

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101>

Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.В. Золотухин^{1,2}, А.В. Есин¹, Ю.Ю. Мадькин^{1,2}

¹ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1»; д. 151, Московский проспект, Воронеж, 394066, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; д. 10, ул. Студенческая, Воронеж, 394036, Россия

Контакт: Есин Александр Владимирович, aleksandr-esin@mail.ru

Аннотация:

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний. На сегодняшний день патогенетическим лечением ДГПЖ является применение ингибиторов 5 α -редуктазы (5-АРИ).

Цель. Провести обзор современных исследований по применению в лечении ДГПЖ 5-АРИ: финастерида и дутастерида.

Материалы и методы. Произведены поиск, анализ и синтез публикаций за последние 20 лет с использованием баз данных eLibrary, PubMed, Cochrane Collaboration и Embase. Критериями включения были: проспективные (когортные) исследования и рандомизированные клинические исследования (РКИ). Общее количество источников, включенных в настоящий обзор, составило 36.

Результаты и обсуждение. В обзоре выделены следующие разделы: клинические и побочные эффекты 5-АРИ, оценка эффективности терапии 5-АРИ и причины ее неэффективности, выводы. Анализ работ, посвященных клиническим эффектам 5-АРИ, показал отсутствие полного излечения ДГПЖ на фоне современной фармакотерапии с умеренным положительным эффектом у большинства пациентов. Существующие побочные эффекты, возникающие на фоне приема 5-АРИ, позволяют предположить, что в дополнение к ингибированию фермента 5 α -редуктазы, могут быть задействованы другие механизмы, и необходимы новые исследования для их выявления. Отсутствие общепринятых показателей для мониторинга эффективности терапии 5-АРИ, затрудняют ее оценку. А недостаточная эффективность медикаментозного лечения ДГПЖ может быть связана с неспособностью классифицировать патофизиологическое разнообразие заболевания и его фенотипы.

Заключение. Необходимы новые исследования для изучения индивидуального специфического состава ткани ПЖ и более глубокого понимания патогенеза заболевания, что позволит улучшить результаты медикаментозной терапии и разработать индивидуальные терапевтические решения для пациентов.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДГПЖ; лечение; ингибиторы 5-альфа редуктазы; финастерид; дутастерид.

Для цитирования: Золотухин О.В., Есин А.В., Мадькин Ю.Ю. Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3):94-101; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101>

Pathogenetic justification of 5-alpha reductase inhibitors use in benign prostatic hyperplasia treatment

LITERATURE REVIEW

O.V. Zolotukhin^{1,2}, A.V. Esin¹, Yu.Yu. Madykin^{1,2}

¹ Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1; 151, Moskovsky Prospekt, Voronezh, 394066, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia

Contacts: Alexander V. Yesin, aleksandr-esin@mail.ru

Summary:

Introduction. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the commonest urological diseases.

Aim. To review current research on the use of 5-alpha-reductase inhibitors (5-ARI) in the treatment of BPH: finasteride and dutasteride.

Materials and methods. We have done a search and analysis of publications for last 20 years using eLibrary, PubMed, Cochrane Collaboration and Embase databases. The inclusion criteria were: prospective (cohort) studies and randomized clinical trials (RCTs). The total number of sources included in this review was 36.

Results and discussion. The review highlights the following sections: clinical and side effects of 5-ARI inhibitors, evaluation of the effectiveness of therapy with 5-ARI inhibitors and the reasons for its inefficiency, conclusions. The analysis of works devoted to the clinical effects of 5-ARI showed the absence of a complete cure for BPH against the background of modern pharmacotherapy with a moderate positive effect in most patients. The known side effects of 5-ARI suggest there are additional mechanisms of those medications besides of inhibiting the enzyme 5-alpha-reductase and new studies are needed to identify them. The lack of generally accepted indicators for 5-ARI effectiveness monitoring makes it difficult to assess it. And the insufficient effectiveness of drug treatment of BPH may be associated with the inability to classify the pathophysiological diversity of the disease and its phenotypes.

Conclusions. New studies are needed to study the individual specific composition of the pancreatic tissue and a deeper understanding of the pathogenesis of the disease, which will improve the results of drug therapy and develop individual therapeutic solutions for patients.

Key words: benign prostatic hyperplasia; BPH; treatment; 5-alpha reductase inhibitors; finasteride; dutasteride.

For citation: Zolotukhin O.V., Esin A.V., Madykin Yu.Yu. Pathogenetic justification of the use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3)94-101; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний, ухудшающих качество жизни стареющего мужчины.

Распространенность ДГПЖ составляет 10,3%, с общим годовым показателем заболеваемости 15 на 1000 человек мужского населения. Заболеваемость увеличивается с возрастом (3 пациента на 1000 в возрасте 45-49 лет, и до 38 больных на 1000 в 75-79 лет [1]).

Согласно данным современных исследований, ДГПЖ возникает и прогрессирует в результате разрастания периуретральной железистой зоны предстательной железы (ПЖ), и клинически проявляется симптомами со стороны нижних мочевых путей (СНМП), нарушающих качество мочеиспускания и изменяя режим сна. СНМП делятся на симптомы фазы накопления (ирритативные), фазы опорожнения мочевого пузыря (обструктивные) и постмиктурические [1, 2].

Прогрессируя, ДГПЖ может привести как к неблагоприятным исходам у конкретного пациента, так и увеличить нагрузку на здравоохранение в целом, в результате возможных осложнений, таких как, острая задержка мочи, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, камни мочевого пузыря, гематурия, нарушение функции почек, и, наконец, необходимость хирургического вмешательства. Снизить нагрузку на здравоохранение может как, подобранная в соответствии с действующими клиническими рекомендациями немедикаментозная и медикаментозная терапия, так и высокая приверженность к лечению. Как показали исследования, пациенты с низкой приверженностью к лечению имели на 29% более высокий риск хирургического вмешательства (95% ДИ 1,02-1,59, $p=0,036$) по сравнению с больными, регулярно принимающими препараты [3].

