

Мазурин И.С., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю.

Патогенетические и клинические основы применения противоишемической и антиатеросклеротической терапии в сочетанном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы

ФГБОУВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

Mazurin I.S., Zolotukhin O.V., Madikin Y.Y.

Pathogenetic, clinical and pharmacological substantiation of application of anti-atherosclerotic and antiischemic therapy in the combined treatment of dobrokachestvenno prostatic hyperplasia

Резюме

В данной статье повествуется о патогенетических основах и клинических предпосылках возможного применения противоишемических и антиатеросклеротических препаратов в сочетанном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Основой возможного патогенеза является изучение связи ишемических и атеросклеротических процессов в области органов малого таза с появлением и прогрессированием процесса гиперплазии в предстательной железе.

Важное место уделено ключевым моментам и процессам в возможном патогенезе заболевания, и наличия в нём звена хронической ишемии, связанного с атеросклерозом сосудов, и нарушениями липидного обмена. В вопросах лечения отражены основные применяемые в настоящее время препараты. Кратко охарактеризованы применяемые классы лекарственных средств и схемы лечения ДГПЖ. Отражена существующая значимость необходимости фармакологической коррекции ДГПЖ её эффективность и имеющиеся недостатки. Обозначена возможность применения и необходимость изыскания других классов лекарственных средств для лечения ДГПЖ, основываясь на доказанных знаниях о патогенезе заболевания и возможном атеросклеротическом, ишемическом звене патогенеза ДГПЖ

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хроническая ишемия органов малого таза, атеросклероз сосудов, метаболические нарушения, ишемические изменения, гиперлипидемия, СНМП – симптомы нижних мочевыводящих путей, метаболический синдром (МС), альфа – адреноблокаторы, ингибиторы – 5 – а редуктазы, статины, антиагреганты

Для цитирования: Мазурин И.С., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Патогенетические и клинические основы применения противоишемической и антиатеросклеротической терапии в сочетанном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы, Уральский медицинский журнал, №05 (188) 2020, с. 104 - 109, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.23

Summary

This article describes the pathogenetic basis and clinical prerequisites for the possible use of anti-ischemic and anti-atherosclerotic drugs in the combined treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). The basis of possible pathogenesis is the study of the relationship of ischemic and atherosclerotic processes in the pelvic organs with the appearance and progression of the process of hyperplasia in the prostate.

An important place is given to the key moments and processes in the possible pathogenesis of the disease, and the presence of a link in it of chronic ischemia associated with vascular atherosclerosis and lipid metabolism disorders. The treatment questions reflect the main drugs currently used. The applied classes of medicines and treatment regimens for BPH are briefly described. The existing significance of the need for pharmacological correction of BPH, its effectiveness and disadvantages are reflected. The possibility of using and the need to find other classes of drugs for the treatment of BPH is indicated,

based on proven knowledge about the pathogenesis of the disease and the possible atherosclerotic, ischemic link in the pathogenesis of BPH

Keywords: benign prostatic hyperplasia (BPH), chronic pelvic ischemia, vascular atherosclerosis, metabolic disorders, ischemic changes, hyperlipidemia, SNMP – symptoms of the lower urinary tract, metabolic syndrome (MS), alpha – blockers, inhibitors – 5 – a reductase, statins, antiplatelet agents

For citation: Mazurin I.S., Zolotukhin O.V., Madikin Y.Y., Pathogenetic, clinical and pharmacological substantiation of application of anti-atherosclerotic and antiischemic therapy in the combined treatment dobrokachestvenno prostatic hyperplasia, Ural Medical Journal, No. 05 (188) 2020, p. 104 - 109, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.23

Введение

Самым распространённым урологическим заболеванием у мужчин остаётся доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), что сохраняет актуальность изучения и необходимость поиска лечения заболевания с большей эффективностью. Численность больных ДГПЖ, имеющих это заболевание, и впервые заболевших не уменьшается. [1] С учётом прогрессирующего старения мужского населения, увеличивается число мужчин, подверженных проблемам, связанным с ДГПЖ. Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) и процессы гиперплазии предстательной железы появляются всё чаще в ранних возрастных группах. [4]

