

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-15-22>

Влияние гексанового экстракта *Serenoa repens* на процесс ремоделирования стенки мочевого пузыря при частичной инфравезикальной обструкции

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Сивков, В.И. Кирпатовский, Г.Д. Ефремов

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России»; стр. 4, д. 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

Контакт: Сивков Андрей Владимирович, uoinfo@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Клиническую эффективность препарата Пермиксон (HSRE) связывают с антиандрогенным, антипролиферативным и противовоспалительным действием на уровне предстательной железы. Однако опубликованные данные говорят и о существовании отдельного механизма действия HSRE, реализующегося при симптомах нарушения функции нижних мочевых путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ) через влияние на функцию обструктивного мочевого пузыря (МП).

Материалы и методы. Исследование проведено на 37 белых беспородных крысах, у которых моделировали частичную инфравезикальную обструкцию (ИВО) наложением лигатуры на предпузырный отдел уретры. Животным I опытной серии (n=16) ежедневно через зонд вводили HSRE в виде водно-спиртовой суспензии, а крысам II контрольной серии (n=16) – аналогичный объем спиртового раствора. Животных вывели из исследования через 2 и 4 нед. Исходные показатели получили от 5 интактных крыс.

Результаты. Через 2 и 4 недели ИВО были выявлены резкое переполнение МП и достоверный прирост объема остаточной мочи в серии II ($p<0,05$). Это сопровождалось развитием выраженной гипертрофии детрузора. Через 2 недели в серии II толщина детрузора возросла с $0,254\pm 0,021$ до $0,566\pm 0,041$ мм, тогда как в серии I до $0,801\pm 0,052$ мм ($p<0,05$), а через месяц – до $0,897\pm 0,053$ и $1,328\pm 0,047$ мм соответственно ($p<0,01$). Если в интактном МП детрузор занимал 69,9% толщины стенки органа, то в I серии через 2 недели – 73,2%, через месяц – 86%, а в серии II – 69,3% и 74,4% соответственно ($p<0,05$). В группе II наблюдали дистрофию эпителия с наличием полностью дезэпителизированных зон, утолщение подслизистого слоя и спазм сосудов. В I серии дезэпителизированных участков не было, подслизистый слой состоял из рыхлой соединительной ткани с расширенными кровеносными сосудами. В серии II воспалительный инфильтрат затрагивал практически всю стенку МП, особенно через месяц ИВО, в то время как в серии I были лишь очаговые инфильтраты в подслизистом слое. Усредненные показатели выраженности воспаления по модифицированной шкале J. Iragi оказались выше в серии II, по сравнению с I, как через 2 недели, так и через месяц. В интервале 2-4 недель в группе II активность воспаления возросла с $1,8\pm 0,2$ до $2,5\pm 0,3$ баллов, а в I она увеличилась незначительно: с $1,2\pm 0,1$ до $1,5\pm 0,2$. У крыс серии II выявили выраженное склерозирование стенки МП в виде локальных очагов и перимускулярного склероза, а в серии I – лишь единичные очаги небольшого размера. Средний показатель площади очагов склероза возрос с увеличением срока ИВО и в I, и во II группах: к 2 неделе до $0,005\pm 0,001$ и $0,018\pm 0,002$ мм², а через месяц – до $0,30\pm 0,02$ и $0,53\pm 0,03$ мм². В опытной серии через месяц он оставался достоверно ниже, чем у контрольных животных.

Заключение. Впервые продемонстрировано достоверное протективное действие HSRE на морфологические проявления ремоделирования стенки МП крыс в результате ИВО продолжительностью до 4х недель. Влияние HSRE на МП при ИВО демонстрирует комплексность механизмов действия, причем противовоспалительный эффект является доминирующим.

Ключевые слова: гексановый экстракт *Serenoa repens*; Пермиксон; ИВО; инфравезикальная обструкция.

Для цитирования: Сивков А.В., Кирпатовский В.И., Ефремов Г.Д. Влияние гексанового экстракта *Serenoa repens* на процесс ремоделирования стенки мочевого пузыря при частичной инфравезикальной обструкции. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):15-22; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-15-22>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-15-22>

The influence of hexane extract of *Serenoa repens* on remodeling of the bladder wall in partial bladder outlet obstruction

EXPERIMENTAL STUDY

A. V. Sivkov, V. I. Kirpatovskiy, G. D. Efremov

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

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

Summary:

Introduction. Clinical effectiveness of Permixon (HSRE) is associated with antiandrogenic, antiproliferative and anti-inflammatory action in the prostate gland. However, the published data also suggest the existence of a separate mechanism of HSRE action, that is realized in LUTS/BPH through influencing the function of the obstructive bladder (OB).

Materials and methods. The study was conducted on 37 white mongrel rats in which partial bladder outlet obstruction (BOO) was modeled by applying a ligature to the urethra. Animals of the I experimental series (n=16) received HSRE aqueous-alcohol suspension daily through a tube. Rats of the II control series (n=16) received similar volume of alcohol solution. Animals were withdrawn from the study after 2 and 4 weeks. Baseline values were obtained from 5 intact rats.

Results. After 2 and 4 weeks of BOO, obvious overdistension of the bladder and a significant increase of residual volume in series II were revealed ($p<0,05$). This was accompanied by the development of severe detrusor hypertrophy. After 2 weeks in series II, the detrusor thickness increased from $0,254\pm 0,021$ to $0,566\pm 0,041$ mm, whereas in series I – to $0,801\pm 0,052$ mm ($p<0,05$), and a month later – to $0,897\pm 0,053$ and $1,328\pm 0,047$ mm, respectively ($p<0,01$). If in the intact rats the detrusor was 69.9% of the bladder wall thickness, then in series I after 2 weeks – 73.2%, after a month – 86%, and in series II – 69.3% and 74.4% ($p<0,05$). In group II, epithelial dystrophy was observed, with the presence of full nonepithelized zones, thickening of the submucosal layer and spasm of vessels. In the series I, there were no nonepithelized areas, the submucosal layer consisted of loose connective tissue with dilated blood vessels. In series II, the inflammatory infiltrate affected practically the entire wall of the bladder, especially after a month of BOO. In series I there were only focal infiltrates in the submucosal layer. The average indicators of inflammation severity according to the modified Irani scale turned out to be higher in series II, compared with I, both after 2 weeks and after a month. In the interval of 2-4 weeks in group II the activity of inflammation increased from $1,8\pm 0,2$ to $2,5\pm 0,3$ points, and in group I it increased slightly: from $1,2\pm 0,1$ to $1,5\pm 0,2$. In series II pronounced sclerosis of the bladder wall was revealed as a local foci and perimuscular sclerosis, while in series I only isolated small foci were found. The average area of sclerosis foci raised with increasing BOO duration in groups I and II: by 2 weeks up to $0,005\pm 0,001$ and $0,018\pm 0,002$ mm²; in a month – up to $0,30\pm 0,02$ and $0,53\pm 0,03$ mm². In the I series after a month it remained significantly lower than in the control animals.

