

АДЕКВАТНОЕ КИСЛОРОДНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА КАК ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ДЕТЕРМИНАНТА ЭФФЕКТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПРОСТАТЫ

Лобкарев А.О.¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, e-mail: lobkarev@gmail.com

Критический анализ литературных данных, посвященных фармакологической коррекции заболеваний простаты и мочевого пузыря, подчеркивает необходимость детального изучения взаимосвязи воспалительных и ишемических процессов в их этиологии, патогенезе и при осуществлении лечебных воздействий. Ранее нами было показано, что тадалафил и доксазозин, входящие в стандарты лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и хроническим простатитом (ХП), повышают скорость потребления кислорода (СПК) тканью предстательной железы. Нами также было обнаружено, что тестостерон повышает СПК тканью простаты. Из этого можно сделать важный клинический вывод: эффективность рассматриваемых веществ может быть максимальной в том случае, если у ткани простаты имеется в наличии достаточное количество кислорода. Если же его доставка к клеткам простаты ухудшена, то и эффект тадалафила, доксазозина, тестостерона у пациентов с ДГПЖ и ХП будет слабее либо вообще отсутствовать. Так как в основе энергетического обмена высших организмов лежит биологическое окисление с участием кислорода, то ухудшение доставки кислорода к тканям приводит к нарушениям энергетики и функций тканей. Доставка кислорода в ткани зависит от ряда факторов микроциркуляции, главными из которых являются свойства и характер капиллярной сети, ее плотность, число открытых капилляров, диффузионные свойства самого кислорода в тканях, активность кислородутилизирующих ферментов. Все эти факторы могут существенно различаться в разных органах и даже в пределах одного органа.

Ключевые слова: фармакотерапия, простата, мочевого пузырь, фармакологическая коррекция, доксазозин, тадалафил.

ADEQUATE OXYGEN SUPPLY OF THE PELVIC ORGANS AS A FUNDAMENTAL DETERMINANT OF EFFECTIVE PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF BLADDER AND PROSTATE DISTURBANCES

Lobkarev A.O.¹

¹ FGBOU VO «Kazan State Medical University» Ministry of Health of Russia, Kazan, e-mail: lobkarev@gmail.com

A critical analysis of the literature data on the pharmacological correction of diseases of the prostate and bladder emphasizes the need for a detailed study of the relationship between inflammatory and ischemic processes in their etiology, pathogenesis, and in the implementation of therapeutic effects. We have previously shown that tadalafil and doxazosin, which are included in the standard treatment for patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and chronic prostatitis (CP), increase the rate of oxygen consumption (ROC) of the prostate tissue. We have also found that testosterone increases the ROC of the prostate tissue. An important clinical conclusion can be drawn from this: the effectiveness of the substances in question can be maximized if sufficient oxygen is available to the prostate tissue. If its delivery to prostate cells is impaired, then the effect of tadalafil, doxazosin, testosterone in patients with BPH and CP will be weaker or absent altogether. Since the energy metabolism of higher organisms is based on biological oxidation with the participation of oxygen, the deterioration of oxygen delivery to tissues leads to disturbances in the energy and functions of tissues. The delivery of oxygen to tissues depends on a number of microcirculation factors, the main of which are the properties and nature of the capillary network, its density, the number of open capillaries, the diffusion properties of oxygen itself in tissues, and the activity of oxygen-utilizing enzymes. All these factors can vary significantly in different organs and even within the same organ.

Keywords: pharmacotherapy, prostate, bladder, pharmacological correction, doxazosin, tadalafil.

Развитие фармакологии и фармакотерапии в течение последних десятилетий происходит быстрыми темпами. На фармацевтический рынок выводятся все новые

лекарственные средства. Проводятся фундаментальные и клинические исследования. Профессиональные медицинские сообщества регулярно переиздают руководства по рациональному лекарственному лечению болезней мочеполовой системы. Не секрет, что заболевания простаты и мочевого пузыря представляют особый интерес для фарминдустрии, что обусловлено повышением числа мужчин, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), хроническим простатитом (ХП), раком предстательной железы. Причин растущей заболеваемости указанными заболеваниями много, но главными в так называемых развитых странах, в том числе и в России, можно назвать: 1) увеличение продолжительности жизни; 2) низкую рождаемость на протяжении 50–60 лет; 3) как следствие – увеличение числа пожилых людей. Не последнюю роль играет и возрастающее внимание государства, общества и индивидуума к вопросам качества жизни, продлению репродуктивного периода и сексуальной активности [1].

