

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПРОСТАТЫ: АНАЛИЗ ТЕНДЕНЦИЙ РАЗВИТИЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 50 ЛЕТ

Лобкарев А.О.¹, Хафизьянова Р.Х.¹

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

Целью настоящей работы стал анализ тенденций развития на протяжении 50 лет фармакологической коррекции нарушений функций мочевого пузыря и простаты. В данном обзоре с позиций фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики предпринята попытка выявить и проанализировать тенденции применения в клинической практике α_{1A} -адреноблокаторов (α_{1A} -АБ), м-холиноблокаторов, ингибиторов фермента 5- α -редуктазы для лечения пациентов с хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Показано, что дальнейшее изыскание веществ, ещё более селективных в отношении α_{1A} -адренорецепторов, находится под вопросом в связи с увеличением частоты ретроградного семяизвержения по мере увеличения селективности α_{1A} -АБ. Несмотря на ободряющие результаты исследований, эффективность применения ингибиторов 5- α -редуктазы остаётся предметом дискуссии. Подчеркнуто отсутствие однозначного ответа на вопрос, почему клиническая эффективность стандартной фармакотерапии нарушений функций мочевого пузыря и простаты индивидуальна. Сделан вывод, что, как и 40–50 лет назад, в настоящее время неоспорима необходимость изыскания и изучения детерминант фармакологической коррекции нарушений функций мочевого пузыря и простаты с целью повышения её эффективности, безопасности и индивидуализации.

Ключевые слова: фармакотерапия, простата, мочевой пузырь, фармакологическая коррекция, адреноблокаторы, качество жизни.

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF DISTURBED BLADDER AND PROSTATE FUNCTIONS: ANALYSIS OF DEVELOPMENT TRENDS OVER 50 YEARS

Lobkarev A.O.¹, Khafizyanova R.Kh.¹

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

The purpose of this work was to analyze the development trends over 50 years of pharmacological correction of disturbed bladder and prostate functions. In this review, from the standpoint of pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics, an attempt was made to identify and analyze trends in the use of α_{1A} -adrenoblockers (α_{1A} -AB), m-anticholinergics, 5- α -reductase enzyme inhibitors in clinical practice. It has been shown that the further search for substances that are even more selective for α_{1A} -adrenergic receptors is questionable due to the increase in the frequency of retrograde ejaculation as the selectivity of α_{1A} -AB increases. Despite encouraging research results, the efficacy of 5- α -reductase inhibitors remains a matter of debate. One example is that a number of clinical studies do not provide sufficient evidence to confirm the benefits of combination therapy with α_{1A} -AB terazosin and finasteride compared with α_{1A} -AB monotherapy. The absence of an unambiguous answer to the question why the clinical effectiveness of standard pharmacotherapy of bladder and prostate dysfunctions is individual was emphasized. It was concluded that, like 40-50 years ago, there is an undeniable need to find and study the determinants of pharmacological correction of bladder and prostate dysfunctions in order to increase its effectiveness, safety and individualization.

Keywords: pharmacotherapy, prostate, bladder, pharmacological correction, adrenoblockers, quality of life.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

В течение нескольких десятилетий в научной литературе очень большое внимание уделяется проблеме фармакотерапии хронического простатита [1]. Объём публикаций неуклонно растёт, что подчеркивает размытость терминологии и не всегда оправданное использование

