.
4. Сивков А.В., Кирпатовский В.И. Экстракты *Serenoa Repens* в лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ: дискуссия об эффективности и комплексном механизме действия. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(4):96-105. [Sivkov A.V., Kirpatovskiy V.I. *Serenoa Repens* in the treatment of voiding dysfunction in patients with BPH: discussion of effectiveness and complex mechanism of action. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2020;(4):96-105. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-96-104>.
5. Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Мудрая И.С., Белик С.М., Хромов Р.А. Гетерогенность морфологических и функциональных изменений разных отделов мочевого пузыря крыс при инфравезикальной обструкции мочевых путей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2009;147(1):108-12. [Kirpatovskii V.I., Kudryavtsev Yu.V., Mudraya I.S., Belik S.M., Khromov R.A. Heterogeneity of morphological and functional changes in various compartments of rat urinary bladder in infravesical obstruction of the urinary tract. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2009;147(1):108-12. (In Russian)].
6. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Адамьян Н.К., Иванов В.П., Фролова Е.В. Протективное действие противоишемической терапии и α-адреноблокаторов на состояние мочевого пузыря при экспериментально вызванной инфравезикальной обструкции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):16-21. [Kirpatovskiy V.I., Mudraya I.S., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Adamyan N.K., Ivanov V.P., Frolova E.V. Protective action of the anti-ischemic therapy with alpha-adrenoblockers on experimental infravesical bladder obstruction. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Urology 2015;(4):16-21. (In Russian)].
7. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования. Межвидовой перенос доз. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2020;10(1):19-28. [Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2020;10(1):19-28. (In Russian)].
 8. Кирпатовский В.И., Баблюмян А.Ю., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Адамян Н.К., Мурадян А.А., и др. Влияние противоишемической терапии на восстановление функции мочевого пузыря после острой задержки мочи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(1):28-35. [Kirpatovskiy V.I., Bablmyan A.Yu., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Adamyan N.K., Muradyan A.A., et al. The influence of anti-ischemic therapy on the recovery of urinary bladder function after acute urinary retention. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(1):28-35. (In Russian)].
 9. Collado A, Batista E, Gelabert-Mas A, Corominas JM, Arano P, Villavicencio H. Detrusor quantitative morphometry in obstructed males and controls. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2722-8.
 10. Michishita M, Yano K, Kasahara K, Tomita K, Matsuzaki O. Increased expression of 5-HT(2A) and 5-HT(2B) receptors in detrusor muscle after partial bladder outlet obstruction in rats. *Biomed Res* 2015;36(3):187-94. <https://doi.org/10.2220/biomedres.36.187>.
 11. Dixon JS, Gilpin CJ, Gilpin SA, Gosling JA, Brading AF, Speakman MJ. Sequential morphological changes in the pig detrusor in response to chronic partial urethral obstruction. *Br J Urol* 1989;64(4):385-90. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1989.tb06048.x>.
 12. Seki N, Karim OM, Mostwin JL. Changes in electrical properties of guinea pig smooth muscle membrane by experimental bladder outflow obstruction. *Am J Physiol* 1992;262(5 Pt 2):F885-91. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1992.262.5.F885>.
 13. Schroder A, Uvelius B, Newgreen D, Andersson K-E. Bladder overactivity in mice after 1 week of outlet obstruction. Mainly afferent dysfunction? *J Urol* 2003;170(3):1017-21. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000070926.39442.4c>.
 14. Malmgren A. Bladder instability and abnormal micturition patterns in rats with infravesical outflow obstruction. *NeuroUrol Urodyn* 1987;6(5):371-380. <https://doi.org/10.1002/nau.1930060504>.
 15. Mostwin JL, Karim OM, van Koeveering G, Brooks E L. The guinea pig as a model of gradual urethral obstruction. *J Urol* 1991;145(4):854-8. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38477-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38477-x).
 16. Gosling JA, Kung LS, Dixon JS, Horan P, Whitbeck C, Levin RM. Correlation between the structure and function of the rabbit urinary bladder following partial outlet obstruction. *J Urol* 2000;163(4):1349-56.
 17. Sezginer EK, Yilmaz-Oral D, Lokman U, Nebioglu S, Aktan F, Gur S. Effects of varying degrees of partial bladder outlet obstruction on urinary bladder function of rats: A novel link to inflammation, oxidative stress and hypoxia. *Lower Urinary Tract Symptoms* 2019;11(2):O193-O201. <https://doi.org/10.1111/luts.12211>.
 18. Liu C, Xu H, Fu S, Chen Y, Chen Q, Cai Z, et al. Sulforaphane ameliorates bladder dysfunction through activation of the Nrf2-ARE pathway in a rat model of partial bladder outlet obstruction. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:7598294. <https://doi.org/10.1155/2016/7598294>.
 19. Shirazi M, Mirkhani H, Monabbati A, Moghtadernejad S, Aminsharifi A. The effect of pentoxifylline on detrusor muscle contractility after partial urethral obstruction in a rat model. *Int Urol Nephrol* 2015;47(9):1493-7. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1049-2>.
 20. Saito M, Wein AJ, Levin RM. Effect of partial outlet obstruction on contractility: comparison between severe and mild obstruction. *NeuroUrol Urodyn* 1993;12(6):573-583. <https://doi.org/10.1002/nau.1930120610>.
 21. Smith PP, Hurtado E, Smith CP, Boone TB, Somogyi GT. Comparison of cystometric methods in female rats. *NeuroUrol Urodyn* 2008;27(4):324-9. <https://doi.org/10.1002/nau.20512>.
 22. Andersson KE, Soler R, Fullhase C. Rodent models for urodynamic investigation. *NeuroUrol Urodyn* 2011;30(5):636-46. <https://doi.org/10.1002/nau.21108>.
 23. Kitta T, Kakizaki H, Tanaka H, Sano H, Furuno T, Mitsui T, et al. An alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate glutamate-receptor antagonist can inhibit pre-micturition contractions in rats with bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2007;100(1):181-6. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06919.x>.
 24. Sawada N, Nomiya M, Hood B, Koslov D, Zarifpour M, Andersson KE. Protective effect of a beta3-adrenoceptor agonist on bladder function in a rat model of chronic bladder ischemia. *Eur Urol* 2013;64(4):664-71. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.043>.
 25. Levin RM, Saito M, Wein AJ, Packard D, Cohen A, Haugaard N. Effect of partial outlet obstruction on choline acetyltransferase activity in the rat and rabbit. *NeuroUrol Urodyn* 1993;12(3):255-61. <https://doi.org/10.1002/nau.1930120308>.
 26. Chai TC, Gemalmaz H, Andersson KE, Tuttle JB, Steers WD. Persistently increased voiding frequency despite relief of bladder outlet obstruction. *J Urol* 1999;161(5):1689-93.
 27. Tanaka H, Kakizaki H, Shibata T, Ameda K, Koyanagi T. Effects of chronic blockade of N-methyl-D-aspartate receptors by MK-801 on neuroplasticity of the micturition reflex pathway after partial urethral obstruction in the rat. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1427-31. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000074713.69589.4a> 170: 1427-1431.
 28. Tanaka H, Kakizaki H, Shibata T, Mitsui T, Koyanagi T. Effect of preemptive treatment of capsaicin or resiniferatoxin on the development of pre-micturition contractions after partial urethral obstruction in the rat. *J Urol* 2003;170(3):1022-6. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000071479.02427.7d>.