ДГПЖ распространена настолько, что говорят о неизбежности развития гиперпластических процессов в предстательной железе у мужчин, проживших достаточно долго, для того чтобы, ДГПЖ смогла развиваться. По имеющимся данным к 80 годам 80% мужчин имеют ДГПЖ. [11]

По статистическим данным отмечено, что в возрастах старше 65 лет около 3/4 мужчин имеют гиперплазию предстательной железы различной стадии заболевания и степени выраженности клинических симптомов. [4]

Во многих регионах Российской Федерации отмечена недостаточная эффективность в диагностике и лечении ДГПЖ, что подтверждено довольно высоким процентом оперативных вмешательств, случившихся в результате острой задержки мочеиспускания. Имеется связь с неэффективностью профилактики, не выявляющей заболевание в ранней стадии, влияние погрешностей в проводимой тактике лечения, консервативной терапии. [4]

Стоит особо отметить недостаточную изученность этиологии заболевания и основных звеньев патогенеза ДГПЖ, возможно откуда и происходит уменьшение эффективности в лечении заболевания. По имеющимся данным за 2016 г. (Лоран О.Б.) медикаментозная терапия остается высокоэффективной методикой лечения ДГПЖ. В среднем эффективность медикаментозного лечения ДГПЖ составляла около 80%. [11] Однако за эффективность принималось не полное излечение от заболевания, а лишь только достижение отсутствия проявлений клинической симптоматики при применении препаратов стандартного медикаментозного лечения. В настоящий момент имеющиеся лекарственные вещества, применяемые в консервативном лечении не достигают полного регресса аденоматозных узлов, а только лишь снижают

клинические проявления симптомов ДГПЖ. [11]

Учитывая данные статистических наблюдений, де-бют заболевания ДГПЖ по возрасту больных совпадает с началом развития атеросклеротических изменений сосудов и началом атеросклероза, что не может не наводить на мысль о не случайности данного наблюдения. Потому возможно, что атеросклероз напрямую или опосредованно может участвовать в патогенезе ДГПЖ, и быть одним из его звеньев. Такое влияние напрямую предположительно происходит за счет влияния хронической ишемии органов малого таза, развившейся из-за атеросклеротических изменений сосудов. При этом опосредованное влияние атеросклероза, на развитие ДГПЖ, возможно обуславливается действием гиперлипидемических факторов, что так же не выяснено. Не установлена корреляция изменений липидного обмена, а именно связь гиперлипидемии и дислипидемии с прогрессированием ДГПЖ.

Так же имеются довольно противоречивые данные об изменении гормонального статуса и воздействии гиперлипидемии на продукцию основных мужских половых гормонов, а именно тестостерона, дигидротестостерона, а также на концентрацию общего простатоспецифического антигена. [16]

Этиология: в настоящее время изучена недостаточно. В её основе лежит идея о гормональной перестройки в организме, начало которой в 45–55 лет, что получило название «мужской климакс». [16]

Отметим, что исследование влияния некоторых компонентов «метаболического синдрома» продолжилось. Данные исследований разнятся, но это не позволило сказать точно о недопустимости их влияния, они или ведут к развитию ДГПЖ, или связаны с развитием заболевания. [5,16,20,23]

В настоящее время, как возможные этиологические факторы ДГПЖ рассматриваются: атеросклероз сосудов, ишемия органов малого таза, нарушение липидного и других обменов веществ. Изучается влияние метаболического синдрома, и его отдельных компонентов. [5,15, 20, 23]

Имеются данные, в обзоре И.А. Тюзикова, выстраивающие патогенетические связи ДГПЖ с андрогенным дефицитом и ишемией тазовых органов вследствие развития хронического воспаления. [16]

Согласно эпидемиологическим данным частота развития ДГПЖ существенно возрастает у больных с метаболическим синдромом, избытком веса, диабетом и сер-

дечно - сосудистыми заболеваниями [5,15]

Наблюдается нарастание частоты проявлений ДГПЖ и некоторых других заболеваний органов мочеполовой системы у больных с имеющимся метаболическим синдромом (МС), и с такими состояниями, как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, атеросклероз, нарушение липидного обмена, инсулинорезистентность, андрогенный дефицит. [5,16,20,23]