Тадалафил и доксазозин, входящие в стандарты лечения пациентов с ДГПЖ и ХП, повышают скорость потребления кислорода (СПК) тканью предстательной железы [2]. Эти открытия могут быть важны, потому что они способны объяснить, за счет какого фармакологического действия достигается эффективность тадалафила при ДГПЖ и ХП. Четкого и однозначного ответа на этот вопрос в литературе нам до сих пор обнаружить не удалось, что, в принципе, странно, ведь назначение тадалафила при ДГПЖ и ХП – это одно из сильных, стратегически важных свойств тадалафила; другие вещества из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа не показаны для лечения пациентов с этими заболеваниями [3]. Нами также было обнаружено, что тестостерон повышает СПК тканью простаты, что еще более усложнило обсуждение роли этого вещества в функционировании мужского организма в целом и простаты в частности [4]. Цель настоящей работы – рассмотрение роли кислородного обеспечения органов малого таза в эффективности фармакологической коррекции воспалительных заболеваний простаты и мочевого пузыря.

Работы, посвященные изучению влияния ишемии на метаболические процессы в целостном организме, столь же многочисленны, сколь и противоречивы [5, 6]. Критический анализ литературных данных, посвященных фармакологической коррекции заболеваний простаты и мочевого пузыря, подчеркивает необходимость детального изучения взаимосвязи воспалительных и ишемических процессов в их этиологии, патогенезе и при осуществлении лечебных воздействий [7–9].

Адекватное обеспечение клетки кислородом является, без сомнения, основным условием сохранения жизнеспособности организма [10, 11]. Подобное заключение вытекает из представления о живом объекте как о сложной системе, полностью подчиняющейся законам термодинамики [12, 13]. Клетка представляет собой неравновесную (не находящуюся

в равновесии с окружающей средой) открытую систему, непрерывно обменивающуюся с окружающей средой веществом и энергией [14–16].

Так как в основе энергетического обмена высших организмов лежит биологическое окисление с участием кислорода, то ухудшение доставки кислорода к тканям приводит к нарушениям энергетики и функций тканей [17]. «Любая клетка либо функционирует в диапазоне нормы (гомеостаз), либо приспосабливается к жизнедеятельности в экстремальных условиях (адаптация), либо гибнет при превышении ее адаптивных возможностей (некроз)» [15].

В 1916 г. Август Крог опубликовал книгу «Дыхательный обмен у животных и человека», в которой представил свои конкретные расчеты относительно кислородного обеспечения клеток органов, а также обосновал фундаментальный тезис о том, что в основе передвижения кислорода из воздуха, которым мы дышим, к клеткам лежит простая диффузия этого газа последовательно через полупроницаемые мембраны [18]. В 1919 г. за эти свои исследования А. Крог был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине. Между тем, даже начальные, довольно простые расчеты, выполненные Крогом для мышечных волокон, показали, что закономерности такого сравнительно простого и инертного физического процесса, каким является диффузия газа в условиях живой ткани, при очень сложной капиллярной сети и при неравномерном потреблении кислорода таят в себе много неожиданного. Прежде всего, он подчеркивал, что кислород путем простой диффузии проходит через полупроницаемые мембраны за счет разности парциальных давлений оттуда, где его больше, туда, где его меньше, согласно закону Генри. Клетки находятся на различном расстоянии от капилляра/капилляров – какие-то непосредственно к нему прилегают и поэтому получают много кислорода (во всяком случае, достаточное его количество), другие клетки расположены дальше от капилляра и поэтому получают меньшее количество кислорода, чем им нужно для полноценной работы. Как видно, ключевыми моментами здесь являются количество капилляров в единице объема ткани, а значит, и расстояние между капиллярами, а также коэффициент диффузии кислорода в конкретной ткани – способность клеток пропускать через себя кислород в большем или в меньшем количестве [19].