Conclusion. For the first time, a reliable protective effect of HSRE on the morphological bladder wall remodeling changes in rats as a result of BOO lasting up to 4 weeks was demonstrated. The influence of HSRE on BOO bladder demonstrates the complex mechanisms of action with the anti-inflammatory effect being dominant.

Key words: hexane extract of *Serenoa repens*; Permixon; BOO; bladder outlet obstruction.

For citation: Sivkov A.V., Kirpatovskiy V.I., Efremov G.D. The influence of hexane extract of *Serenoa repens* on remodeling of the bladder wall in partial bladder outlet obstruction. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):15-22; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-15-22>

ВВЕДЕНИЕ

Гексановый экстракт американской пальмы «Сереноа ползучая» или «*Serenoa repens*» (HSRE) – препарат Пермиксон (Pierre Fabre Medicament, Франция) с 1982 г. применяют в широкой клинической практике для лечения симптомов нарушения функции нижних мочевых путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ). За это время препарат в ряде двойных слепых рандомизированных и открытых исследованиях продемонстрировал эффективность, сравнимую с ингибиторами 5 α -редуктазы [1] и α 1-адреноблокаторами (α 1-АБ) [2], при более благоприятном профиле безопасности, а в комбинированной терапии с α 1-АБ – результаты, превосходящие монотерапию каждым из этих препаратов [3, 4]. Препарат включен в российские и европейские (EAU) клинические рекомендации по ДГПЖ и СНМП у мужчин, причем в последних, только HSRE отмечен Европейским Комитетом по растительным медицинским продуктам (Committee on Herbal Medicinal Products – HMPC), как «... хорошо проявивший (зарекомендовавший) себя при использовании» [5, 6].

Клиническую результативность Пермиксона связывают с доказанным тройным механизмом действия на уровне предстательной железы: антиандрогенным, антипролиферативным и противовоспалительным [7]. Однако анализ клинических данных, в первую очередь, сравнительных исследований с α 1-АБ [3, 4, 8], а также ряда экспериментальных работ *in vitro* и *in vivo* [9-13], привел нас к предположению о существовании отдельного механизма действия HSRE, реализующегося при СНМП/ДГПЖ через влияние на функцию моче-

вого пузыря, в том числе находящегося в состоянии частичной инфравезикальной обструкции (ИВО) [14].

Исходя из этого предположения, мы провели экспериментальную работу, в ходе которой у крыс-самок основной и sham групп (фиктивной, контрольной группы) искусственно создали «жесткую» ИВО, путем дозированной перевязки уретры на катетере 18G. Крысам основной группы через зонд вводили расчетную дозу HSRE на протяжении двух недель, после чего животные были выведены из исследования. При анализе лабораторных, уродинамических и гистологических данных было продемонстрировано, что применение HESR способствовало лучшему сохранению функциональных параметров мочевого пузыря (комплаентности и эвакуаторной способности), снижению степени воспаления и склерозирования его стенки, препятствовало декомпенсации мочевого пузыря и, тем самым, содействовало сохранению функции почек. Значительное уменьшение частоты развития и амплитуды спонтанных сокращений детрузора на фоне HSRE позволило сделать заключение о прямом влиянии препарата на гладкомышечные клетки детрузора и/или на механизмы регуляции их сократительной активности [15].

Настоящее исследование является продолжением вышеописанной работы, имеющим целью продемонстрировать отдаленные, через один месяц, результаты влияния HSRE на процессы ремоделирования мочевого пузыря на фоне частичной ИВО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено на 37 белых беспородных самках крыс массой 290-320 г. Жи-

вотных содержали в стандартных условиях вивария: по 3 животных в клетке, температура помещения +18-20°C, световой режим (день/ночь) – 50%/50%. Обеспечивался неограниченный доступ к питьевой воде и стандартному комбикорму для лабораторных грызунов (ООО «Лабораторкорм», Россия). Все манипуляции с животными выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о гуманном обращении с животными, используемыми для экспериментов или в иных научных целях (ETS N123) и Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, используемых для научных целей.

У подопытных крыс моделировали частичную ИВО путем наложения лигатуры на предпузырный отдел уретры, уменьшая просвет мочеиспускательного канала. Для этого под общим обезболиванием путем внутрибрюшинного введения смеси препаратов Золетил-100 («Valdefarm», Франция), из расчета 15 мг/кг и Рометар («Биовета», Чешская республика), в соотношении 1:1, провели катетеризацию мочевого пузыря по уретре кубитальным катетером 18G (диаметр – 1,25 мм), после чего выполнили нижнесрединную лапаротомию, выделение предпузырного отдела уретры тупым путем и наложение на нее лигатуры (Викрил 1/0), с умеренным натяжением. После удаления катетера формировалось выраженное сужение уретры, затрудняющее отток мочи.

Выбор самок крыс в качестве объектов исследования обусловлен легкостью катетеризации мочевого пузыря и выделения уретры, в отличие от самцов, у которых эти манипуляции вызывают существенные трудности. Данная экспериментальная модель является наиболее часто используемой для имитации патологических процессов, которые происходят в обструктивном мочевом пузыре и сопровождаются изменениями параметров уродинамики, аналогичными таковым у мужчин с СНМП/ДГПЖ [16, 17].