По данным исследований у мужчин с проявлениями метаболического синдрома более выражена степень увеличения предстательной железы (ПЖ), в сравнении с мужчинами той же возрастной группы с ДГПЖ и без МС. При наличии МС отмечена более высокая скорость роста гиперплазии предстательной железы, при динамическом наблюдении 1,91 см³ по сравнению с 1,21 см³ в год. [23] По исследованию M. Gacci, у больных с ДГПЖ и МС объём предстательной железы в среднем выше на 1,87 см³. [20]

Значимым проявлением метаболического синдрома является нарушение липидного спектра крови, что проявляется в увеличении концентрации атерогенных составляющих: триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности ХЛПНП, и уменьшении холестерина липопротеидов высокой плотности ХЛПВП, что приводит к атеросклеротическим поражениям сосудов, в том числе и сосудов органов малого таза. [15]

Патогенез: к признанным рискам развития ДГПЖ относили ранее возраст и нормальное функциональное состояние яичек. [12]

Исходя из чего, возникает противоречие, в том что, нормальная функция яичек проявляется достаточной тестостерона, что чаще наблюдается в молодом возрасте мужчины, с нормофункцией яичек и стабильном содержании общего тестостерона, при этом клинические данные гиперплазии предстательной железы наблюдается крайне редко, но с увеличением возраста заболеваемость ДГПЖ увеличивается. [4]. Что может иметь значение при существовании патогенетического звена ДГПЖ, прямо коррелирующего с возрастным параметром. Им может быть хроническое нарушение кровоснабжения предстательной железы, вследствие атеросклеротических поражений сосудов органов малого таза и развития эндотелиальной дисфункции сосудов эластического типа из-за дисбаланса обмена эндотелина и оксида азота.[8]

Хроническая ишемия может быть причиной урологических заболеваний, в частности ишемия детрузора мочевого пузыря рассматривается, как возможная причина нарушений мочеиспускания при хроническом простатите и ДГПЖ. [3]

По данным экспериментальных исследований, ишемия с высокой вероятностью является причиной увеличения активности фермента 5 α -редуктазы, который переводит гормон тестостерон в разы более активный дигидротестостерон. Его кофактором является NADPH+, концентрация которого при ишемии возрастает. Действие лекарственных веществ из группы ингибиторов 5 α -редуктазы (дугастерида, финастерида) основывается на связывании NADPH- комплекса фермента, блокируя

трансформацию тестостерона в дигидротестостерон.[7]

В ряде экспериментальных исследований зарегистрировано уменьшение кровоснабжения гиперплазированной предстательной железы. При обследовании собак, с ДГПЖ, выявлено усиление систолической, диастолической и усредненной линейной скорости кровотока в артериях простаты, что постоянном АД, доказывает на их сужение.[13].

Атеросклероз сосудов так же является причиной ведущей к сужению просвета артерий. Его биохимическим проявлением являются гипер и / или дислипидемия. Имеются работы, установившие связь между степенью развития ДГПЖ и содержанием в крови ЛПНП и холестерина. [5,22]

По данным O.Telli, в исследовании частоты выявления компонентов метаболического синдрома у пациентов с ДГПЖ в группах: с незначительными симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП) (0-7 баллов по шкале IPSS), выраженными умеренно (IPSS 8-20 баллов) и с выраженными (более 20 баллов) существенных различий между наблюдаемыми группами не выявили. Так же и различий в частоте проявления уровня глюкозы, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов в связи с клиническими проявлениями ДГПЖ. [23]

В это же время в похожем исследовании, проведенном S.A. Martin, установили прямую связь между степенью увеличения массы абдоминального жира и выраженностью симптомов накопления. Выявили негативное воздействие снижения ХЛПВП на возникновение и выраженность СНМП. [21]

По данным исследования, проведенного Самара Мухаммад Али Ибрагим, выявлена взаимосвязь стадии ДГПЖ и изменения липидного профиля крови. Отмечено, что чем выше была стадия ДГПЖ, тем более выражены нарушения липидного профиля крови. [14]

G.I. Russo 2015 г., изучали фактор инсулинрезистентности. Доказали, что инсулинорезистентность приводит к возникновению дислипидемии, проявляющейся в снижении в крови уровня липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП) и в увеличении триглицеридов.[22]. Что вызывает воспалительную реакцию в ткани предстательной железы, и приводит к появлению СНМП. [21]