В настоящее время считается общепринятым, что снабжение тканей кислородом представляет собой сложный процесс, который зависит не только от плотности капилляров, а точнее, от числа открытых капилляров, но также от геометрии и разветвления капиллярной сосудистой сети, состояния и протяженности артериол и мелких артерий. Оно определяется также кровотоком в смежных сосудах, скоростью передвижения крови по капиллярам, выраженностью пульсации потока крови, а также величиной градиента P_{O_2} между аксиально текущими эритроцитами и, наконец, самими изменениями потребления кислорода в тканях

[13]. Непосредственная доставка кислорода в ткани зависит от ряда факторов микроциркуляции, главными из которых являются свойства и характер капиллярной сети, ее плотность, число открытых капилляров, диффузионные свойства самого кислорода в тканях, активность кислородутилизирующих ферментов [5]. Все эти факторы могут существенно различаться в разных органах и даже в пределах одного органа [20].

Парциальное давление кислорода в атмосфере хорошо изучено, легко поддается измерению и составляет 159 миллиметров ртутного столба (мм рт. ст.) при нормальном атмосферном давлении (760 мм рт. ст.). Нормальные величины парциального давления кислорода в конкретных органах (в том числе и в простате, стенке мочевого пузыря) изучены намного хуже и чрезвычайно трудно поддаются непосредственному измерению каким-либо из существующих методов [7]. Данные ученых разнятся – от 20–30 мм рт. ст. до 1–2 мм рт. ст. [21]. Эта фундаментальная, не решенная на сегодняшний день проблема является одной из главнейших проблем, затрудняющей наше понимание происходящего в простате, мочевом пузыре, в почках в норме и, тем более, при патологии [22].

Специалисты в области теории кислородного обеспечения клеток выделяют несколько этапов доставки кислорода, каждый из которых может стать препятствием для своевременного попадания нужного количества O_2 на ферменты дыхательной цепи. Это: 1) доставка O_2 в альвеолы (зависит от проходимости бронхов); 2) связывание O_2 с гемоглобином эритроцитов; 3) транспорт крови по сосудам; 4) отдача O_2 эритроцитами в конкретной ткани (может быть различной не только в разных тканях, но на разных участках конкретного капилляра; зависит от разности парциальных давлений в системе «капилляр – ткань»); 5) диффузия O_2 вглубь конкретной ткани от капилляра [13]. Нужно признать, что лишь третий этап транспорта O_2 в организме находится «в поле зрения» урологов, нефрологов и может быть отслежен у конкретного пациента с помощью ультразвуковых и рентгеновских методик. Остальные звенья этой кислородтранспортной системы являются предметом изучения химиков, физиков и врачей-терапевтов, как правило, далеких от проблем фармакотерапии пациентов с ДГПЖ и ХП. Впрочем, даже для химиков отдача O_2 эритроцитами и диффузия его в тканях являются не изученными до конца процессами. Не случайно еще в 1940-х гг. одни из основателей электрохимии и полярографического анализа И.-М. Кольтгоф и Дж. Лингейн завещали: «Мы настоятельно убеждаем исследователей вычислять, когда это возможно, коэффициенты диффузии из наблюдаемых токов и опубликовывать эти данные в литературе» [23].

Парадоксально, но ряд авторов считают, что точная формулировка такого важнейшего для процессов кинетики кислорода понятия, как напряжение кислорода в ткани (pO_2), вообще отсутствует [21].

Хотя в руководствах по физиологии приводятся соответствующие величины, нельзя не признать, что сложность и ненадежность методов изучения энергетических потребностей и энергетических затрат отдельных органов *in vivo* заставляют исследователей искать все новые пути для усовершенствования соответствующих измерений. Еще менее совершенны попытки исследования энергетических затрат отдельных органов при различных функциональных состояниях и физиологических нарушениях. Методические трудности значительно возрастают, а количество надежных фактов уменьшается, когда мы переходим к рассмотрению энергетики отдельных тканей и клеток [17, 20].