С точки зрения пациентов, целями лечения ДГПЖ являются улучшение качества жизни, уменьшение симптомов и предотвращение хирургического вмешательства [1]. Необходимо отметить, что при ДГПЖ симптомы опорожнения встречаются чаще, однако именно симптомы накопления являются наиболее неприятными и оказывают большее влияние на жизнь больного [1].

Увеличение объема ПЖ в переходной зоне, составляющей всего 5% от общего объема ПЖ, имеет много-

факторный генез [1, 4]. Среди факторов риска (ФР) ДГПЖ выделяют генетическую предрасположенность, нездоровое питание, метаболический синдром, ожирение, хроническое воспаление. Наличие ДГПЖ у одного или нескольких родственников первой степени увеличивает риск заболеть ДГПЖ [1].

Большое количество овощей и соевых продуктов в рационе может объяснить более низкий уровень ДГПЖ в Азии по сравнению со странами с западной, неазиатской диетой. Некоторые овощи и соя содержат большое количество фитоэстрогенов, таких как генестин, которые оказывают антиандрогенное действие на ПЖ *in vitro* по неопределенному, пока не достаточно изученному механизму [1]. Доказано, что метаболический синдром, ожирение являются независимыми ФР ДГПЖ, приводя к увеличению заболеваемости среди мужчин старшего возраста [1].

Воспаление в ПЖ может быть вызвано несколькими факторами, включая бактерии, вирусы, аутоиммунные заболевания, нездоровое питание, метаболический синдром и гормональный дисбаланс. Это приводит к активации воспалительных клеток, высвобождению цитокинов, экспрессии факторов роста и, в конечном счете, к аномальной пролиферации эпителиальных и стромальных клеток ПЖ. Пролiferация запускает гипоксию и дальнейшее высвобождение провоспалительных цитокинов, что также приводит к увеличению объема ПЖ. Изучение 8224 образцов биопсии ПЖ мужчин с ДГПЖ продемонстрировало, что у 77,6% были обнаружены клетки хронического воспаления при гистологическом исследовании [1].

Таким образом, совокупность действия указанных выше ФР приводит к сдвигу тканевого равновесия в ПЖ в сторону пролиферации, что морфологически заключается в неопролиферации стромальной и железистой ткани, в периуретральной и транзиторной зонах ПЖ, с формированием новых железистых структур и представляет собой местный процесс, характеризующийся узлообразованием [4].

В 1986 году М. Сaine предположил, что у мужчин с ДГПЖ, инфравезикальная обструкция включает два компонента, статический и динамический. Статический компонент инфравезикальной обструкции связан, в первую очередь, с механической непроходимостью, вызванной увеличивающимся объемом ПЖ, а динамический, в основном определяется тонусом гладкой

мускулатуры ПЖ [5]. Расслабление гладкой мускулатуры ПЖ достигается назначением альфа-блокаторов, а уменьшение объема ПЖ связано с назначением ингибиторов 5-альфа-редуктазы (5-АРИ) [1, 4]. Современная медикаментозная терапия ДГПЖ также включает М-холинблокаторы, агонисты бета-3-адренорецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, препараты растительного сырья и аналоги вазопрессина [4, 6].

По мнению исследователей и врачей, применение 5-АРИ стало значительным достижением в урологической клинической практике. От урологов требуется знание основ фармакологии 5-АРИ, а также клинических показаний к их назначению [7, 8].

Согласно рекомендациям по ДГПЖ от 2020 года, одобренным Министерством здравоохранения Российской Федерации, 5-АРИ рекомендуется назначать больным с умеренными и тяжелыми СНМП и увеличенным объемом ПЖ ($>40 \text{ см}^3$), или повышенным значением простат-специфического антигена (ПСА) $>1,4\text{--}1,6 \text{ нг/мл}$, с целью уменьшения объема железы и снижения риска операций [4].

Цель настоящей статьи – провести обзор современных исследований, посвященных применению в урологической практике, в лечении ДГПЖ, ингибиторов 5-АРИ: финастерид и дутастерид.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящий обзор литературы проведен с использованием баз данных eLibrary, PubMed, Cochrane Collaboration и Embase. Анализировались источники давностью не более 20 лет. Критериями включения были: проспективные (когортные) исследования и рандомизированные клинические исследования (РКИ). Общее количество источников, включенных в настоящий обзор, составило 36. Обзор включает следующие разделы: клинические эффекты ингибиторов 5-АРИ, побочные эффекты ингибиторов 5-АРИ, оценка эффективности терапии ингибиторами 5-АРИ, причины неэффективности терапии ингибиторами 5-АРИ, выводы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический эффект ингибиторов 5-АРИ

Рост ПЖ, как нормальный, так и аномальный, обусловлен дигидротестостероном (ДГТ), который образуется из тестостерона под влиянием 5-АРИ. Этот фермент играет решающую роль в усилении действия андрогенов в ПЖ, преобразуя 90% тестостерона в ДГТ.

В настоящее время выделены 2 изоформы фермента 5 α -редуктазы. Изофермент I типа высоко экспрессирует в коже, волосных фолликулах, сальных железах, печени и ПЖ, а изофермент II типа отвечает за мужскую виллизацию плода мужского пола, а у взрослых мужчин на-

ходится в фолликулах ПЖ, коже половых органов, лица и головы. Ингибиторы 5 α -редуктазы потенциально снижают концентрацию ДГТ в сыворотке крови и в ПЖ, тем самым, уменьшая рост ткани ПЖ [1].