Лечение: на сегодняшний день в медикаментозном лечении СНМП, вызванных ДГПЖ, применяются альфа-1-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, М-холиноблокаторы. [6] Согласно рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU) 2018 г. и Российским клиническим рекомендациям лечения ДГПЖ 2019 г. к применению рекомендованы из указанных групп, а также комбинации препаратов из этих групп.[18]

Альфа-1-адреноблокаторы по рекомендациям EAU препараты первой линии, показаны при наличии умеренных и выраженных симптомах ДГПЖ [11] На практике применяются 5 препаратов из данной группы: тамсулозин, альфузозин, доксазозин, силодозин, теразозин.[10]. Препараты в отношении лечения СНМП сходны по эффективности и началу действия, уменьшают и симптомы

накопления, и симптомы опорожнения. [9]

Уменьшают сумму баллов по шкале IPSS на 30–40%, повышают максимальная скорость мочеиспускания (Qmax) на 20–25%. Размер предстательной железы не влияет на эффективность лечения, при этом сам на фоне терапии не уменьшается, так же не снижают риск развития острой задержки мочи (ОЗМ). [11]

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы показаны к применению при умеренном и выраженном проявлении СНМП и при объеме простаты выше 40 см³, содержании ПСА > 1,4 нг/мл. В клинической практике используются 2 препарата группы: финастерид и дутастерид. Финастерид ингибитор 5-альфа-редуктазы 2-го типа, дутастерид – 2-го и 1-го типа. Препараты сходны по эффективности, минус - медленное развитие терапевтического эффекта. [17]

В отличие от альфа-1-адреноблокаторов, ингибиторы 5-альфа-редуктазы способны снизить риск прогрессии ДГПЖ за счет уменьшения риска ОЗМ и риска хирургического лечения. [6] Ингибиторы 5-а-редуктазы снижают риск ОЗМ на 57–68%, необходимость операции на 34–64%. [11]

М-холиноблокаторы - антагонисты мускариновых рецепторов применяются при умеренных и выраженных СНМП – преимущественно при симптомах накопления. На практике применяют препараты: дарифенацин, фезотеродин, оксипутинин, пропиверин, солифенацин, толтеродин и хлорид тропсия. [10]

При наличии СНМП/ДГПЖ, если терапия только а-адреноблокаторами не достаточно эффективно купирует симптомы раздражения, то назначается лечение М-холиноблокаторами, согласно рекомендаций (EAU) 2018 г. [11] Стандартное консервативное лечение ДГПЖ состоит из сочетания ингибиторов 5а- редуктазы, и а1 – адреноблокаторов, что имеет доказанную эффективность. [10] Показано при умеренных и выраженных СНМП, увеличенном объеме простаты, сниженной скорости мочеиспускания. [11] Сочетание препаратов эффективнее монотерапии, что доказано большим снижением суммы баллов IPSS и увеличении Qmax. [10] Комбинирование ингибитора 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокатора по сравнению с монотерапией тамсулозином на 66% снижает прогрессию ДГПЖ, на 67,8% ОЗМ, необходимость оперативного лечения ДГПЖ на 70,6%, симптоматическое ухудшение ниже на 41,3%. [11]

По данным Кульчавеня Е.В. 2018г. отмечено, что хотя с применением а-адреноблокаторов уменьшилась частота оперативных вмешательств по поводу ДГПЖ, но монотерапия препаратами не давала желаемого результата. С применением комбинированной терапии: а-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы и М-холинолитиков так же остаётся большой процент неудовлетворительных результатов. [9]

Так же следует сказать, что используемые группы препаратов имеют недостатки: длительный приём, медленное развитие эффекта, в основном симптоматическое действие а – адреноблокаторов [9], медленное уменьшение объема предстательной железы при лечении ингиби-

торами 5а – редуктазы, что приводит к их длительному приёму, и не всегда приводит к достаточному уменьшению объема предстательной железы [10]

Недостаточная эффективность стандартного лечения применяемых препаратов связана с их фармакологическим действием, различиями между препаратами, и с недостаточной изученностью патогенеза заболевания. [18]

Согласно рекомендациям (EAU) 2018 г, улучшение качества жизни пациентов с ДГПЖ за счет снижения выраженности расстройств мочеиспускания, является приоритетом в лечении данного заболевания. [18]