Результаты исследований, проведенных учеными в течение многих десятилетий, показывают, что при воспалении эти параметры могут изменяться как количественно, так и качественно в каждом из звеньев кислородтранспортной системы. Так, известно, что газообмен в легких осуществляется путем пассивного перемещения газов (диффузии) через альвеолокапиллярную мембрану, являющуюся барьером на пути газов. Изменения толщины мембраны, например при увеличении количества интерстициальной жидкости при воспалении, а также повышение ее плотности существенно влияют на коэффициент этой диффузии, а значит, и на скорость проникновения газов через нее [24].

На сегодняшний день считается общепринятым, что ключевым элементом в системе энергетического обеспечения клеток являются митохондрии и заключенные в них ферментные системы цикла Кребса. В течение последних 80 лет внимание ученых, занятых проблемами кислородного обеспечения органов и тканей, традиционно сосредоточено на митохондриях [12, 25].

Однако критический анализ литературы наводит на мысль, что система(-ы) энергообеспечения клеток более сложна, чем об этом принято думать. Достаточно вспомнить работы лауреата Нобелевской премии по химии 1920 г. Вальтера Нернста – основоположника учения о трансмембранном потенциале, который еще в 1887 г. вывел свое известное уравнение: $V = V_0 + (RT/nF) \cdot \ln a$ [26]. Благодаря этой работе 25-летний Нернст завоевал всемирное признание [27].

Многие современные биохимики, развивая идеи Нернста, склонны полагать, что фундаментальное свойство живых мембран накапливать трансмембранную разность потенциалов является формой и способом накопления энергии клетками и тканями организма. Подробное изучение этого феномена продолжается и в наше время в работах многочисленных ученых и дало начало особому направлению науки – «мембранной биоэнергетике» [6]. Достигнуты впечатляющие результаты. Исследованиями последних лет показано, что одним из механизмов взаимосвязи и регуляции генераторов и потребителей протонного потенциала на мембранах клеток является малат-аспартат-глутаматный челнок. Действие этой системы

приводит к окислению немитохондриального восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NADH) посредством NAD^+ матрикса митохондрий. В процессе участвуют два фермента, локализованных по обе стороны внутренней мембраны митохондрий, а именно малатдегидрогеназа и аспартат-глутамат аминотрансфераза. Кроме того, необходимы два переносчика: антипортер дикарбоновых кислот и глутамат/аспартат-антипортер. Последний использует энергию протонного потенциала, так как он катализирует обмен аспартат- / (глутамат- + H^+). В результате перенос гидрид-иона от $\text{NADH}_{\text{наружного}}$ к $\text{NAD}^+_{\text{внутреннему}}$ оказывается сопряженным с перемещением одного иона H^+ из цитозоля в матрикс под действием протонного потенциала. Другой челночный механизм использует две глицерофосфатдегидрогеназы: цитозольную, зависящую от NAD^+ , и митохондриальную, восстанавливающую коэнзим Q (CoQ) без участия NAD^+ . Названные челночные системы тканеспецифичны. Например, малатный челнок очень активен в печени, но отсутствует в сердце, где митохондрии лишены дикарбоксилатного антипортера. Глицерофосфатный челнок резко активизируется тиреоидными гормонами [6].

Очень жаль, что в литературе отсутствует подобная детальная проработка локализации и функций конкретных ферментных систем тканей простаты, мочевого пузыря, яичек, почек и мочеточников. Кроме того, в качестве объектов исследований почти всегда выступают головной мозг, печень, сердечная и мышечная ткань лабораторных животных (крыс, морских свинок). В доступной нам литературе почти отсутствуют данные об аналогичных исследованиях в органах мочеполовой системы. Работы с использованием тканей человека, по понятным причинам, крайне редки [28, 29].