В первой опытной серии (16 крыс) животные ежедневно получали HSRE (Пермиксон) в виде водно-спиртовой суспензии в дозе 27,6 мг/кг, которую вводили внутривентрикулярно через зонд. Методика приготовления суспензии была описана нами ранее [15]. Расчет провели, исходя из терапевтической дозы препарата, рекомендованной для человека (320 мг/сут 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 [18]. Во второй контрольной серии (16 крыс) животным ежедневно внутривентрикулярно вводили аналогичный объем 3,5% спиртового раствора. Группу сравнения для получения нормальных показателей составили 5 интактных крыс.

Через 2 и 4 недели крыс выводили из исследования путем эвтаназии ингаляцией CO₂ (по 8 крыс из каждой группы), после чего удаляли мочевой пузырь для мак-

роскопического и гистологического исследований. Гистологические срезы готовили по стандартной методике с их окраской гематоксилином и эозином. Полученные гистологические препараты оцифровывали с последующим проведением морфометрического анализа с помощью компьютерной программы «HistoScan» (Biovitrum, Россия, Санкт-Петербург). Толщину стенки мочевого пузыря, ее различных слоев и мышечных пучков определяли на поперечных срезах стенки органа в 4-5 точках на каждом препарате. Выраженность склерозирования детрузора определяли по средним значениям площади очагов склероза, выявленных в 10 полях зрения каждого препарата, а также по толщине соединительнотканного прослойка между пучками гладкомышечных волокон детрузора (перимускулярный склероз).

Выраженность воспалительных изменений в стенке мочевого пузыря оценивали, используя модифицированную шкалу J. Irani и соавт. (1997), которая предусматривает градацию выраженности воспаления в баллах, где: 0 – отсутствие клеток воспаления в ткани; 1 – небольшие очаговые клеточные инфильтраты в строме; 2 – обширные несливающиеся воспалительные инфильтраты; 3 – большие сливающиеся воспалительные инфильтраты с субтотальным поражением стенки мочевого пузыря [19]. В каждом препарате просматривали не менее 10 полей зрения.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10.0 для расчета средних значений и ошибки средней ($M \pm m$) с оценкой достоверности различий между группами по критерию t-Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании животных через 2 и 4 недели после операции выявили резко переполненный мочевой пузырь, причем с увеличением срока наблюдения в контрольной серии отмечали и увеличение степени перерастяжения органа, тогда как в опытной серии ситуация оставалась стабильной (рис. 1). Если объем

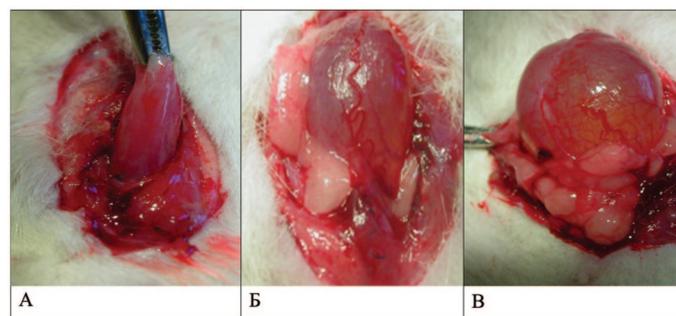


Рис. 1. Внешний вид мочевого пузыря: А – умеренно наполненный мочевой пузырь интактных крыс; Б – через 2 недели ИВО (контроль); В – через один месяц ИВО (контроль)
Fig. 1. External appearance of the bladder: А – moderately filled bladder of intact rats; Б – after 2 weeks of bladder outlet obstruction (control); В – after one month of bladder outlet obstruction (control)

мочевого пузыря, отражающий объем остаточной мочи, у интактных крыс составлял $0,7 \pm 0,1$ мл, то объем мочи в обструктивном мочевом пузыре через 2 недели достиг $6,5 \pm 0,3$ мл в контрольной серии и $7,3 \pm 1,3$ в опытной. Через один месяц в контрольной группе он возрос до $7,6 \pm 0,5$ мл, тогда как в опытной серии практически не изменился, составив $7,1 \pm 0,8$ мл. Хотя различия между опытной и контрольной группами оказались статистически незначимыми, все же в контрольной серии прирост объема остаточной мочи оказался статистически достоверным ($p < 0,05$).

Увеличение объема мочевого пузыря сопровождалось увеличением его массы (развитие гипертрофии). Масса мочевого пузыря возросла с 96 ± 4 мг через 2 недели в контрольной серии до 547 ± 61 мг, а в опытной – до 1004 ± 104 мг ($p < 0,01$). Через месяц степень гипертрофии существенно не изменилась: 569 ± 47 мг и 1098 ± 96 мг соответственно.

Гистологическое исследование удаленного мочевого пузыря с анализом морфометрических параметров подтвердило развитие выраженной гипертрофии органа как в контрольной, так и в опытной сериях. При этом, на фоне терапии HSRE выявили более выраженную гипертрофию мышечной оболочки и меньшие проявления дистрофических, воспалительных и склеротических изменений (табл. 1).

В контрольной серии опытов на многих участках эпителий выглядел дистрофичным, с наличием полностью дезэпителизированных зон. Наблюдала утолщение подслизистого слоя с признаками склерозирования (рис. 2А), тогда как в серии с терапией HSRE дезэпителизированных участков не выявили: подслизистый слой был представлен рыхлой соединительной тканью с расширенными кровеносными сосудами (рис. 2Б).

Средние значения толщины эпителиальной выстилки в контрольной серии через 2 и 4 недели после моделирования ИВО оказались достоверно меньше нормальных значений, тогда как в опытной серии через