Дефицит фермента 5 α -редуктазы был впервые выявлен в качестве причины псевдогермафродитизма. Это открытие привело к разработке финастерид (ингибитора изофермента 5 α -редуктазы 2-го типа) и дутастерида (ингибитора изоферментов 5 α -редуктазы 1-го и 2-го типов) [2]. Было показано, что оба препарата эффективны в лечении ДГПЖ и не имеют существенных клинических различий [8]. Исследования показали не зависящее от дозы финастерид снижение уровня ДГТ в ПЖ до 90%, а в сыворотке крови – до 70%. Дутастерид снижает уровень ДГТ до 99% в ПЖ и в сыворотке крови [1, 2]. По утверждению группы исследователей, оба препарата имели одинаковую эффективность через 1 год наблюдения в плане улучшения СНМП, максимальной скорости мочеиспускания (Q_{\max}) и изменения объема ПЖ [9].

Часть авторов отмечает, что продолжительное лечение ДГПЖ снижает уровень ДГТ плазмы крови через 6 месяцев после лечения на 70 % при применении финастерид и на 95 % – дутастерида. В то же время концентрация ДГТ в ПЖ снижается до сходного уровня (80-95%) при применении обоих препаратов. Исследования показывают, что размеры ПЖ могут в дальнейшем уменьшаться при долгосрочном лечении. После 2-4 лет лечения 5-АРИ снижают исходную сумму баллов уровня по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score) на 15-30% и увеличивают максимальную скорость мочеиспускания Q_{\max} по данным урофлоуметрии на 1,5-2,0 мл/сек. Ингибиторы 5 α -редуктазы могут быть использованы как при длительной терапии ДГПЖ, так и при подготовке пациента к хирургическому лечению [10].

Гистологическое и морфометрическое исследование ПЖ у пациентов с ДГПЖ старше 60 лет, получавших медикаментозную терапию $\alpha 1$ -адреноблокаторами более 6 месяцев ($n=58$) продемонстрировало умеренные склеротические процессы в стенке артериальных сосудов. Лечение ДГПЖ 5-АРИ показало усиление склероза внутренней и средней оболочек артериальных сосудов ПЖ на 17,3% ($p<0,05$) [11].

При изучении эффективности терапии финастеридом у больных ДГПЖ в ходе рандомизированного двойного слепого исследования, было отмечено увеличение Q_{\max} на 22% и уменьшение объема ПЖ на 19%, а также значительное снижение риска хирургического вмешательства и острой задержки мочи в течение 4 лет терапии. Дополнительные исследования продемонстрировали аналогичные положительные результаты при применении дутастерида [7]. Также в рандомизированных исследованиях было показано, что 5-АРИ уменьшают и общий объем ПЖ, и объем переходной зоны, уже после 1-2 лет лечения [12]. Н. J. Вае и соавт. отмечают, что боль-

шая часть сокращения объема переходной зоны ПЖ достигается в течение первых нескольких месяцев, а затем реакция снижается [12]. Другие авторы считают, что клинические эффекты 5-АРИ наблюдаются после минимальной продолжительности лечения не менее 6-12 месяцев [9]. Через 2-4 года лечения 5-АРИ СНМП снижаются на 15-30%, Qmax увеличивается на 1,5–2,0 мл/с и объем ПЖ уменьшается на 18-28%. Однако 5-АРИ показали незначительную эффективность у пациентов с размером ПЖ менее 40 мл [9].

Группой авторов подготовлен систематический обзор клинических исследований с включением, в общей сложности, 8821 пациентов. Поиск публикаций за последние 20 лет проведен с использованием баз данных PubMed, Cochrane Collaboration и Embase. В обзоре основное внимание уделялось клинической роли монотерапии ДГПЖ финастеридом и дутастеридом. Анализировались: уровень ПСА, объем ПЖ, международный балл симптомов предстательной железы, симптомы опорожнения, Qmax и побочные явления. В отобранных и критически оцененных 12 РКИ, с размером выборки пациентов, активно получавших финастерид, от 13 до 1524 случаев, и периодом наблюдения после лечения от 3 до 54 месяцев, было отмечено умеренное влияние финастерида на уменьшение объема ПЖ (эффект стандартизированной средней разницы (SMD) от 0,5 до 0,8 для всех оцениваемых испытаний), в то время как его влияние на результат опросника IPSS и Qmax оказалось значительным (SMD в диапазоне от 0,2 до 0,5). В ходе исследований не было выявлено серьезных побочных явлений и/или психических расстройств [13].

J. H. Kim с соавт. изучали риск трансуретральной резекции ПЖ (ТУР ПЖ) и острой задержки мочи (ОЗМ) у пациентов, получающих терапию 5-АРИ. Авторы показали, что терапия 5-АРИ не изменила риск развития событий (ТУР ПЖ и ОЗМ) у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами ДГПЖ, и максимальной скоростью мочеиспускания менее 15 мл/сек за 10 лет наблюдения. Но долгосрочное использование 5-АРИ, по их мнению, может отложить развитие ОЗМ и ТУР ПЖ на 8,16 месяцев [14]. Дутастерид эффективно уменьшает общий балл IPSS до 30%, увеличивает объемную скорость мочеиспускания на 2-3 мл/с, достоверно уменьшает вероятность ОЗМ на 70-88% и частоту госпитализаций до 66% [15]. Финастерид и дутастерид оказывали сравнимый эффект. Однако дутастерид в среднем в пять–семь раз дороже финастерида и его применение представляется экономически нецелесообразным [16].