диагноза «хронический простатит» там, где имеет место сложный комплекс неврологических, фармакологических, сосудистых проявлений. Так, патологоанатомическая картина при хроническом простатите очень разнообразна. Наряду с участками нормальной ткани предстательной железы можно наблюдать участки мелкоклеточной инфильтрации с воспалительными явлениями в слизистой фолликулов и выводных протоков. Между тем у многих пациентов с «хроническим простатитом» подобные морфологические изменения отсутствуют, в том числе у тех мужчин, которым выполняется биопсия предстательной железы в связи с онкологической настороженностью (подозрением на рак простаты), обусловленной увеличением и асимметрией простаты, наличием очагов уплотнения и размягчения, «суспициозной» картиной органа (по данным ультразвукового исследования (УЗИ)). По мере всё более широкого внедрения в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) накапливается опыт; в нашей практике достаточно часто встречается ситуация, когда жалобы, характерные для «хронического простатита», имеются и крайне плохо влияют на качество жизни, однако значимых изменений, по данным УЗИ и/или МРТ, со стороны простаты обнаружить не удается. Не всегда проясняет картину и результат лабораторного исследования секрета (сока) простаты, который весьма часто бывает в пределах нормы. В этой связи приходится признать, что мы имеем дело с совокупностью нарушений функций мочевого пузыря и/или предстательной железы, которые могут сильно различаться у конкретных пациентов [2]. Если эти проблемы рассматривать детально, на уровне рецепторных структур клеток, на молекулярном уровне, то комплекс затруднений становится еще более удручающим. Так, жалобы больных, страдающих хроническим простатитом, могут быть незначительными и сводиться только к неприятному ощущению зуда в мочеиспускательном канале. Другие пациенты отмечают учащение мочеиспускания в ночное время (ноктурию) до 4–5 раз, императивные позывы к мочеиспусканию (то есть внезапно появляющиеся и очень сильно нарастающие позывы, которые трудно сдержать). Традиционно для уменьшения частоты мочеиспускания назначаются холиноблокирующие средства (например, суппозитории ректальные с экстрактом красавки, оксибутинин, толтеродин). Это кажется весьма логичным и оправданным, но по мере углубления в проблематику возникают вопросы. Так, вследствие длительного воспалительного процесса у больных в конце акта мочеиспускания или при акте дефекации может наблюдаться простаторея (истечение секрета простаты). Она вызвана атонией выводных протоков предстательной железы. Становится заметным противоречие. Холиноблокирующие средства расслабляют гладкомышечные клетки (ГМК) детрузора и так же действуют на ГМК выводных протоков; создаются предпосылки для «замкнутого круга», ведущего к застою секрета простаты и развития совокупности других патологических процессов. Больные отмечают также нарушение половой функции в виде эректильной дисфункции, болей при эякуляции, преждевременного

семяизвержения, репродуктивных проблем (бесплодие). В этой связи давно назрела и сейчас активно реализуется лечебная тактика, при которой целесообразно назначение лекарственных веществ, одновременно улучшающих эрекцию, не имеющих негативного действия на эякулят (его объем, физико-химические свойства, количество сперматозоидов и их морфологические характеристики) [2]. Таким образом, целесообразно рассматривать каждого конкретного пациента с подозрением на хронический простатит как человека с совокупностью нарушений функций мочевого пузыря и простаты, чем просто как больного, которому нужно назначить стандартное, «типичное» лечение.

Целью настоящей работы стал анализ тенденций развития на протяжении 50 лет фармакологической коррекции нарушений функций мочевого пузыря и простаты.

Согласно классической физиологической концепции, функцию мочевого пузыря обеспечивает антагонистическое взаимодействие симпатического и парасимпатического отделов нервной системы [1-3]. Симпатический отдел ответственен за расслабление детрузора и сокращение внутреннего уретрального сфинктера, парасимпатический – за сокращение детрузора и расслабление сфинктера [4; 5]. Иными словами, симпатический отдел нервной системы составляет систему удержания мочи, а парасимпатический отдел – систему опорожнения [3; 6]. Активация той или иной системы определяет состояние нижних мочевых путей [7-9]. α_1 -АР представлены несколькими подтипами, причем α_{1A} -АР в мочевом пузыре и в простате преобладают [5]. α_{1A} -АР сконцентрированы в основании мочевого пузыря, его шейке и проксимальной части мочеиспускательного канала [9]. Стимуляция α_1 -АР приводит к сокращению гладкомышечных волокон шейки мочевого пузыря и простаты и к увеличению тонуса сфинктеров [10]. Ряд основополагающих работ, выполненных в 1970-е годы, послужили основанием для применения α_1 -адреноблокаторов (α_1 -АБ) для лечения расстройств мочеиспускания у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [11; 12]. Впоследствии α_1 -АБ стали широко использоваться при лечении пациентов с хроническим простатитом [13; 14].