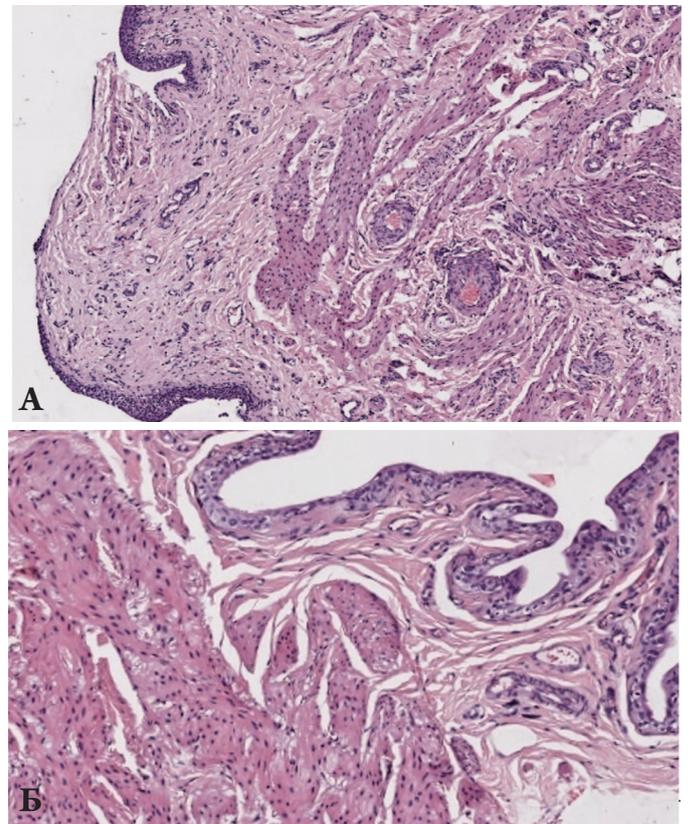


Рис. 2. Гистологические изменения эпителия и подслизистого слоя мочевого пузыря. А – контрольная серия, 2 недели ИВО: дистрофия и слущивание эпителия, выраженный склероз подслизистого слоя. Б – 2 недели ИВО, терапия HSRE: малоизмененные эпителий и подслизистый слой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х

Fig. 2. Histological changes in the epithelium and submucosal layer of the bladder. A – control series, 2 weeks of BOO: dystrophy and desquamation of the epithelium, pronounced sclerosis of the submucosal layer. Б – 2 weeks of BOO, HSRE therapy: slightly changed epithelium and submucosal layer. H&E. x100

Таблица 1. Влияние терапии HSRE на изменения морфометрических показателей стенки мочевого пузыря при разной длительности ИВО

Table 1. Effect of HSRE therapy on changes in morphometric parameters of the bladder wall at different durations of BOO

Показатель Indicator	Норма Norm	Контроль 2 нед. Control 2 weeks	Терапия HSRE 2 нед. HSRE therapy 2 weeks	Контроль 1 мес. Control 1 month	Терапия HSRE 1 мес. HSRE therapy 1 month
Толщина стенки мочевого пузыря, мм Bladder wall thickness, mm	$0,363 \pm 0,015$	$0,817 \pm 0,032$	$0,969 \pm 0,045^*$	$1,195 \pm 0,071$	$1,536 \pm 0,092^{***}$
Толщина эпителия, мм Epithelial thickness, mm	$0,059 \pm 0,002$	$0,041 \pm 0,002$	$0,066 \pm 0,003^{**}$	$0,44 \pm 0,002$	$0,087 \pm 0,003^{***}$
Толщина подслизистого слоя, мм Submucosal layer thickness, mm	$0,109 \pm 0,009$	$0,198 \pm 0,011$	$0,130 \pm 0,009^*$	$0,295 \pm 0,021$	$0,225 \pm 0,014$
Толщина детрузора, мм Detrusor thickness, mm	$0,254 \pm 0,021$	$0,566 \pm 0,041$	$0,801 \pm 0,052^*$	$0,897 \pm 0,053$	$1,328 \pm 0,047^{**}$
Толщина мышечных пучков, мм Muscle bundle thickness, mm	$0,064 \pm 0,009$	$0,106 \pm 0,009$	$0,140 \pm 0,010^*$	$0,121 \pm 0,015$	$0,199 \pm 0,017^*$
Отношение толщины детрузора к толщине всей стенки, % Ratio of detrusor thickness to total wall thickness, %	$69,9 \pm 1,0\%$	$69,3 \pm 1,9\%$	$73,3 \pm 2,4\%$	$74,4 \pm 2,6\%$	$86,5 \pm 2,8\%^*$
Площадь очагов склероза, мм ² Area of sclerosis foci, mm ²	0	$0,018 \pm 0,002$	$0,005 \pm 0,001^*$	$0,53 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,02^{**}$
Воспалительный инфильтрат, балл Inflammatory infiltrate, score	0	$1,8 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,1^*$	$2,5 \pm 0,31, 5 \pm 0,2^*$	

Достоверность различий между опытной и контрольной группами: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$
Significance of differences between the experimental and control groups: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

2 недели толщина эпителия соответствовала норме, а через месяц превысила ее.

Величина подслизистого слоя через 2 недели ИВО в контроле превышала норму практически в 2 раза, а через 1 месяц – почти в 3 раза. На фоне терапии HSRE через 2 недели она оставалась в пределах нормальных значений, но через месяц подслизистый слой утолщался, все же оставаясь меньше, чем в контрольной серии на соответствующем сроке наблюдения. В подслизистом слое в опытной серии, местами, выявляли расширенные кровеносные сосуды (рис. 3Б), тогда как в контрольной серии они выглядели спастическими (рис. 3А).

Во всех гистологических препаратах наблюдали значительную гипертрофию детрузора, более выраженную в серии с терапией HSRE. Через 2 недели ИВО в контрольной серии толщина мышечной оболочки мочевого пузыря возрастала более чем в 2 раза, тогда как в опытной серии – более чем в 3 раза (табл. 1, рис. 4). Через один месяц выраженность гипертрофии детрузора возросла в обеих сериях, но в большей степени масса мышечной оболочки увеличивалась при терапии HSRE: в 3,5 раза в контроле и в 5,2 раза в опытной серии. Соответственно наблюдали рост толщины мышечных пучков, которая также увеличилась в большей степени в серии с терапией HSRE: через 2 недели в 1,6 раза в контроле и в 2,2 раза в опытной серии, а через месяц – в 1,9 и 3,1 раза (табл. 1).

