

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК 616.65 – 003.84 – 018 – 091.8 (043.3)

**Піддубний Артем Михайлович**

***Патоморфологічні особливості біомінералізації  
при захворюваннях передміхурової залози***

**14.03.02 – патологічна анатомія**

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

**Науковий керівник:** Романюк Анатолій Миколайович,  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри патологічної анатомії

Суми – 2015 рік

## ЗМІСТ

Перелік скорочень.....	3
Вступ.....	4
Мета роботи.....	5
Апробація результатів роботи.....	7
Розділ 1. Огляд літератури. ....	10
1.1 Анатомічні та фізіологічні особливості простати.....	10
1.2 Ектопічна біомінералізація у передміхуровій залозі.....	12
Розділ 2. Матеріали і методи. ....	21
Наукова новизна отриманих результатів.....	22
Розділ 3. Результати власних досліджень. ....	23
3.1 Патогістологічні зміни в передміхурових залозах.....	23
3.2 Дослідження простатолітів методами фізичного матеріалознавства.....	27
Розділ 4. Аналіз і обговорення результатів.....	32
Розділ 5. Висновки.....	34
Практичні рекомендації. ....	35
Список літературних даних.....	36

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози

НГПЗ – нодулярна гіперплазія передміхурової залози

ПЗ – передміхурова залоза

РПЗ – рак передміхурової залози

СА – *carcino amylasea*

IRS – інфрачервона спектроскопія

REMMA/EDX – скануюча електронна мікроскопія з рентгенівським мікроаналізом

TEM/ED – просвічуюча електронна мікроскопія з електронною дифракцією

## ВСТУП

### Актуальність теми

Серед структури захворюваності населення України четверте місце займає патологія сечо-статевої системи – 6,56% [5]. Серед населення Сумської області у 2012 році показник первинної захворюваності складав 3334,63 на 100 тисяч осіб, а поширеності 8861,35 на 100 тисяч населення, а у 2014 році ці показники сягали 3652,22 та 8957,55 га 100 тисяч населення відповідно [5]. Серед цих показників провідне місце займає патологія передміхурової залози (ПЗ), зокрема доброякісна гіперплазія ПЗ (ДГПЗ), котра виявляється у 70% чоловіків, старших за 60 років. Пік захворюваності на патологію ПЗ припадає в середньому на працездатний вік від 45 до 65 років. Вікові зміни організму чоловіків також обумовлюють зниження репродуктивної функції та ремоделювання тканини ПЗ [19]. Тому для визначення причин зростання проліферативної патології ПЗ необхідний мультидисциплінарний підхід до вивчення цієї проблеми.

Окрім структурної перебудови ПЗ відбувається зрушення механізмів регуляції мінерального складу секрету, порушення процесів евакуації секрету залози, його згущення та застій, виникають сприятливі умови для виникнення запальних процесів. На цьому тлі відбувається процес утворення патологічних включень - крохмальних тілець або *corpora amyloacea* (CA), простатолітів, котрі клінічно пов'язані з асимптоматичним запаленням. Часто спостерігається комбінація вогнищевих запальних інфільтратів і ушкодження епітелію залоз. Незважаючи на значну поширеність патологічних включень ПЗ (CA, простатолітів) при збільшенні віку пацієнтів, їх природа і значення у розвитку патології ПЗ достеменно не встановлені [32].

Простатолітіаз перебігає безсимптомно у випадку наявності дрібних неінфікованих камінців. В інших випадках присутність простатолітів значно погіршує перебіг захворювань ПЗ, знижує якість життя пацієнтів. Простатолітіаз знижує ефективність антибактеріальної терапії у хворих хронічним бактеріальним простатитом, підтримує запальний процес. Збільшена, ущільнена і бугриста, внаслідок відкладення конкрементів, ПЗ залоза може клінічно симулювати утворення злоякісної пухлини [40]. Опосередковано, через підтримку хронічного запалення, простатоліти можуть сприяти виникненню неопластичних процесів [45].

Раніше було встановлено, що СА представляють собою амілоїдні структури [17]. Формування відкладень амілоїду, похилий вік і хронічне запалення пов'язують патологію простати з такими захворюваннями, як хвороба Альцгеймера та Паркінсона [45].

### **Мета роботи**

За допомогою ретроспективного патоморфологічного дослідження оперативного матеріалу ПЗ вивчити особливості морфогенезу простатолітів на тлі ДГПЗ та дослідити механізми утворення патологічних включень ПЗ .