Представленная выше стройная система взглядов на функционирование мочевого пузыря сформировалась уже достаточно давно – к началу 1990-х годов [15-17]. Это время ознаменовалось бурным внедрением в клиническую практику α_{1A} -АБ (сначала – доказозина, а несколько позже – тамсулозина) [17-18]. Казалось бы, что уже 30 лет назад в руках врачей имелись все средства для эффективной фармакологической коррекции нарушений функций мочевого пузыря. При гиперактивности детрузора, учащении мочеиспускания и ургентном недержании мочи применялись и применяются м-холиноблокаторы (м-ХБ) атропин, оксибутинин, солифенацин. При затруднении мочеиспускания использовались и используются

α_1 -АБ. При сложных формах нарушения функции мочевого пузыря и сфинктеров (детрузорно-сфинктерная диссинергия) можно комбинировать различные препараты [18].

Однако как раз в 1990-е годы стал заметен кризис в понимании процессов, лежащих в основе нарушения функций мочевого пузыря и простаты у пациентов с ДГПЖ и хроническим невоспалительным простатитом (ХНП) [17-19]. Этот кризис не преодолен до настоящего времени и обуславливает актуальность и необходимость дальнейших научных исследований в области фармакотерапии нарушений функций мочевого пузыря и простаты.

Дело в том, что с момента первого описания ДГПЖ и ХП как отдельных заболеваний (середина XIX века) научный поиск лечебных подходов для соответствующих пациентов базировался на простой концепции, что простата при её возрастном увеличении (ДГПЖ) либо при хроническом воспалении – хроническом простатите – (ХП) становится элементом, который «закупоривает», сужает просвет мочеиспускательного канала; это является причиной типичных симптомов и жалоб пациентов при ДГПЖ и ХП – неполного опорожнения мочевого пузыря, вялой струи мочи, учащения позывов к мочеиспусканию и т.д. [20; 21]. Закономерным развитием данной логики стало то, что если это «препятствие» удалить, то есть расширить просвет мочеиспускательного канала хирургически либо медикаментозно, то типичный симптомокомплекс заболевания исчезнет [22; 23]. Многие десятилетия клинической практики заставили врачей признать, что течение ДГПЖ, а также результаты операции далеко не всегда укладываются в простую и «логичную» схему: ДГПЖ → расстройства мочеиспускания → операция → выздоровление [24-26]. Примерно у 20% пациентов после аденомэктомии или трансуретральной резекции простаты, в результате которых достигается полное восстановление проходимости шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, сохраняются такие же нарушения мочеиспускания, как до операции [27-29]. В то же время при профилактических осмотрах у некоторых мужчин обнаруживается ДГПЖ от 80 до 100 см³, но никаких клинических проявлений заболевания не наблюдается [30-32]. В 1998 г., анализируя ситуацию, Лоран О.Б., Вишневский Е.Л. и Вишневский А.Е. в своём фундаментальном руководстве «Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты α -адреноблокаторами» формулируют несколько клинико-фармакологических парадоксов применения α_1 -АБ. Во-первых, по исходной клинической картине (количество баллов по шкале International Prostate Symptom Score (IPSS), преобладание обструктивных и ирритативных симптомов) невозможно прогнозировать результаты лечения. Во-вторых, влияние α_1 -АБ на симптоматику более значимо, чем на поток мочи (который увеличивается не у всех больных) и на размер простаты (который уменьшается незначительно). Поэтому при уменьшении степени выраженности симптоматики и улучшении качества жизни больные желают продолжать лечение, даже если оно не приводит к позитивным изменениям уродинамических показателей –

увеличению потока мочи и уменьшению количества остаточной мочи. В-третьих, прогрессирование процесса в простате (т.е. увеличение объема железы) не влияет на результаты применения α_1 -АБ. В-четвёртых, α_1 -АБ в ряде случаев эффективны не только до, но и после операции, если при восстановленной проходимости уретры сохраняются ирритативные симптомы. В-пятых, «теоретическую основу фармакотерапии ДГПЖ и расстройств мочеиспускания α_1 -адреноблокаторами нельзя признать безупречной, она лишь формально подтверждается практикой» (цитата) [31].