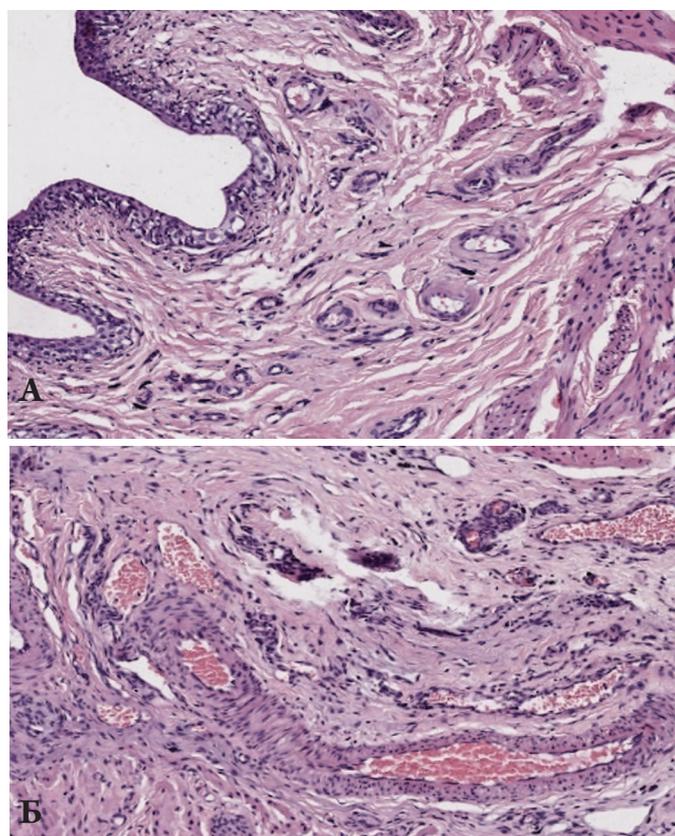


Рис. 3. Кровеносные сосуды в подслизистом слое обструктивного мочевого пузыря через 2 недели ИВО: А – контрольная серия; Б – терапия HSRE. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100x
Fig. 3. Blood vessels in the submucosal layer of the obstructed bladder after 2 weeks of BOO: А – control series; Б – HSRE therapy. H&E. x100

Также увеличилась общая толщина стенки обструктивного мочевого пузыря. При этом, в серии с терапией HSRE это было связано преимущественно с гипертрофией мышечной оболочки, тогда как в контрольной серии – с ростом толщины подслизистого слоя и адвентиция. В итоге, если в интактном мочевом пузыре детрузор занимал 69,9% толщины стенки органа, то в опытной серии он составил 73,2% от толщины стенки через 2 недели ИВО и 86,5% – через один месяц. В контрольной серии, несмотря на развитие гипертрофии, доля детрузора в толщине стенки через 2 недели ИВО не изменилась, составив 69,3%, а через месяц увеличилась незначительно – до 74,4% (табл. 1).

Наряду с развитием гипертрофии детрузора, в контрольной серии выявляли выраженное склерозирование стенки мочевого пузыря как в виде локальных очагов склероза разной плотности, так и в виде перимускулярного склероза – утолщения соединительнотканых прослоек между пучками гладкомышечных клеток детрузора (рис. 4А, Б). В опытной серии с терапией HSRE выявляли лишь единичные очаги

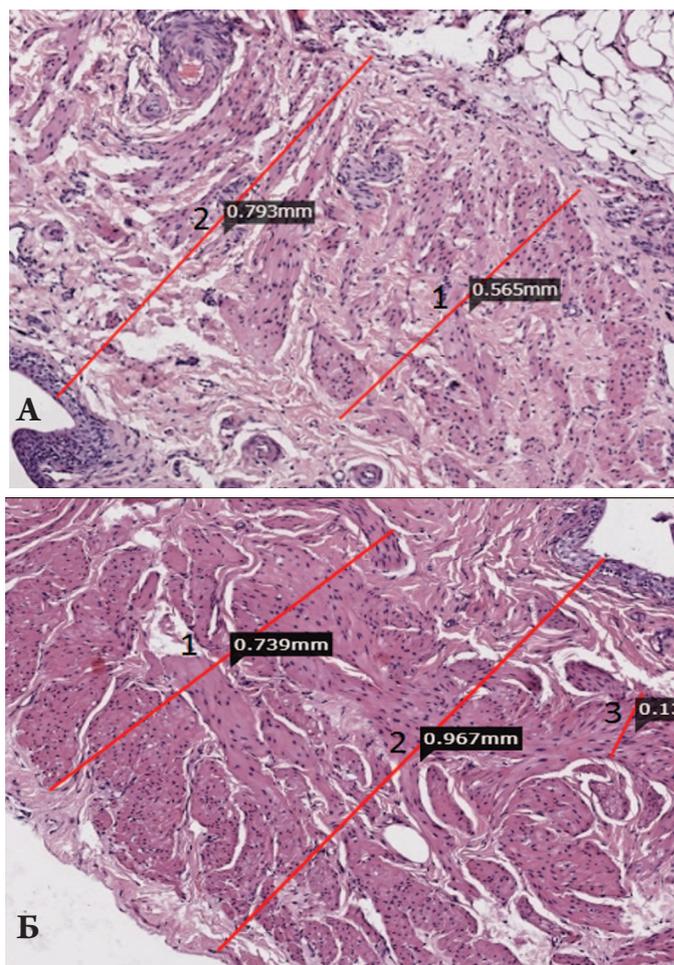


Рис. 4. Гистологическая картина стенки мочевого пузыря. А – контроль, 4 недели ИВО: утолщение и склерозирование подслизистого слоя, гипертрофия детрузора, выраженный очаговый и перимускулярный склероз. Б – терапия HSRE, 4 недели ИВО: выраженная гипертрофия детрузора, слабо выраженный перимускулярный склероз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100 x
Fig. 4. Histological picture of the bladder wall. А – control, 4 weeks of IVO: thickening and sclerosis of the submucosal layer, detrusor hypertrophy, pronounced focal and perimuscular sclerosis. Б – HSRE therapy, 4 weeks of IVO: pronounced detrusor hypertrophy, mild perimuscular sclerosis. H&E. x100x

склероза небольшого диаметра и слабо выраженный перимускулярный склероз (рис. 4Б). Средние значения площади очагов склероза с увеличением срока наблюдения возрастали, но в опытной серии через один месяц они оставались достоверно ниже, чем у контрольных животных (табл. 1).