В ходе последующих исследований были отмечены другие положительные эффекты 5-АРИ [17]. Доказано, что проникновение вируса тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (SARS-CoV-2) в клетки, с последующим развитием инфекции, опосредуется андрогенами и рецепторами андрогенов по-

средством регуляции трансмембранной протеазы, серина 2 (TMPRSS2). Наличие андрогенетической алопеции у мужчины предрасполагает к развитию тяжелой коронавирусной инфекции (COVID-19), в то время как применение ингибиторов 5-АРИ и антагонистов андрогенных рецепторов снижает тяжесть заболевания COVID-19 [17].

Метаанализ статей, опубликованных в PubMed, Science Citation Index, EMBASE, Medline, Web of Science, Cochrane Library на английском языке до 2018 года, посвященный изучению вопроса, о том, могут ли 5-АРИ предотвращать прогрессирование рака ПЖ, подтвердил эту возможность у препаратов данной группы [18].

Систематический обзор литературы, проведенный в период с 01.01.1990 по 28.02.2020 с использованием PubMed и применением руководящих принципов «PRISMA», посвященный изучению взаимосвязи между размером ПЖ и частотой рака ПЖ, продемонстрировал обратную зависимость и убедительные доказательства того, что чем больше ДГПЖ, тем ниже заболеваемость раком ПЖ. L.P. Wallner с соавт., отметили, что 5-АРИ не влияли на риск смерти от всех причин [18].

P. Abreu-Mendes с соавт. считают, что фармакотерапия СНМП приводит к умеренным положительным результатам у большинства пациентов, но не к полному излечению [9].

Побочные эффекты ингибиторов 5-АРИ

В современных исследованиях обсуждаются побочные эффекты терапии 5-АРИ. Отмечается, что «синдром после финастерида» (PFS), характеризующийся сексуальными побочными эффектами (т. е. низким либидо, эректильной дисфункцией, снижением возбуждения и трудностями в достижении оргазма), депрессией, тревогой и когнитивными жалобами, все еще присутствующий, несмотря на отмену 5-АРИ, был описан у пациентов с андрогенной алопецией [19-21].

Сексуальные (эректильная дисфункция, уменьшение объема эякулята, снижение либидо), психологические и физические жалобы, возникающие на фоне приема 5-АРИ, позволяют предположить, что в дополнение к ингибированию фермента 5 α -редуктазы, могут быть задействованы другие механизмы.

В результате исследования S. Giatti с соавт. было высказано предположение о дополнительной ингибирующей активности финастерида в отношении фенилэтаноламина N-метилтрансфераза (PNMT), фермента, ограничивающего образование гормона стресса адреналина. Взаимодействие финастерида с PNMT было подтверждено анализом стыковки и молекулярной динамики, а также анализом *in vitro*, подтвердившим ингибирующую природу связывания, и анализом *in vivo*. Данные литературы указывают на то, что нарушение активности PNMT может быть связано с сексуальными

и психологическими побочными эффектами. Следовательно, связывание финастеридом с PNMТ может играть определенную роль в возникновении побочных эффектов, вызванных этим препаратом [22]. Побочные эффекты сексуального характера также частично связаны со снижением уровня ДГТ и шунтированием дополнительного тестостерона в эстрадиол [23].

Ортоstaticкая гипотензия также была зарегистрирована у пациентов, принимающих 5-АРИ. Ортоstaticкая гипотония на фоне комбинированной терапии дутастеридом в сочетании с тамсулозином, встречалась чаще и регистрировалась у 18% пациентов. Несколько клинических исследований продемонстрировали связь приема 5-АРИ с развитием нейропсихиатрических побочных эффектов, с более высокой частотой развития депрессивных симптомов, чем у тех, кто не принимал эти препараты. Однако основные механизмы, участвующие в развитии депрессии у больных, принимавших 5-АРИ, в настоящее время до конца не изучены [23].

Е. Н. Kim с соавт. отмечают недостаточное число и ограничения доступа к отчетам, оценивающим эффективность и безопасность терапии 5-АРИ. Авторы отмечают, что для повторной оценки клинической эффективности и безопасности 5-АРИ в комбинации с $\alpha 1$ -блокаторами или без нее потребуются дополнительные исследования [24].

Оценка эффективности терапии ингибиторами 5-АРИ

P. Abreu-Mendes и соавт. отмечают, что в настоящее время не существует общепринятых показателей для мониторинга эффективности терапии 5-АРИ, однако с этой целью может быть использовано снижение концентрации ПСА [9].

Поскольку увеличенная ПЖ вырабатывает большее количество ПСА, уменьшение ее объема приводит к снижению его концентрации в крови. Таким образом, эффективность 5-АРИ можно оценить путем измерения концентраций ПСА [2, 9].

Важно помнить, что 5-АРИ снижают концентрацию ПСА сыворотки крови в 2 раза, что имеет большое значение для диагностики рака ПЖ, поэтому на фоне терапии препаратами этой фармакологической группы для получения истинного значения ПСА следует увеличивать лабораторные показатели в 2 раза [4, 25].

Причины неэффективности терапии ингибиторами 5-АРИ

Ингибиторы 5 α -редуктазы, уменьшают объем ПЖ, влияя на процессы пролиферации, происходящие в переходной зоне [9, 26].