Эти наблюдения дали основание для утверждения о том, что расстройства мочеиспускания формируются под влиянием иных, чем только увеличение простаты, факторов [33]. Созданная в конце XX века концепция такова: при ДГПЖ пациент страдает сразу от двух патогенетических «компонентов» заболевания - механического и динамического. Механический компонент – это, собственно, увеличение простаты за счет разрастания периуретральных желез простаты (то есть наиболее близко расположенных к мочеиспускательному каналу клеток простаты). Динамический, или функциональный, компонент является следствием повышенной стимуляции α_1 -АР, которая приводит к гипертонусу (спазму) гладкомышечных структур шейки мочевого пузыря, простатической части уретры и простаты. Считается, что динамический компонент ответственен за 40% уретрального сопротивления, и поэтому фармакологической блокадой α_1 -АР можно реально уменьшить симптомы обструкции [11; 29; 34]. α_{1A} -АР локализованы преимущественно в области шейки мочевого пузыря, простатического отдела мочеиспускательного канала, капсуле и строме простаты [8-10].

Блокада α_{1A} -АР сопровождается облегчением опорожнения мочевого пузыря при ДГПЖ и при ХП [5; 12; 13]. В настоящее время α_{1A} -АБ входят в стандарты лечения больных ДГПЖ и хроническим простатитом (ХП) [1; 6; 15]. α_1 -АР играют ключевую роль в развитии нарушений функций мочевого пузыря и простаты [26; 29; 35]. Стимуляция их повышает давление внутри мочеиспускательного канала [2; 34; 36]. В связи с этим неоспорима роль α_1 -АБ [1; 2; 4]. Празозин появился первым из группы α_1 -АБ. Его сродство к α_1 -АР в десятки раз выше, чем к α_2 -АР. Затем на рынок вышли доксазозин и теразозин [14; 37]. Представителями следующего поколения принято считать тамсулозин и силодозин [38-40]. Фармакологические свойства тамсулозина обусловили высокое внимание к нему [41-43]. Однако доксазозин по-прежнему широко применяется.

Силодозин намного более избирательно связывается со своими рецепторами, в связи с чем намного более тропен к простате [44]. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 часа и превышает таковую у тамсулозина [38; 39; 44].

На наш взгляд, факт длительного сосуществования на фармацевтическом рынке нескольких α_{1A} -АБ представляет собой интересный феномен, который ещё требует пристального изучения [40].

Нежелательным явлением при приеме α_{1A} -АБ является ретроградная эякуляция (РЭ), которая наиболее часто отмечается при приеме силодозина. Более редко РЭ встречается при приеме тамсулозина. Еще более редко на нее жалуются пациенты, принимающие менее селективные α_{1A} -АБ доксазозин и альфузозин [37; 38].

Одно из ведущих мест в современных представлениях о патогенезе ДГПЖ отводится ферменту 5- α -редуктазе [7; 9]. Считается, что именно дигидротестостерон (ДГТ) поддерживает процессы пролиферации клеток простаты, и особенно его активность в простате активируется с возрастом. Концепция применения ингибиторов фермента 5- α -редуктазы (5-АРИ) сводится к попытке «воспрепятствовать» увеличению простаты и уменьшить её объём. В этом контексте тестостерон на протяжении многих десятилетий представляет интерес для фармакологов и урологов как вещество, влияющее на функции простаты. Однако однозначного понимания его эффектов на простату нет [45]. Будучи синтезированным под действием 5 α -редуктазы, ДГТ может обратимо связываться с андрогенным рецептором, чтобы регулировать пролиферацию клеток простаты. Как альтернатива, ДГТ может быть обратимо метаболизирован в 5 α -андростен-3,17-диол (3 α -диол) с помощью 3 α -гидроксистероиддегидрогеназы 3 типа (3 α -ГСД). 3 α -диол может быть повторно окислен опять в ДГТ с помощью окислительной изоформы фермента 3 α -ГСД (которая, однако, ещё не описана в нормальной простате) либо глюкуронизирован в положении 3 и экскретирован простатой. 3 α -диол также может быть окислен в 17 β -гидроксиположении с помощью 17 β -ГСД 2 типа либо 17 β -ГСД 6 типа в 5 α -андростерон. 3 α -диол также может быть глюкуронизирован в положении 3 и экскретирован [45]. ДГТ может быть как окислен в его 17 β -гидроксигруппе с помощью фермента 17 β -ГСД 2 типа в 5 α -андростен-3,17-диол, так и восстановлен в его 3-кетогруппе, чтобы стать 5 α -андростен-3,17 β -диолом (3 β -диолом) с помощью 17 β -ГСД 7 типа. Интересно, что было документировано, что эндогенные эстрогены в простате – это не 17 β -эстрадиол, но 3 β -диол. Но нужно сказать, что было установлено, что в пределах нормальной простаты экспрессируются обе изоформы эстрогенного рецептора (эстрогенный рецептор α (α -ЭР) и эстрогенный рецептор β (β -ЭР)), причём и та, и другая изоформы связывают 3 β -диол. α -ЭР преимущественно экспрессируется в стромальных клетках простаты, в то время как β -ЭР экспрессируется в эпителиальных клетках простаты. Группа исследователей под руководством профессора Густафссона, которая впервые открыла β -ЭР, постулировала, что связывание 3 β -диола с β -ЭР внутри эпителиальных клеток простаты приводит к антагонизму по отношению к тем сигналам, которые опосредуются стимулированием андрогенных рецепторов. Проще говоря, стимулирование андрогенного