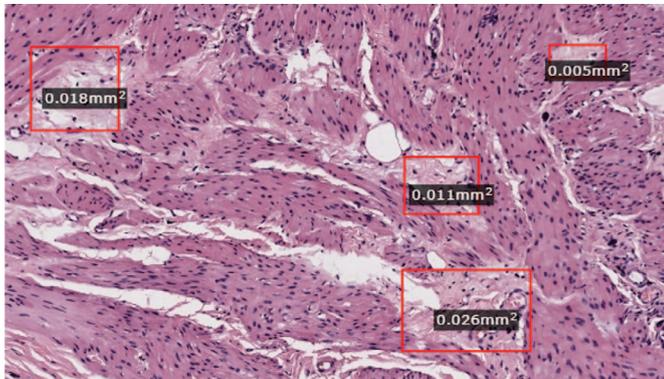


Рис. 5. Очаги склероза разной площади в мышечной оболочке обструктивного мочевого пузыря. Контрольная серия, 4 недели ИВО. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100x

Fig. 5. Sclerotic foci of different sizes in the muscular layer of the obstructive urinary bladder. Control series, 4 weeks of BOO. H&E. x100

Во всех гистологических препаратах выявляли инфильтрацию стенки мочевого пузыря клетками воспаления. Выраженность воспалительного инфильт-

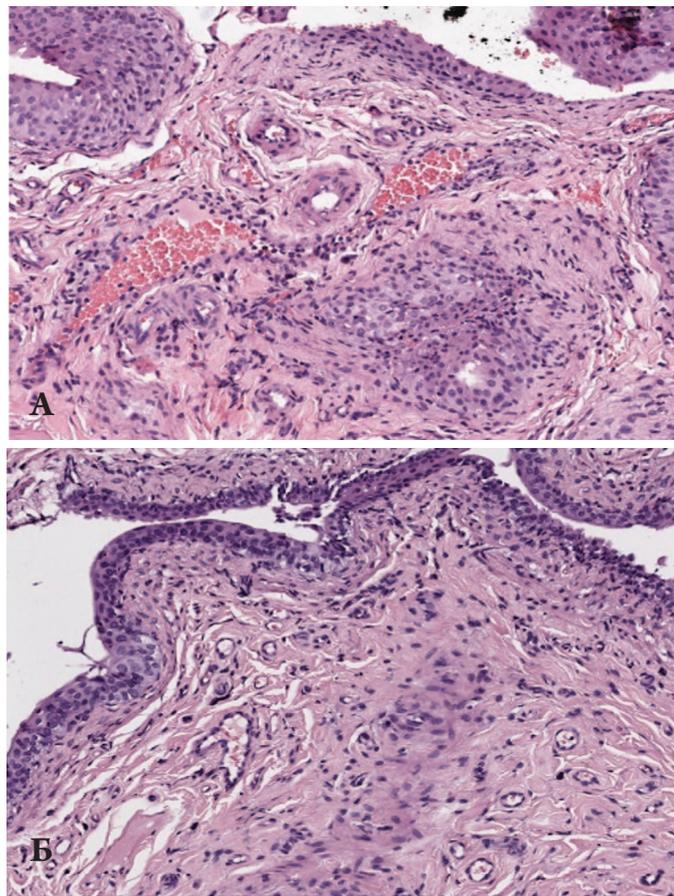


Рис. 6. Выраженность воспалительной инфильтрации стенки мочевого пузыря через 2 недели после моделирования ИВО: А – контрольная серия; Б – терапия HSRE. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 150x

Fig. 6. Severity of inflammatory infiltration of the bladder wall 2 weeks after modeling BOO: A – control series; Б – HSRE therapy. H&E. x150

рата в контрольной и опытной сериях существенно различалась. Если в контрольных опытах воспалительный инфильтрат затрагивал практически всю стенку мочевого пузыря, особенно через месяц ИВО, то в опытах с терапией HSRE выявляли лишь очаговые периваскулярные или интерстициальные инфильтраты в подслизистом слое (рис. 6А, Б).

Усредненные показатели выраженности воспалительной инфильтрации стенки мочевого пузыря, в соответствии со шкалой Irani, оказались достоверно выше в контрольной серии, по сравнению с опытной, как через 2 недели, так и через месяц ИВО. При этом у контрольных животных активность воспалительного процесса с увеличением длительности обструкции достоверно возросла с $1,8 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,3$ баллов, тогда как при терапии HSRE она практически не изменилась: $1,2 \pm 0,1$ и $1,5 \pm 0,2$ баллов соответственно.

В контрольной серии через 2 недели у одной крысы и через месяц еще у одной, выявили наличие камней в мочевом пузыре (рис. 7). В опытной серии такого не наблюдали.

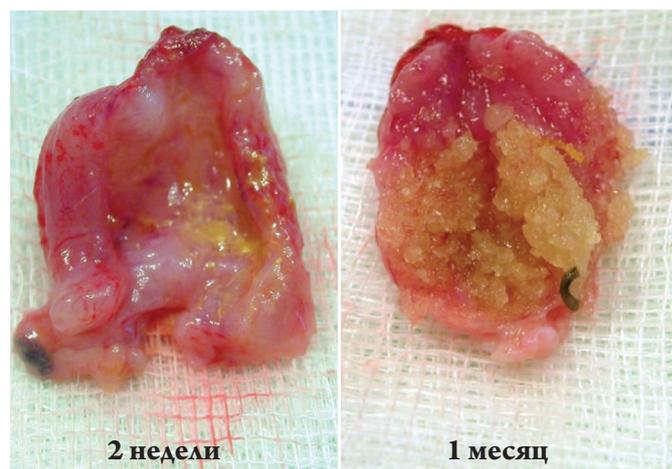


Рис. 7. Камни мочевого пузыря у животных контрольной серии через 2 и 4 недели после создания ИВО.

Fig. 7. Bladder stones in animals of the control series 2 and 4 weeks after the creation of BOO

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые проведено сравнительное исследование *in vivo* влияния HSRE на функцию мочевого пузыря с оценкой морфологических изменений через один месяц после искусственно созданной частичной ИВО у крыс-самок. Ранее было показано, что HSRE оказывает достоверное положительное протективное влияние как на функциональные и морфологические показатели обструктивного мочевого пузыря, так и на лабораторные параметры, характеризующие повреждение клеток и функцию почек, в течение двух недель после экспериментально вызванной ИВО у крыс [15]. Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о достоверном влиянии HSRE на процессы ре-

моделирования мочевого пузыря в условиях частичной ИВО на протяжении до одного месяца.