Известно, что 5-АРИ воздействуют на определенные типы клеток, однако, во время лекарственной терапии этими препаратами, у уролога часто нет данных о составе тканей, лежащих в основе роста ПЖ. Принятие решения о лекарственной терапии основывается на выраженности клинических симптомов, объеме ПЖ и

уровне ПСА [1]. Урологи постоянно сталкиваются с индивидуальной реакцией пациентов на СНМП. В настоящее время показано, что индивидуальное медикаментозное лечение может снижать риск прогрессирования симптомов при ДГПЖ не более чем на 35-40%. У отдельных пациентов, страдающих ДГПЖ, может наблюдаться диапазон от очень хороших до отрицательных реакций на медикаментозную терапию. Н. Lerog отмечает, что комбинированное лечение α -блокаторами и ингибиторами 5-АРИ снижает риск прогрессирования симптомов ДГПЖ на 66% [27]. Однако, почти 5-7% мужчин, у которых наблюдаются СНМП, в конечном итоге потребуются оперативное лечение. Исследования показывают, что независимо от схемы длительного лечения, СНМП будут прогрессировать, хотя и более медленными темпами. Стоит отметить, что почти 20% пациентов ДГПЖ сталкиваются с выраженными побочными эффектами медикаментозной терапии, требующими ее отмены.

По-видимому, причина неоднородного ответа на лечение, может быть связана с индивидуальным специфическим составом ткани ПЖ [27, 28]. В настоящее время доказана гетерогенность в строении ткани ПЖ, выявлены уникальные фенотипы, незнание которых может привести к недостаточной эффективности лечения у конкретного больного. Таким образом, знание клеточного патогенеза фенотипов ДГПЖ и использование в терапии этих знаний, позволит улучшить результаты лечения.

Исследователи предполагают низкую вероятность существования единого для большинства пациентов ДГПЖ молекулярного механизма прогрессирования. Более вероятно, что различные клеточные процессы управляют различными фенотипами, которые требуют лечения, специфичного для конкретного пациента. Учитывая гистологическую неоднородность гиперпластической ПЖ, можно предположить существование разных гистологических категорий пациентов [29].

ПЖ здорового мужчины размером с грецкий орех, разделена на четыре основные анатомические зоны: переходную, центральную, периферическую и переднюю фибромышечную строму, и состоит из стромальных и эпителиальных клеток [28]. Строма включает гладкомышечные клетки, эндотелиальные и фибробласты. Эпителиальные клетки являются секреторными, базальными и нейроэндокринными. С возрастом ПЖ усложняется протоками и разветвленными железами, расположенными в долях, окруженных стромой [1]. Переходная зона ПЖ начинает медленно расти, примерно с 40 лет, увеличиваясь на 1,6% в год, и с возрастом этот показатель ускоряется [28].

Первое посещение врача пациентом, жалующимся на СНМП, требует подробного изучения анамнеза и клинического осмотра. СНМП могут быть следствием динамической дисфункции гладких мышц мочевого пу-

зря и ПЖ или статической обструкции выхода из мочевого пузыря из-за увеличения ПЖ, что требует определения тактики медикаментозной терапии.

Введенные с 1990-х годов в лечение ДГПЖ $\alpha 1$ -блокаторы и 5-АРИ не привели к значительному улучшению результатов лечения [28, 29]. Это связано с тем, что патофизиология ДГПЖ до сих пор не изучена [8, 30]. Существует несколько теорий развития ДГПЖ. Однако широко распространено мнение, что мощный андроген, дигидротестостерон (ДГТ), связывая внутриклеточные рецепторы андрогенов в ПЖ, приводит к увеличению транскрипции белков, которые отвечают за увеличение клеточной пролиферации. По мере увеличения ПЖ может приводить к развитию инфравезикальной обструкции, вызывая классические симптомы, описанные выше.

ДГТ возникает в результате преобразования тестостерона, который катализируется ферментом 5α -редуктазой. Тестостерон и ДГТ, являясь андрогенными стероидами, оказывают различное воздействие на тело мужчины. Тестостерон в значительной степени отвечает за рост, наблюдаемый в период полового созревания, увеличение мышечной массы и увеличение гематокрита у мужчин по сравнению с женщинами. ДГТ играет важную роль в дифференцировке наружных мужских половых органов у плода, структуре мужских волос и их отсутствии, а также в росте ПЖ [1, 9]. ДГТ имеет гораздо большее сродство к рецепторам андрогенов, чем тестостерон, и накапливается в ПЖ даже при низких концентрациях тестостерона в крови [1, 9]. ДГПЖ является гистологическим диагнозом, но его клинические проявления возникают после того, как рост произошел в такой степени и в таком стратегическом месте внутри ПЖ, а именно в переходной зоне, что это привело к ухудшению опорожнения мочевого пузыря и клинически проявилось СНМП. При клинической манифестировавшей ДГПЖ соотношение стромы к эпителию составляет 5:1, тогда как в случае бессимптомной гиперплазии соотношение составляет 2,7:1. Следовательно, строма вносит значительный вклад в инфравезикальную обструкцию при ДГПЖ [1, 9].

В настоящее время доказано, что в дополнении к гиперплазии желез, увеличение объема ПЖ может быть результатом стромальной гиперплазии (или смеси того и другого).

Недостаточно хорошо изучена клеточная иерархия стромы, хотя мезенхимальные стволовые клетки были выделены из ПЖ и демонстрируют потенциал для многолинейной дифференцировки *ex vivo*. Полученные данные свидетельствуют о наличии, по меньшей мере, 4 различных типов стромальных клеток в ПЖ. Вклад каждого из этих местных типов клеток в гиперплазию стромы плохо изучен, как и вклад мезенхимальных стволовых клеток, набранных извне ПЖ.

Различные типы гиперплазии ПЖ (т. е. железистая,

стромальная или смешанная) ставят вопрос о том, существуют ли отдельные типы клеток для развития отдельных фенотипов. D.W. Strand и соавт. считают, что идентификация отдельных типов клеток для развития и прогрессирования железистых и стромальных фенотипов, может привести к их лечению как различных заболеваний, даже, несмотря на то, что оба связаны с СНМП [28].

Более 60 лет предпринимаются различные попытки классифицировать анатомические и клеточные подтипы роста ПЖ, и лежащие в их основе молекулярные пути, определяющие различные клеточные фенотипы [27].