В результате чего необходимо изыскание, как новых препаратов, так и возможных сочетаний и схем для лечения ДГПЖ. Особенно в группах пациентов с наличием сопутствующих заболеваний, когда оперативное лечение рискованно и часто не применяется. При этом актуальность консервативного лечения резко увеличивается, что требует рациональной фармакотерапии, разработки новых схем лечения и комбинаций уже имеющихся препаратов. [11]

У пациентов с сопутствующими заболеваниями медикаментозное лечение ДГПЖ проходит с длительным развитием эффекта и его нестойким характером. У больных ДГПЖ с МС нарушения мочеиспускания, хуже корректируются а-адреноблокаторами по сравнению с пациентами без МС. [19]

Возраст большинства больных ДГПЖ, совпадает с возрастом больных с сердечно – сосудистыми заболеваниями, вызванными атеросклерозом сосудов.

Хроническая ишемия требует применения препаратов для коррекции по назначению профильных специалистов. При этом нарушения липидного спектра крови дают необходимость применения антигиперлипидемических препаратов у больных с ДГПЖ. [21]

Многие пациенты ДГПЖ с сопутствующим атеросклерозом уже имеют рекомендации к применению антигиперлипидемических, противоишемических препаратов, другим больным, возможно их назначение. После обследования и консультации профильных специалистов, врачей терапевтов и кардиологов, чаще всего из антигиперлипидемических и противоишемических лекарственных веществ назначаются статины и антиагреганты.

Влияние же препаратов этих групп, и их комбинаций с а - адреноблокаторами, инг – 5 – а редуктазы на течение гиперплазии предстательной железы не исследовано, при этом применение статинов и антиагрегантов при ДГПЖ вызывает научный и практический интерес.

Выводы

1. В настоящее время, ДГПЖ стоит рассматривать в качестве мультифакториального заболевания. Учитывая наличие достаточно большой базы данных научно-экспериментальных исследований, одним из звеньев патогенеза ДГПЖ, может по праву считаться хроническая ишемия, развивающаяся в результате атеросклероза сосудов органов малого таза. Она напрямую и опосредованно, через стимулирующее влияние на развитие и прогрессирование составляющих метаболического

синдрома, запускает гормональный дисбаланс, который способствует развитию и прогрессии гиперплазии предстательной железы, и связанных с ней негативных клинических проявлений - симптомов нижних мочевыводящих путей.

2. Пациенты с ДГПЖ и сопутствующими сердечно – сосудистыми заболеваниями, вызванными атеросклерозом сосудов, часто имеют нарушения липидного спектра крови, что обуславливает их принимать антигиперлипидемические и противоишемические препараты.

3. Исходя из данных о хронической ишемии, как возможном звене в патогенезе ДГПЖ и имеющих свойств у препаратов из группы статинов и антиагрегантов, представляется интересным, с научной и практической точки зрения изучить возможное воздействие

препаратов этих групп на течение и клинические проявления ДГПЖ. ■

Мазурин Иван Сергеевич, аспирант каф. онкологии и специализированных хирургических дисциплин, **Золотухин Олег Владимирович**, д.м.н., доцент каф. онкологии и специализированных хирургических дисциплин, **Мадыкин Юрий Юрьевич**, к.м.н., доцент каф. онкологии и специализированных хирургических дисциплин. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Автор, ответственный за переписку: Мазурин И. С., e-mail: ivanmazurin@yandex.ru, телефон: +7-951-558-01-24

Литература:

1. Аполихин, О.И., Сивков А.В., Катибов, М.И. [и др.] Предварительные результаты комплексной этапной стандартизированной программы диагностики и лечения ДГПЖ // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 1. С. 4-8.
2. Аронов, Д.М. Плеотропные эффекты статинов/ Д.М. Аронов. – М.: Регулярные выпуски «РМЖ». - №13. - 14.07.2001. - 578 с.
3. Вишневыский, А.Е., Лукьянов, И.В., Марков, А.В. Предпочтения пациентов в выборе α -адреноблокаторов при лечении расстройств мочеиспускания у больных // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 2. С. 51-55.
4. Золотухин, О. В., Мадыкин, Ю. Ю., Кочетов, М. В., Аносова, Ю. А., Авдеев, А. И. Актуальные вопросы диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, монография, ISBN: 978-5-905181-27-6 / О.В. Золотухин. - Воронеж.: ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Изд. "Роза ветров", 2016 г. - 135 с.
5. Калинин, С.Ю., Тюзиков, И.А. Заболевания предстательной железы и метаболический синдром: новая патогенетическая концепция. / С.Ю. Калинин. – М.: «Медицинский алфавит», 2011. – С. 4(20):38-43.
6. Касян, Г.Р., Коновалов, И.В. Современные возможности комбинированной терапии симптомов нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(2): 37-44. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-5
7. Кирпатовский, В.И., Чочуев, О.С., Голованов, С.А., Дрожжева, В.В., Кудрявцева, Л.В., Фролова, Е.В. Экспериментально – вызванный метаболический синдром у крыс: патогенез развития ДГПЖ и дисфункции мочеиспускания. / В.И. Кирпатовский – М.: Журнал "Экспериментальная и клиническая урология" Выпуск №4. - 2016 г. - С. 32-37
8. Кирпатовский, В.И., Мудрая, И.С., Мкртчян, К.Г., Адамян, Н.К., Ефремов, Г.Д., Иванов, А.П., Кабанова, И.В., Надточий, О.Н. Андроэны и хроническая ишемия – два независимых патогенетических факторов развития ДГПЖ / В.И. Кирпатовский – М.: Журнал "Экспериментальная и клиническая урология" Выпуск №2. - 2014 г. - С. 14-15.
9. Кульчаев, Е.В. Возможности фитотерапии заболеваний предстательной железы / РМЖ «Медицинское обозрение» №2(1) от 28.04.2018. - С. 30-35.
10. Локишин, К.Л. Обзор новых клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов по лечению и ведению больных с нейрогенными симптомами нижних мочевых путей (СНМП и с доброкачественной простатической обструкцией) / К.Л. Локишин. – М.: Вестник. - 2014;(3):50-62.
11. Лоран, О.Б., Пушкарь, Д.Ю., Раснер, П.И., Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: принципы консервативной терапии / О.Б. Лоран. – М.: Регулярные выпуски «РМЖ». - №3. - 27.01.2012. – С. 135.
12. Лопаткин, Н.А. (ред.) Урология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 - 1024 с.
13. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский.— М.: Новая волна, 2012. 16-е изд., перераб.,испр. и доп - 1216 с.
14. Самара, Мухаммад Али Ибрагим. Состояние белково-липидного обмена у больных ДГПЖ: дисс. кан. мед. наук: 14.00.40 - урология; / Мухаммад Али Ибрагим Самара - ГУО "Бел. мед. акад. посл. обр.". - Минск, 2008. – 134 с.
15. Тюзиков, И.А. Влияние ожирения и андрогенного дефицита на кровообращение в предстательной железе / И.А. Тюзиков, А.Г. Мартов, С.Ю.Калининченко// Бюллетень сибирской медицины.- 2012.-№2.-С.80-83
16. Тюзиков, И.А., Мартов, А.Г., Греков, Е.А. Влияние компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы. / И.А. Тюзиков. – М.: Экспериментальная и клиническая урология, 2012; (3). – С.

- 39-47.
17. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol* 2012; 2012:530121. doi: 10.1155/2012/530121.
 18. European Association of Urology [internet]. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2016.pdf>.
 19. De la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M, Gravas S, Michel MC, Oelke M. // Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia European Association of Urology. 2016.
 20. Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2015; 115(1):24-31. doi: 10.1111/bju.12728
 21. Martin SA, Haren MT, Marshall VR, Lange K, Wittert GA. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol* 2011; 29(2):179-184. doi: 10.1007/s00345-010-0605-8
 22. Russo GI, Castelli T, Urzi D, Privitera S, La Vignera S, Condorelli RA, et al. Emerging link between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: a systematic review. *Int J Urol* 2015; doi: 10.1111/iju.12877.
 23. Telli O, Demirbas A, Kabar M, Karagoz MA, Sarici H, Resorlu B. Does metabolic syndrome or its components correlate with lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients? *Nephrourol Man* 2015; 7(3):e27253. doi: 10.5812/numonthly.7(3)2015.27253.