В более ранних экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что частичная ИВО приводит к длительному снижению кровотока в тканях мочевого пузыря и ишемии [20]. Последовательные циклы ишемии и реперфузии вызывают образование свободных радикалов, что ведет к повреждению тканей и воспалению [21]. За этим следует фаза компенсации, характеризующаяся мышечной гипертрофией, которая позволяет мочевому пузырю создавать высокое давление для преодоления ИВО [22]. При этом в экспериментальных моделях мышечная масса мочевого пузыря значительно увеличивается в ответ на ИВО [23]. И, наконец, если обструкция не устраняется, наступает фаза декомпенсации, которая характеризуется фиброзом тканей и нарушением функции мочевого пузыря, что является необратимым [22, 24]. Аналогичные изменения при ИВО наблюдают и у людей, но у них патологический процесс имеет гораздо более медленную динамику и хуже изучен [25].

Описано, что развитие гипертрофии мочевого пузыря вследствие ИВО приводит к значительному увеличению его массы. Так, в исследовании А. Schröder и соавт. частичная ИВО через один месяц привела к значительному, более 250%, увеличению массы мочевого пузыря у кроликов по сравнению с интактными животными [26]. В нашем исследовании в результате более выраженной обструкции увеличение массы мочевого пузыря составило в контрольной серии через 2 недели – 470%, через месяц – 493%, а в опытной серии – 945% и 1044% соответственно! Различия оказались статистически значимыми ($p < 0,01$). То есть, применение HSRE способствовало развитию достоверно большей гипертрофии мочевого пузыря. При этом, увеличение толщины стенки мочевого пузыря в опытной серии происходило в основном за счет детрузора, что отразилось ростом величины отношения его толщины к общей толщине стенки через месяц ИВО до 86,5% против 74,4% у контрольных животных ($p < 0,05$).

Длительная обструкция мочевыводящих путей вызывает сократительную и метаболическую дисфункцию мочевого пузыря *in vivo* и *in vitro*, важной причиной которой считают снижение кровоснабжения мочевого пузыря [26]. В настоящем исследовании у крыс контрольной серии в подслизистом слое регистрировали спазм кровеносных сосудов, тогда как у животных опытной серии они были расширены, что свидетельствует в пользу сохранения лучшего кровообращения на фоне применения HSRE (рис. 3А-Б).

И все же большинство авторов указывают на воспаление, как ключевой элемент патогенеза дисфункции мочевого пузыря при ИВО, которое со временем приводит к снижению плотности нервных окончаний в стенке мочевого пузыря, усилению фиброза и необра-

тимой декомпенсации [27]. В настоящем исследовании признаки воспаления наблюдали во всех гистологических препаратах. Однако в основной группе животных обнаруживали лишь очаговые воспалительные инфильтраты, тогда как в контрольной серии они занимали всю стенку мочевого пузыря.

Для оценки степени воспаления в стенке мочевого пузыря мы впервые использовали модифицированную балльную классификацию J.Irani и соавт., которая изначально была создана для описания воспаления в предстательной железе [19]. Динамика усредненных, выраженных в баллах показателей, характеризующих воспаление, свидетельствует о статистически достоверном противовоспалительном эффекте терапии HSRE: через две недели наблюдения различие между основной и контрольной сериями составило 50% в пользу HSRE группы, а через месяц – 67% ($p < 0,05$). При этом, рост показателей в интервале от 2-х до 4-х недель был равен 25% и 39% в основной и контрольной группах соответственно ($p < 0,05$).

Исходом ишемии и хронического воспаления в стенке мочевого пузыря при ИВО является фиброз, ведущий к функциональной декомпенсации органа [23, 28]. И в нашем исследовании в контрольной серии животных регистрировали развитие склероза в виде и распространенных локальных очагов и перимускулярной локализации, тогда как в опытной серии этот процесс был выражен существенно меньше и через 2 ($p < 0,05$), и через 4 недели ($p < 0,05$). Показательно, что терапия HSRE затормозила развитие склероза стенки мочевого пузыря, особенно в первые две недели ИВО.

С учетом большой клинической значимости продолжается поиск лекарственных средств, оказывающих протективное действие на мочевой пузырь на различных этапах патогенеза ИВО. Описано применение аспирина с целью улучшения микроциркуляции в органе [26], а также метформина [28] и глибенкламида [27], проявляющих противовоспалительный эффект. Однако описанные результаты применения этих препаратов носят узконаправленный и ограниченный характер. При этом, как показало настоящее исследование, влияние HSRE на обструктивный мочевой пузырь демонстрирует комплексность механизмов действия, причем противовоспалительный эффект препарата является доминирующим.