Ранние количественные морфометрические исследования аденомы ПЖ продемонстрировали увеличение стромального компонента, указывая на то, что ДГПЖ была в основном стромальным заболеванием. Однако эти исследования были ограничены очень низким числом пациентов и использованием срезов ПЖ при операциях ТУР ПЖ. Авторы отмечают, что тип операции на ПЖ при ДГПЖ искажает анализ фенотипов, т.к. ТУР ПЖ собирает в основном гладкие мышцы периретры, в то время как открытая аденомэктомия сохраняет всю переходную зону как непрерывную часть. Исследователи считают, что региональные фенотипы легче наблюдать на целых срезах с помощью простых образцов после аденомэктомии. Поскольку конкретные фенотипы могут быть региональными, случайный фрагмент ткани полученный при ТУР ПЖ может не представлять патогенный фенотип, способствующий увеличению ПЖ или СНМП. В конечном счете, исследователи считают, что надо определить наиболее важные типы клеток, способствующие СНМП у отдельно взятого пациента, и разработать индивидуальное терапевтическое решение. Эта работа может использовать новые методы визуализации, изучение биомаркеров мочи и/или тканей в сочетании с объективными клиническими измерениями [1].

Патологоанатомы описали морфологическое прогрессирование ДГПЖ, характеризующееся ранним диффузным ростом, за которым следует появление мелких эпителиальных и стромальных узелков в ПЖ весом более 50 граммов и, в конечном итоге, расширение кистозных желез с очень небольшим количеством стромы в очень больших ПЖ. Эти области были названы «узловыми» и «межузловыми». Гистологический анализ узелков ДГПЖ показывает либо преобладающую железистую гиперплазию, либо реже – стромальную. Подавляющее большинство встречающихся узелков при ДГПЖ представляют собой железистые узелки, смешанные с миоматозным компонентом. При грубом осмотре гиперпластическая ПЖ увеличена множеством узелков, в основном расположенных в переходной зоне/периуретральной области. Микроскопически узелки ДГПЖ имеют узловатый и ограниченный, но не инкапсулированный вид. Гиперпластические железы плотно сгруппированы и демонстрируют почкование

сосочков, образование складок и кистозное расширение. В образцах ДГПЖ D. W. Strand и соавт. наблюдают три преобладающих фенотипа: гиперплазия базальных клеток, гиперплазия стромы и гиперплазия желез. Некоторые образцы состоят из одного железистого или стромального фенотипа, а некоторые образцы смешаны [28]. Эта фенотипическая неоднородность лучше всего проявляется при монтаже целых корональных срезов на больших стеклянных предметных стеклах.

Наименее распространенным фенотипом, наблюдаемым в образцах больших ДГПЖ, является гиперплазия базальных клеток, частота которой составляет 8-10% в образцах, полученных при простатэктомии, и отличается от базально-клеточного рака с учетом результатов ядерной морфологии и индекса пролиферации. Этиология гиперплазии базальных клеток не ясна. Однако исследования указывают, что гиперплазия базальных клеток связана с лечением 5-АРИ, терапией эстрогенами и хроническим лимфоцитарным воспалением, и, возможно, свидетельствует в пользу роли аномальных уровней гормонов в качестве инициирующего события [1, 9].

Следующим наиболее распространенным фенотипом ДГПЖ, являются стромальные узелки, которые могут состоять из многих типов клеток, включая незрелую мезенхиму, фибробласты и гладкомышечные клетки [1, 9]. Стромальные узелки плотно упакованы Т-хелперами и В-лимфоцитами, но для них не выделены пролиферативные маркеры. Исследователей интересует вопрос, являются клетки происхождения для различных гиперпластических стромальных фенотипов экспансией, мезенхимальными стволовыми клетками, набранными извне ПЖ или появляются в результате дифференцировки местных клеток. Есть доказательства того, что мезенхимальные стволовые клетки, находящиеся в ПЖ человека, могут быть индуцированы несколькими линиями *ex vivo* [1]. Изучение стромальных узелков ДГПЖ показывает высокообогатенную популяцию CD34+ фибробластов, но неясно, являются ли они производными от CD34+/CD31+ периваскулярных клеток или следствием дифференцировки фибробластов [1].

Железистые узелки являются наиболее распространенной формой гиперплазии, возникающей при увеличении объема ПЖ. Они характеризуются плотной

агрегацией железистого эпителия с разреженной стромой и могут быть отличены от стромальной гиперплазии с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Области за пределами ограниченного железистого узелка описываются как «межузелковые», с более высокой долей фибромышечной стромы. Авторы подчеркивают, что молекулярные и клеточные факторы образования железистых узелков до сих пор не изучены, и отмечают, что если железистый узелок имеет отличный молекулярный патогенез от окружающих его межузелковых областей, то случайный анализ таких кусочков ткани не сможет обеспечить действенные молекулярные мишени, необходимые для разработки методов лечения.

Таким образом, фенотипическая неоднородность затрудняет наше понимание патогенеза ДГПЖ и диктуют необходимость дальнейших, в том числе экспериментальных решений для расшифровки молекулярных механизмов, лежащих в основе различных патологических фенотипов ДГПЖ. Следовательно, недостаточная эффективность медикаментозного лечения ДГПЖ может быть связана с неспособностью классифицировать патологическое разнообразие заболевания [1, 31-33].

В отличие от рака ПЖ, в настоящее время не существует признанных фенотипов, которые предсказывали бы тяжесть симптоматики или вероятность прогрессирования ДГПЖ.

В Стратегическом плане Национального института диабета, болезней органов пищеварения и почек (NIDDK) были определены два потенциальных направления в области исследования ДГПЖ: 1) идентификация биомаркеров, знание которых могло бы улучшить диагностику, классификацию и прогноз при ДГПЖ, и 2) изучение патогенетических особенностей прогрессирования заболевания, с целью применения таргетной терапии [1, 28, 34].