Основными механизмами воспаления являются повреждение мембранных структур и межклеточного вещества; изменение активности ферментов; расстройства энергетического обеспечения функций и пластических процессов в поврежденной ткани; нарушение трансмембранного переноса и градиента ионов, соотношения их между собой, содержания жидкости внутри и за пределами клетки, а также в зоне альтерации в целом [30]. Местные нарушения при воспалении связаны с развитием экссудации и миграции клеток крови, расстройством микрогемодинамики и гипоксией ткани, появлением локального отека и болевых реакций [31]. Как известно, при воспалительном процессе происходят образование недренируемых очагов разрушенных клеток и нарушение микроциркуляции в очаге воспаления [32, 33]. Это ведет к падению парциального давления кислорода, гипоксии и метаболическому ацидозу [34, 35]. Указанные процессы неизбежно ведут к нарушению трансмембранного транспорта ионов Ca^{2+} , K^+ , что может инициировать электротаксис лейкоцитов.

Заключение. Результаты наших исследований позволяют по-новому, свежо и оригинально взглянуть на то, за счет чего реализуется эффективность тадалафила и доксазозина. Помимо того что доксазозин избирательно блокирует α_{1A} -адренорецепторы, тадалафил ингибирует фосфодиэстеразу 5 типа, тестостерон связывается с андрогенными рецепторами, каждый из них помогает ткани простаты потребить больше кислорода. Из этого можно сделать важный клинический вывод: эффективность рассматриваемых веществ может быть максимальной в том случае, если у ткани простаты имеется в наличии достаточное количество кислорода. Если же его доставка к клеткам простаты ухудшена, то и эффект тадалафила, доксазозина, тестостерона у пациентов с ДГПЖ и ХП будет слабее либо вообще отсутствовать. Таким образом, адекватное кислородное обеспечение органов малого таза является детерминантой эффективной фармакологической коррекции нарушений функций мочевого пузыря и простаты. Важно ясно представлять систему кислородного обеспечения. Однако этот комплекс вопросов еще требует дальнейшего изучения, и результаты наших исследований могут стать некоторым движением вперед в их понимании.

Список литературы

1. Указ Президента Российской Федерации В.В. Путина № 642 от 01.12.2016 «О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». [Электронный ресурс]. URL: <http://static.kremlin.ru/media/acts/files/0001201612010007.pdf> (дата обращения: 10.01.2023).
2. Lobkarev A., Khafizyanova R., Lobkarev O., Borovskaya T., Vychuzhanina A., Grigoreva V. et al. Comparative study of the influence of tadalafil and doxazosin on the rate of oxygen consumption by prostate tissue in Sprague-Dawley rats and in white outbred rats. Possible clinical consequences of unstudied pharmacological effect in men with lower urinary tract symptoms. *Pharmacology Online*. 2020. vol. 1. P. 144–149.
3. Лобкарев А.О. Влияние лекарственных веществ на скорость потребления кислорода тканью простаты как фактор их эффективности у мужчин с аденомой простаты и простатитом // *Medicus*. 2017. № 6. С. 58–66.
4. Лобкарев А.О., Хафизьянова Р.Х., Лобкарев О.А. Влияние тестостерона на скорость потребления кислорода тканью предстательной железы // *Казанский медицинский журнал*. 2018. № 5. С. 775–778.
5. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина, 1988. 288 с.
6. Скулачев В.П., Богачев А.В., Каспаринский Ф.О. Мембранная биоэнергетика: Учебное пособие. М.: Издательство Московского университета, 2012. 368 с.