рецептора стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток простаты, а стимулирование β -ЭР, напротив, ингибирует пролиферацию эпителиальных клеток. Причем интенсивность этого β -ЭР-зависимого антипролиферативного эффекта зависит от уровня 3β -диола [45]. Уровень 3β -диола регулируется активностью цитохрома CYP7B1, который гидроксилирует 3β -диол в 5α -андростен- $3\beta,6\alpha,17\beta$ -триол (6α -триол) и 5α -андростен- $3\beta,7\alpha,17\beta$ -триол (7α -триол) [45]. Андрогенный рецептор (АР) является интегратором андрогенных сигналов в простате, что подтверждается тем фактом, что мутации в генах, которые приводят к отсутствию экспрессии АР, приводят к синдрому полной нечувствительности к андрогенам, и простата не развивается. АР является лиганд-зависимым ДНК-связывающим белком, содержащим цинк. Связывание его с геномом координирует образование транскрипционных комплексов на регуляторных элементах генов-мишеней [45]. Принято считать, что большая часть действия андрогенного гормона реализуется за счет прямой активации транскрипции ДНК путём высокоаффинных взаимодействий с андрогенным рецептором. В то время, как для реализации геномных эффектов требуются часы или дни, быстрые стероидные эффекты активируются в течение секунд или минут. Эти негеномные эффекты не отменяются путём ингибирования транскрипции или трансляции и могут быть активированы мембранонепроницаемыми конъюгатами стероидов. Однако быстрые эффекты андрогенного действия могут модулировать транскрипционную активность андрогенных рецепторов или других транскрипционных факторов [46]. В последние годы было документировано большое количество быстрых негеномных эффектов половых стероидов – этих, как ранее было принято считать, «ориентированных на ядро клетки» веществ [46]. Андрогены могут также активировать транскрипционно-независимые сигнальные пути. Быстрые эффекты андрогенов были показаны на кальциевых каналах, а также на каскадах внутриклеточного фосфорилирования, таких как митоген-активированный-протеин проводящий путь (МАР-киназа) [45]. Было показано, что мембранные эффекты андрогенов также вовлечены в функциональные ответы, такие как быстрая секреция простат-специфического антигена (ПСА) простатическими клетками [45; 46], а также секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) клетками гипофиза [45].

Несмотря на ободряющие результаты исследований, эффективность применения ингибиторов 5α -редуктазы остаётся предметом дискуссии [14; 30]. В настоящее время большое изучение привлекает возрастная динамика ткани мочевого пузыря. У пациентов мужского пола с нарушениями кровотока в полости таза назначение лекарственных препаратов, направленных на уменьшение размера простаты (ингибиторы 5α -редуктазы финастерид и дутастерид) и на расслабление шейки мочевого пузыря и наружного сфинктера (α_{1A} -АБ, например, доксазозин), может закончиться неудачей вплоть до полного возвращения симптомов нарушения мочеиспускания [30; 45].

Заключение. Таким образом, как и 40–50 лет назад, в настоящее время неоспорима необходимость изыскания и изучения детерминант фармакологической коррекции нарушений функций мочевого пузыря и простаты с целью повышения её эффективности, безопасности и индивидуализации.