ВЫВОДЫ

ДГПЖ является широко распространенным заболеванием и дальнейшие исследования индивидуального специфического состава ткани ПЖ, позволят глубже понять патогенез заболевания и улучшить результаты медикаментозной терапии ДГПЖ. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lawrentschuk N, Ptasnik G, Ong S. Benign prostate disorders. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al. Endotext [Electronic resource]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-PMID:25905239.
2. Salisbury BH, Tadi P. 5 Alpha reductase inhibitors. 2021. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Apr 7.
3. Zhang H, Frennd DM, Wang Z, Olumi AF. High real-world medication adherence and durable clinical benefit in medicare patients treated with 5-alpha reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2020;204(2):325-31. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001014>.
4. Раснер П.И., Сивков А.В., Харчилава Р.Р. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Клинические рекомендации. Москва 2020; 54 с. [Rasner P.I., Sivkov A.V., Harchilava R.R. Benign prostatic hyperplasia. Clinical recommendations. Moscow 2020; 54 s. (In Russian)].
5. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic

- hypertrophy. *J Urol* 1986 Jul;136(1):1-4
6. Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E, Jordan A, Dykes TA, Neal DE Jr, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol* 2019;8(5):529-39. <http://doi.org/10.21037/tau.2019.10.01>.
7. Kim EH, Brockman JA, Andriole GL. The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol* 2018;5(1):28-32. <http://doi.org/10.1016/j.ajur.2017.11.005>.
8. Gacci M, Sebastianelli A, Spatafora P, Corona G, Serni S, De Ridder D, et al. Best practice in the management of storage symptoms in male lower urinary tract symptoms: a review of the evidence base. *Ther Adv Urol* 2017;10(2):79-92. <http://doi.org/10.1177/1756287217742837>.
9. Abreu-Mendes P, Silva J, Cruz F. Pharmacology of the lower urinary tract: update on LUTS treatment. *Ther Adv Urol* 2020;12:1756287220922425. <http://doi.org/10.1177/1756287220922425>.
10. Попков В.М., Шатылко Т.В., Долгов А.Б., Фомкин Р.Н., Королев А.Ю. Место альфа-адрено-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- блокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы в консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы). *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2016(2):264-266. [Popkov V. M., Shatylko T.V., Dolgov R.N., Korolev A.Yu. The place of alpha-adrenoblockers and 5-alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia (literature review). *Bulleten meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of medical internet-conferences* 2016(2):264-266. (In Russian)].
11. Чекашина В.Э., Еремينا И.З. Особенности кровотока предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»* 2017;19(12):308-310. [Chekashina V.E., Eremina I.Z. Features of the blood flow of the prostate gland in its benign hyperplasia. *Electronic scientific and educational bulletin «Health and education in the XXI century»* 2017;19(12):308-310. (In Russian)].
12. Bae HJ, Mian O, Vaidya D, DeWeese TL, Song DY. Use of 5-alpha-reductase inhibitors as alternatives to luteinizing-hormone releasing hormone (LHRH) analogs or anti-androgens for prostate downsizing before brachytherapy. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(3):e159-e165. <http://doi.org/10.1016/j.prro.2017.10.004>.
13. Busetto GM, Del Giudice F, D'Agostino D, Romagnoli D, Minervini A, Rocco B, et al. Efficacy and safety of finasteride (5 alpha-reductase inhibitor) monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: a critical review of the literature. *Ital Urol Androl* 2020;91(4):205-10. <http://doi.org/10.4081/aiua.2019.4.205>.
14. Kim JH, Baek MJ, Sun HY, Lee B, Li S, Khandwala Y, et al. 5-alpha-reductase inhibitor therapy postpones urine retention and prostate surgery in patients with prostate enlargement and a maximum uroflow rate of less than 15 ml/sec. *PLoS One* 2018;13(10):e0203479. <http://doi.org/10.1371>.
15. Низов А.Н. Эффективность ингибиторов 5-альфа редуктазы в терапии симптомов нижних мочевыводящих путей пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2019(5):156-160. [Nizov A.N. Efficacy of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologiya = Urologia* 2019;(5):156-160. (In Russian)]. <http://doi.org/10.18565/urology.2019.5.156-160>.
16. Ионов Е.Н. Сравнение эффективности дутастерида и финастерида в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия* 2018(29):22-24. [Ionov E.N. Comparison of the effectiveness of dutasteride and finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2019(29):22-24. (In Russian)].
17. Мельниченко О.О., Сакания Л.Р., Пирюзьян А.Л., Корсунская И.М. Андрогенная алопеция и коронавирусная инфекция. *Consilium Medicum* 2021;23(8):617-620. [Melnichenko O.O., Sakaniya L.R., Piruzyan A.L., Korsunskaya I.M. Androgenetic alopecia and coronavirus infection. *Consilium Medicum* 2021;23(8):617-620. (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.8.201086>.
18. Wallner LP, DiBello JR, Li BH, Van Den Eeden SK, Weinmann S, Ritzwoller DP, et al. The use of 5-alpha reductase inhibitors to manage benign prostatic hyperplasia and the risk of all-cause mortality. *Urology* 2018(119):70-8. <http://doi.org/10.1016/j.urology.2018.05.033>.
19. Diviccaro S, Melcangi RC, Giatti S. Post-finasteride syndrome: an emerging clinical problem. *Neurobiol Stress* 2019;12:100209. <http://doi.org/10.1016/j.yinstr.2019.100209>.
20. Галущкин А.А., Лихих Д.Г., Коган М.И. Постфинастеридный синдром: наши представления сегодня. *Вестник урологии* 2020;8(2):50-54. <http://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-50-54>. [Galushkin A.A., Lihih D.G., Kogan M.I. Post-finasteride syndrome: our views today. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2020;8(2):50-54 (In Russian)]. <http://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-50-54>.
21. Наумов Н.П., Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Гасанов Н.Г. Консервативное лечение симптомов нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Обзор литературы. *Opinion Leader* 2021;6(47):64-68. [Naumov N.P., Shatylko T.V., Gamidov S.I., Gasanov N.G. Conservative treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia. Literature review. *Opinion Leader* 2021;6(47):64-68. (In Russian)].
22. Giatti S, Di Domizio A, Diviccaro S, Falvo E, Caruso D, Contini A, et al. Three-dimensional proteome-wide scale screening for the 5-alpha reductase inhibitor finasteride: identification of a novel off-target. *J Med Chem* 2021;64(8):4553-4566. <http://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c02039>.
23. Saengmearnuparp T, Lojanapiwat B, Chattipakorn N, Chattipakorn S. The connection of 5-alpha reductase inhibitors to the development of depression. *Biomed Pharmacother* 2021(143):112100. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112100>.
24. Kim EH, Brockman JA, Andriole GL, Kim EH, et al. The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol* 2018;5(1):28-32. <http://doi.org/10.1016/j.ajur.2017.11.005>.
25. Jiwrajka M, Yaxley W, Ranasinghe S, Perera M, Roberts MJ, Yaxley J, et al. Drugs for benign prostatic hypertrophy. *Aust Prescr* 2018;41(5):150-3. <http://doi.org/10.18773/austprescr.2018.045>.
26. Мазурин И.С., Золотухин О.В., Мадькин Ю.Ю. Патогенетическое и клиническое обоснование применения противовоспалительной и антиатеросклеротической терапии в сочетании с лечением доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2020;19(2):55-64. [Mazurin I.S., Zolotuhin O.V., Madykin Yu.Yu. Pathogenetic and clinical justification of the use of anti-inflammatory and anti-atherosclerotic therapy in the combined treatment of benign prostatic hyperplasia. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh = System analysis and management in biomedical systems* 2020;19(2):55-64. (In Russian)]. <http://doi.org/10.25987/VSTU.2020.19.2.009>.
27. Lepor H. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2011;13(1):20-33.
28. Strand DW, Costa DN, Francis F, Ricke WA, Roehrborn CG. Targeting phenotypic heterogeneity in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation* 2017(96):49-61. <http://doi.org/10.1016/j.diff.2017.07.005>.
29. Nettleton J, Jones P, Pietropaolo A, Geraghty R, Rai B, Drake M, et al. The industrial revolution for the management of benign prostate obstruction: worldwide publication trends for surgical and medical therapies over the past two decades. *Cent European J Urol* 2019;7(2):149-55. <http://doi.org/10.5173/cej.2019>.
30. Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: a mini-review. *Gerontology* 2019;65(5):458-64. <http://doi.org/10.1159/000496289>.
31. Ng M, Baradhi KM. Benign prostatic hyperplasia. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022 Jan. 2022 May 8.
32. Yamashiro JR, de Riese WTW. Any correlation between prostate volume and incidence of prostate cancer: a review of reported data for the last thirty years. *Res Rep Urol* 2021(13):749-57. <http://doi.org/10.2147/RRU.S331506>.
33. Ниткин Д.М. Симптомы нижних мочевыводящих путей у мужчин: современные аспекты консервативного лечения. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2017;7(1):83-92. [Nitkin D.M. Symptoms of the lower urinary tract in men: modern aspects of conservative treatment. *Reproduktivnoye zdorov'ye. Vostochnaya Yevropa = Reproductive health. Eastern Europe* 2017;7(1):83-92. (In Russian)].
34. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. *Урология* 2017;3(supplement):4-18. [Pushkar' D.Yu., Rasner P.I. Symptoms of the lower urinary tract and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2017;3(supplement):4-18. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/uro.2017.3-supplement.4-18>.