Сведения об авторах:

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 622663; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 604441; <https://orcid.org/0000-0002-4356-9200>

Ефремов Г.Д. – к.м.н., заведующий научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 637962; <https://orcid.org/0000-0002-8822-8119>

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной диагностики научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 696724

Вклад авторов:

Сивков А.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, 35%
Кирпатовский В.И. – экспериментальные исследования, обработка результатов и написание текста, 35%
Ефремов Г.Д. – морфологические исследования, анализ данных, 15%
Голованов С.А. – биохимические исследования, анализ данных, 10%
Дрожжева В.В. – биохимические исследования, анализ данных, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «Пьер Фабр».

Статья поступила: 06.01.23

Результаты рецензирования: 08.02.23

Исправления получены: 17.02.23

Принята к публикации: 27.02.23

Information about authors:

Sivkov A.V. – Ph.D., Deputy Director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 622663; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, chief scientific Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 604441; <https://orcid.org/0000-0002-4356-9200>

Efremov G.D. – Ph.D., head of scientific laboratory department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 637962; <https://orcid.org/0000-0002-8822-8119>

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of clinical laboratory diagnostic group of scientific laboratory department N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Drozhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 696724

Authors' contributions:

Sivkov A.V. – concept and design of the study, writing the text of the article, 35%
Kirpatovskiy V.I. – experimental research, processing of results and writing the text, 35%
Efremov G.D. – morphological studies, data analysis, 15%
Golovanov S.A. – biochemical research, data analysis, 10%
Drozhzheva V.V. – biochemical research, data analysis, 5%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was funded by Pierre Fabre LLC.

Received: 06.01.23

Peer review: 08.02.23

Corrections received: 17.02.23

Accepted for publication: 27.02.23

Лечение умеренных нарушений мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы у взрослых мужчин

Пермиксон

Гексановый экстракт плодов пальмы ползучей

уменьшает воспаление
в предстательной железе¹

облегчает
симптомы ДГПЖ²



WWW.PERMIXON.RU

Торговое название: Пермиксон. МНН: Пальмы ползучей плодов экстракт. Условия отпуска: отпускают без рецепта. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата Пермиксон ЛП-№(000340)-(РГ-РУ)-300821.

* Гексановый экстракт, полученный из плодов *Serenoa repens*. Соотношение экстракта лекарственного средства 7-11:1 / Растворитель для экстракции: гексановый растворитель.

1. de la Taille A et al. «Therapeutic Approach: The Importance of Controlling Prostatic Inflammation.» European Urology Supplements vol.12,5 (2013) : 116-122.

2. Vela-Navarrete R, et al. «Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies.» BJU international vol. 122,6 (2018): 1049-1065.

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»,
119048, г. Москва, р-н Хамовники, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 789-95-33, факс: +7 (495) 789-95-34,
e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre.com/ru-ru
Информация только для медицинских работников.
1-PFM-PMX-JUN-2022



Pierre Fabre