ВЫВОДЫ

В экспериментальном исследовании впервые продемонстрировано достоверное протективное действие гексанового экстракта *Serenoa repens* (препарат Пермиксон) на морфологические проявления ремоделирования стенки мочевого пузыря, возникшие в результате искусственно вызванной ИВО продолжительностью до 4-х недель. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with Finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. *Prostate* 1996;29(4):231-40. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0045\(199610\)29:4<231::AID-PROSA>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4<231::AID-PROSA>3.0.CO;2-E).
- Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Com-parison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an α -blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002;41(5):497-506.
- Ryu YW, Lim SW, Kim JH, Ahn SH, Choi JD. Comparison of Tamsulosin plus Serenoa Repens with Tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men: 1-year randomized open label study. *Urol Int* 2015;94(2):187-93. <https://doi.org/10.1159/000366521>.
- Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Cazzaniga W, Pederzoli F, Moretti D, et al. Clinically meaningful improvements in LUTS/BPH severity in men treated with Silodosin plus Hexanic Extract of Serenoa Repens or Silodosin alone. *Sci Rep* 2017;7(1):15179. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15435-0>.
- Раснер П.И., Сивков А.В., Харчилава Р.Р. Клинические рекомендации. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Разработчик клинической рекомендации Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов» Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 71 с. [Электронный ресурс]. [Rasner P.I., Sivkov A.V., Kharchilava R.R. Clinical guidelines. Benign prostatic hyperplasia. Developer of the clinical guideline All-Russian public organization «Russian Society of Urologists» Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 71 p. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/6_2.
- Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malde S, Netsch C, et al. EAU Guidelines on management of non-neurogenic male LUTS. [Electronic resource]. URL: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts>.
- Kwon Y. Use of saw palmetto (Serenoa repens) extract for benign prostatic hyperplasia. *Food Sci Biotechnol* 2019;28(6):1599-606. <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00605-9>.
- Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva E, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, et al. Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients-PERMA study subset analysis. *Eur Urol* 2004;45(6):773-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.01.015>.
- Abe M, Ito Y, Suzuki A, Onoue S, Noguchi H, Yamada S. Isolation and pharmacological characterization of fatty acids from saw palmetto extract. *Anal Sci* 2009;25(4):553-7. <https://doi.org/10.2116/analsci.25.553>.
- 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>.
- Oki T, Suzuki M, Nishioka Y, Yasuda A, Umegaki K, Yamada S. Effects of saw pal-metto extract on micturition reflex of rats and its autonomic receptor binding activity. *J Urol* 2005;173(4):1395-9. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000146273.26591.f5>.
- Suzuki M, Oki T, Maruyama S, Takagi Y, Umegaki K, Nishioka Y, et al. Pharmacological effects of Saw Palmetto Extract on urodynamic functions and autonomic receptors in lower urinary tract of rats. *Jpn Neurogenic Bladder Soc* 2005;16:191-201. <https://doi.org/10.1038/aps.2009.1>.
- 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>.
- 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;13(4):96-104. [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;13(4):96-104. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-18-28>.
- 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. [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. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):18-28. (In Russian). (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-18-28>.
- Kitta T.K., Kanno Y, Chiba H., Higuchi M, Ouchi M, Togo M, et al. Benefits and limitations of animal models in partial bladder outlet obstruction for translational research. *Int J Urol* 2018;25(1):36-44. <https://doi.org/10.1111/iju.13471>.
- Shen JD, Chen SJ, Chen HY, Chiu KY, Chen YH, Chen WC. Review of animal models to study urinary bladder function. *Biolgy (Basel)* 2021;10(12):1316. <https://doi.org/10.3390/biology10121316>.
- Шекунцова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования. Междисциплинарный перенос доз. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2020;10(1):19-28. [Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2020;10(1):19-28. (In Russian)]. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
- Irani J, Levillain P, Goujon J-M, Bon D, Dore B, Aubert J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostatic specific antigen value. *J Urol* 1997;157(4):1301-3. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)64957-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)64957-7).
- Greenland JE, Brading AF. The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. *J Urol* 2001;165(1):245-8. <https://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00072>.
- Lin ATL, Juan YS. Ischemia, hypoxia and oxidative stress in bladder outlet obstruction and bladder overdistention injury. *Low Urin Tract Symptoms* 2012;4(Suppl 1):27-31. <https://doi.org/10.1111/j.1757-5672.2011>.
- Metcalfe PD, Wang J, Jiao H, Huang Y, Hori K, Moore RB, Tredget EE. Bladder outlet obstruction: progression from inflammation to fibrosis. *BJU Int* 2010;106(11):1686-94. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09445.x>.
- Niemczyk G, Fus L, Czarzasta K, Jesion A, Radziszewski P, Gornicka B, et al. Expression of toll-like receptors in the animal model of bladder outlet obstruction. *Biomed Res Int* 2020;2020:6632359. <https://doi.org/10.1155/2020/6632359>.
- Jock M, Leggett RE, Schuler C, Callaghan C, Levin RM. Effect of partial bladder outlet obstruction and reversal on rabbit bladder physiology and biochemistry: duration of re-recovery period and severity of function. *BJU Int* 2014;114(6):946-54. <https://doi.org/10.1111/bju.12687>.
- Fusco F, Creta M, De Nunzio C, Iacovelli V, Mangiapia F, Li Marzi V, et al. Progressive bladder remodeling due to bladder outlet obstruction: a systematic review of morphological and molecular evidences in humans. *MC Urol* 2018;18(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0329-4>.
- Schröder A, Levin RM, Kogan BA, Longhurst PA. Aspirin treatment improves bladder function after outlet obstruction in rabbits. *Urology* 2001;58(4):608-13. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01291-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01291-2).
- Hughes FM Jr, Sexton SJ, Ledig PT, Yun CE, Jin H, Purves TJ. Bladder decompensation and reduction in nerve density in a rat model of chronic bladder outlet obstruction are attenuated with the NLRP3 inhibitor glyburide. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;316(1):F113-F120. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00400.2018>.
- Chen L, Lv L, Zhang L, Gao Z, Liu Y, Wang S, et al. Metformin ameliorates bladder dysfunction in a rat model of partial bladder outlet obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021;320(5):838-58. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00625.2020>.

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 Author ID 637962, <https://orcid.org/0000-0002-8822-8119>

Вклад авторов:

Сивков А.В. – идея и разработка дизайна исследования, анализ результатов, написание текста статьи, 40%
Кирпатовский В.И. – выполнение экспериментальных исследований, обработка результатов, 40%
Ефремов Г.Д. – выполнение патоморфологических исследований, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 12.09.24

Результаты рецензирования: 27.10.24

Исправления получены: 5.11.24

Принята к публикации: 10.11.24

Information about authors:

Sivkov A.V. – PhD, 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. Sci., 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. – PhD, head of scientific laboratory department of N.A. 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 637962, <https://orcid.org/0000-0002-8822-8119>

Authors' contributions:

Sivkov A.V. – idea and development of the study design, analysis of results, writing the article, 40%
Kirpatovskiy V.I. – conducting experimental studies, processing results, 40%
Efremov G.D. – performing pathomorphological studies, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 12.09.24

Peer review: 27.10.24

Corrections received: 5.11.24

Accepted for publication: 10.11.24

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: без рецепта. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата Пермиксон® ЛП-№(000340)-(РГ-РУ) от 30.08.2021.

* В качестве растворителя используется гексан. Соотношение сырья к полученному липидостероловому экстракту: 7-11:1.

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.



LABORATOIRES

Pierre Fabre

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119048, г. Москва, р-н Хамовники, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, помещ. 2/1.

Тел.: +7 (495) 789-95-33

e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre.com

Информация только для медицинских работников.

1-PFM-PMX-JUN-2022

РЕКЛАМА