Сведения об авторах:

Золотухин О.В. – д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части БУЗ ВО ВОКБ №1, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой специализированных хирургических дисциплин ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; Воронеж, Россия; RINIC Author ID 327877

Есин А.В. – врач-уролог БУЗ ВО ВОКБ №1; Воронеж, Россия; RINIC Author ID 1084191

Мадькин Ю.Ю. – врач-уролог БУЗ ВО ВОКБ №1, к.м.н., доцент кафедры специализированных хирургических дисциплин ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью департамента здравоохранения Воронежской области; Воронеж, Россия; RINIC Author ID 730862

Вклад автора:

Золотухин О.В. – концепция и дизайн исследования, 40%
Есин А.В. – статистическая обработка, написание текста, 40%
Мадькин Ю.Ю. – сбор материала и обработка, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 05.03.22

Результаты рецензирования: 25.05.22

Исправления получены: 15.06.22

Принята к публикации: 17.07.22

Information about authors:

Zolotukhin O. V. – Dr.Sc., Deputy Chief Physician for the medical part of the Regional Clinic Hospital №1; Voronezh, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6742-3142>

Yesin A.V. – urologist-andrologist Regional Clinic Hospital №1; Voronezh, Russia

Madykin Y.Y. – PhD, urologist of Regional Clinic Hospital №1; Voronezh, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1178-2610>

Author contributions:

Zolotukhin O.V. – concept and design of research, 40%
Esin A.V. – statistical processing, text writing, 40%
Madykin Yu.Yu. – material collection and processing, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 05.03.22

Peer review: 25.05.22

Corrections received: 15.06.22

Accepted for publication: 17.07.22