Список литературы

1. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы // Урология. 2017. № 3. Приложение 3. С. 1–24.
2. Винаров А.З. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении синдрома хронической тазовой боли // Урология. 2017. № 1. С. 114–122.
3. Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания: руководство / под ред. Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 176 с.
4. Sunagawa M., Wolf-Johnston A., Nomiya M., Sawada N., Andersson K.E., Hisamitsu T., Birder L.A. Urinary bladder mucosal responses to ischemia. *World J. Urol.* 2015. № 2. P. 275–280.
5. Биохимическая фармакология: Учебное пособие / Под ред. П.В. Сергеева, Н.Л. Шимановского. М.: МИА, 2010. 624 с.
6. Ситдыкова М.Э. Клиническая эффективность и безопасность препарата Тулозин (тамсулозин) у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 2. С. 47-50.
7. 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.
8. 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. V. 1. P. 144–149.
9. Белоусов Ю.Б., Лепяхин В.К., Кукес В.Г., Петров В.И. и соавт. Клиническая фармакология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Мед, 2012. 976 с.
10. Кабанова И.В., Мудрая И.С., Надточий О.Н., Кирпатовский В.И. Взаимосвязь нейрогенной регуляции предстательной железы и мочевого пузыря в разные фазы функциональной активности // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 1. С. 10-15.

11. Yuan J.Q., Mao C., Wong S.Y. et al. Comparative effectiveness and safety of monodrug therapies for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis. *Medicine*. 2015. № 7. P. 415-422.
12. Шимановский Н.Л., Сергеев П.В. Рецепторы физиологически активных веществ. М., Медицина, 1987. 400 с.
13. 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.
14. Урология. Клинические рекомендации / под ред. Н.А. Лопаткина. 2-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 416 с.
15. Кабанова И.В., Мудрая И.С., Надточий О.Н., Кирпатовский В.И. Взаимосвязь нейрогенной регуляции предстательной железы и мочевого пузыря в разные фазы функциональной активности // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014. № 1. С. 10-15.
16. Hayashi K., Fukagai T., Koshikiya A. et al. Effect of tadalafil that was additionally administered to patients receiving an alpha1-blocker in Japanese men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2016. № 1. P. 28-33.
17. Barbosa J.A., Muracca E., Nakano E., Assalin A.R., Cordeiro P., Paranhos M., Cury J., Srougi M., Antunes A.A. Interactions between lower urinary tract symptoms and cardiovascular risk factors determine distinct patterns of erectile dysfunction: a latent class analysis. *J. Urol*. 2013. № 190. P. 2177-2182.
18. Вирц В., Хогерцейл Х., Грей А., Бигдели М., Де Хончире К., Эвен М., Гьянса-Люттеродт М., Джинг С., Луиза В., Мбиндио Р., Меллер Х., Мушери К., Пекуль Б., Раго Л., Рашидьян А., Рос-Деньям Д., Стивенс П., Терраваттананон Ю., Хоен Е., Вагнер А., Ядав П., Рейх М. Основные (жизненно важные) лекарства для всеобщего охвата медицинской помощью. // *Казанский мед. ж.* 2019. № 1. С. 4-111.
19. Павлов В.Н., Комяков Б.К., Григорьев М.Э., Сивков А.В., Блюмберг Б.И., Кахихинуров А.А., Измайлов А.А., Боярко А.В., Абзалилов Р.А. Результаты открытого многоцентрового исследования безопасности применения доксазозина в комбинации с индигалом у мужчин с аденомой предстательной железы I-II стадий // *Урология*. 2013. № 2. С. 42-46.
20. Нелатон О. Хирургическая патология. Часть четвертая. СПб.: Типография библиотеки медицинских наук доктора М. Хана, 1859. 908 с.
21. Каспер Л. Учебник по урологии с включением болезней мужских половых органов. – СПб.: Практическая медицина, 1905. 493 с.
22. Дзирне И.Х. Оперативная урология. Петроград: Практическая медицина, 1914. 504 с.

23. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. Journal of Cancer*. 2015. № 5. P. E359–E386.
24. Eardley I. Does it matter how tadalafil improves lower urinary tract symptoms? *European Urology*. 2015. № 1. P. 123-124.
25. Bruskewitz R.C. Three-year follow-up of urinary symptoms after transurethral resection of the prostate. *Journal of Urology*. 1986. V. 136. P. 613-615.
26. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Оптимизация диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы на основе междисциплинарного подхода // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. № 1. С. 44-51.
27. Холодный В.А. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению сексуальных дисфункций у больных хроническим простатитом // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. № 1. С. 52-59.
28. Coban S., Cander S., Altuner M.S., Keles I., Gul O.O. Does metabolic syndrome increase erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms? *Urol. J*. 2014. P. 1820-1824.
29. Lepor H. The pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the ageing male population. *British Journal of Urology*. 1998. Vol. 81. (suppl. 1). P. 29-33.
30. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M., Andriole G.L. Jr., Dixon C.M., Kusek J.W., et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med*. 2003. № 349. P. 2387-98.
31. Лоран О.Б., Вишневецкий В.Л., Вишневецкий А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты α -адреноблокаторами. М., 1998. 124 с.
32. Choi H., Bae J.H., Shim J.S., Park J.Y., Moon D.G., Lee J.G. Mirodenafil prevents bladder dysfunction induced by chronic bladder ischemia in rats. *Int. Neurourol. J*. 2015. № 19. P. 19-26.
33. Bschiepfer T, Dannenmaier AK, Illig C, Kreisel M, Gattenlöhner S, Langheinrich AC, Krombach GA, Weidner W, Kampschulte M. Systemic atherosclerosis causes detrusor overactivity: functional and morphological changes in hyperlipoproteinemic apoE^{-/-}LDLR^{-/-} mice. *J. Urol*. 2015. № 193. P. 345-351.
34. Nomiya M., Andersson K.E., Yamaguchi O. Chronic bladder ischemia and oxidative stress: New pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms. *Int. J. Urol*. 2015. № 22. P. 40–46.
35. Shi T., Papay R.S., Perez D.M. The role of α 1-adrenergic receptors in regulating metabolism: increased glucose tolerance, leptin secretion, and lipid oxidation. *J. Recept Signal Transduct Res*. 2017. №2. P. 124-132. DOI: 10.1080/10799893.2016.1193522.
36. Kapoor H., Gupta E., Sood A. Chronic pelvic ischemia: etiology, pathogenesis, clinical presentation and management. *Minerva Urol Nefrol*. 2014. № 66. P.127-137.

37. Белоусов Ю.Б., Лепяхин В.К., Кукес В.Г., Петров В.И. и соавт. Клиническая фармакология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Мед, 2012. 976 с.
38. Монторси Ф. Фармакологический профиль силодозина // Урология. 2013. № 2. С. 112-117.
39. Дутов В.В., Румянцев А.А. Эффективность и безопасность применения препарата Урорек (силодозин) в монотерапии пациентов с сочетанием ДГПЖ и хронического неинфекционного простатита // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 3. С. 83-87.
40. Лобкарев А.О., Хафизьянова Р.Х., Лобкарев О.А. Сравнительный анализ клинической эффективности α 1-адреноблокаторов доксазозина, тамсулозина и силодозина у мужчин с хроническим невоспалительным простатитом // Казанский медицинский журнал. 2018. № 6. С. 880-886.
41. Michel M.C., Chess-Williams R., Hegde S.S. Are blood vessels a target to treat lower urinary tract dysfunction? *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2015. № 388. P. 687–694.
42. Fusco F., Palmieri A., Ficarra V., Giannarini G., Novara G., Longo N. et al. α 1-blockers improve benign prostatic obstruction in men with lower urinary tract symptoms: A systematic review and meta-analysis of urodynamic studies. *Eur. Urol.* 2016. pii: S0302-283801254-3.
43. Silva S.B., Feitosa S.G.D., de L Alves S.M., Santos R.C.A., Dos Anjos J.V., Araujo A.V. A Concise and Useful Guide to Understand How Alpha1 Adrenoceptor Antagonists Work. *Mini Rev. Med. Chem.* 2022. № 18. P. 2383-2405. DOI: 10.2174/1389557522666220504141949.
44. Keating G.M. Silodosin: A review of its use in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Drugs.* 2015. № 75. P. 207-217.
45. Testosterone: action, deficiency, substitution, ed. Eberhard Nieschlag and Hermann M. Behre, Assoc. ed. Susan Nieschlag. Published by Cambridge University Press, 2012. 570 p.
46. Filova B., Malinova M., Babickova J., Tothova L., Ostatnikova D., Celec P., Hodosy J. Effects of testosterone and estradiol on anxiety and depressive-like behavior via a non-genomic pathway. *Neuroscience Bulletin.* 2015. № 3. P. 288-296. DOI: 10.1007/s12264-014-1510-8.