7. Лоран О.Б., Вишневский В.Л., Вишневский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты α -адреноблокаторами. Москва, 1998. 124 с.
8. Shemarova I., Nesterov V., Emelyanova L., Korotkov S. Mitochondrial mechanisms by which gasotransmitters (H_2S , NO and CO) protect cardiovascular system against hypoxia. *Frontiers in Bioscience-Scholar*. 2021. № 2. P. 105-130. DOI: 10.52586/S556.
9. Урология. От симптомов к диагнозу и лечению. Иллюстрированное руководство: Учебное пособие / под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева, Н.А. Григорьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 148 с.
10. Винаров А.З. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении синдрома хронической тазовой боли // *Урология*. 2017. № 1. С. 114–122.
11. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы // *Урология*. 2017. № 3. Приложение 3. С. 1–24.
12. Мартинович Г.Г., Сазанов Л.А., Черенкевич С.Н. Клеточная биоэнергетика: физико-химические и молекулярные основы. М.: Ленанд, 2017. 200 с.
13. Аксельрод А.Ю. Кислород в нашей жизни. М.: Знание, 1977. 112 с.
14. Анемии / Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.
15. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: в 2 т. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 1180 с.
16. Неумывакин И.П. Тыква. Мифы и реальность. СПб.: Диля, 2019. 224 с.
17. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014. № 4. С. 13-21. DOI: 10.17816/RCF12413-21.
18. Krogh A. The respiratory exchange of animals and man. London: Longmans, 1916. 174 p.
19. Krogh A. The anatomy and physiology of capillaries. New Haven: Yale University Press, 1922. 276 p.
20. Белякин С.А., Кохан Е.П., Мироненко Д.А. Хроническая абдоминальная ишемия: монография. М.: БИНОМ, 2014. 168 с.
21. Коваленко Е.А., Березовский В.А., Эпштейн И.М. Полярнографическое определение кислорода в организме. М.: Медицина, 1975. 232 с.
22. Урология: клинические рекомендации / под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 416 с.
23. Кольтгоф И.М., Лингейн Дж. Полярнография. М.: Госхимиздат, 1948. 508 с.

24. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Абросимов В.Н. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 800 с.
25. Марсянова Ю.А., Звягина В.И., Петров А.В. Анализ окислительной модификации белков митохондрий эпидидимиса крыс при нормобарической хронической гипоксии и модуляции синтеза оксида азота (II) // Казанский медицинский журнал. 2022. № 6. С. 976-985. DOI: 10.17816/KMJ88127.
26. Цветков В.Д. Сердце: оптимальные системы транспорта и потребления кислорода. Новые аспекты организации системы крово-кислородного обеспечения сердца человека и млекопитающих. М., Книжный дом ЛИБРОКОМ, 2013. 112 с.
27. Скулачев В.П. Как это делалось. О тех, кто создавал современную науку. М.: Издательство МГУ, 2010. 224 с.
28. Thurmond P., Yang J.H., Li Y., Lerner L.B., Azadzo K. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. KJ Urol. 2015. С. 187-196.
29. Thurmond P., Yang J.-H., Azadzo K.M. LUTS in pelvic ischemia: a new concept in voiding dysfunction. American Journal of Physiology: Renal Physiology. 2016. № 310. P. F738-F743.
30. Ибатуллин И.А. Клиническая анатомия – системогенез – основа доказательной медицины и инфузионной терапии. Казань: Меддок, 2016. 200 с.
31. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И., Фалетрова С.В. Исследование окислительного стресса и функции митохондрий в мононуклеарных лейкоцитах крови у больных с хроническим бронхитом и с хронической обструктивной болезнью легких // Наука молодых. 2018. № 2. С. 203-210. DOI: 10.23888/HMJ201862203-210.
32. Стасюк О.Н., Альфонсова Е.В., Авсеенко Н.Д. Экспериментальное исследование влияния дефицита кислорода на кислотно-основное состояние // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. С. 130-137.
33. Chen P.S., Chiu W.T., Hsu P.L., Lin S.C., Peng I.C., Wang C.Y., Tsai S.J. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. J. Biomed. Sci. 2020. № 1. P. 63. DOI: 10.1186/s12929-020-00658-7.
34. Luisetto M., Ahmadabadi B.N., Mashori G.R., Hamid G.A. The association between hypoxia, chronic ischemia and alters prostate structure and progress of chronic prostatic disease. Archives of pharmacy and pharmaceutical sciences. 2019. № 3. P. 042-078. DOI: 10.29328/journal.apps.1001016.
35. Xiong S., Liu X., Deng W., Zhou Z., Li Y., Tu Y., Chen L., Wang Gand Fu B. Pharmacological Interventions for Bacterial Prostatitis. Front. Pharmacol. 2020. № 11. P. 504-516. DOI: 10.3389/fphar.2020.00504.