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні **задачі дослідження:**

1. опрацювати наукову літературу з даної проблеми;
2. проаналізувати результати патоморфологічних досліджень операційного матеріалу патології ПЗ;
3. вивчити патоморфологічні особливості ПЗ при її доброякісній гіперплазії і біомінералізації;

4. виявити кореляційні зв'язки між гістологічними змінами простати і утворенням конкрементів;
5. провести аналіз простатолітів за допомогою методів фізичного матеріалознавства.

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

Окремі матеріали роботи були повідомлені і обговорені на науково-практичних конференціях та опубліковані в наукових виданнях:

1. Morphogenetic aspects of biomineralization on the background of benign prostatic hyperplasia / Moskalenko R., Romanyuk A., Danilchenko S., Stanislavov O., Piddubniy A. [et al] // Georgian medical news. — 2013. — № 1 (214). — С. 54-61.
2. Ectopic mineral formation in the prostate gland /R.A. Moskalenko, A.M. Romaniuk, I-M.S. Zakorko, A.M. Piddubny // Morphologia. — 2011. — Т.V, №4. — С. 5—9.
3. Особливості біомінералізації передміхурової залози придоброякісній гіперплазії / Р.А. Москаленко, А.М. Романюк, А.М. Піддубний, М.С. Линдін // Український морфологічний альманах. — 2014. — Т.12, №4. — С. 36-37.
4. Простатолитиаз как мультифакториальное заболевание/ А.Н.Романюк, Р.А.Москаленко, А.М. Поддубный, И-М.С. Закорко// Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии: сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — Курск: КГМУ, 2011. — С.248.
5. Закорко, І.-М.С. Літогенез у передміхуровій залозі/ І.-М.С. Закорко, А.М. Піддубний, Р.А. Москаленко // Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів. Actual problems of fundamental and clinical medicine : матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, Суми, 20-22 квітня 2011 року / Відп. за вип. Л.Н. Приступа. — Суми : СумДУ, 2011. — Ч.1. — С. 44-45.

6. Pathological mineralization in the prostate gland / A.M. Romanyuk, R.A. Moskalenko, I.S. Zakorko, A.M. Piddubny // Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів. Actual problems of fundamental and clinical medicine (in English): матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, м. Суми, 10-12 квітня 2012 р. / Відп. за вип. Л.Н. Приступа. — Суми : СумДУ, 2012. — С. 297.
7. Роль *Corynebacterium amyloaceum* у розвитку патології простати / А. М. Романюк, Р. А. Москаленко, І.М.С. Закорко, А. М. Піддубний // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 10-12 квітня 2013 р. / Відп. за вип. М.В. Погорєлов. — Суми : СумДУ, 2013. — С. 70-71.
8. Романюк А.М. Кореляційні зв'язки раку передміхурової залози з *Corynebacterium amyloaceum* та простатолітами/ А. М. Романюк, Р. А. Москаленко, А. М. Піддубний // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 16-18 квітня 2014 р. / М.В. Погорєлов. — Суми : СумДУ, 2014. — С. 169.
9. Морфологічна характеристика бактеріального простатиту різної етіології при нодулярній гіперплазії передміхурової залози / А.М. Романюк, А.М. Піддубний, Р.А. Москаленко, Л.І. Карпенко, Т.В. Івахнюк, К.О. Панасовська // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез А43 доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 23–24 квітня 2015 року. – Суми : Сумський державний університет, 2015. – 399 с.



10. Romaniuk A.M. Prostatic biomineralization characteristics in benign hyperplasia / Romaniuk A.M., Moskalenko R.A., Piddubnyi A.M. // Topical Issues of Modern Medicine: Abstracts of International Scientific Conference of Students and Youthful Scientists, April 16-17, 2015. – Kharkiv: V.N. Karazin KhNU, 2015. – 184 p.
11. Піддубний А.М. Характеристика біомінералізації передміхурової залози при доброякісній гіперплазії // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез А43 доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 23–24 квітня 2015 року. – Суми : Сумський державний університет, 2015. – 399 с.
12. Доповідь на тему «Morphogenetic aspects of biomineralization on the background of nodule prostatic hyperplasia» на II етапі Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт із природничих, технічних та гуманітарних наук у галузі «Клінічна та фундаментальна медицина (англійською мовою)», що проводився на базі ДВНЗ «Луганський державний медичний університет» 26.03.2014 р.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ

#### *1.1. Анатомо-фізіологічні особливості передміхурової залози.*

ПЗ – часточкова залоза, вкрита тонкою сполучнотканинною капсулою. Її паренхіма складається з численних окремих слизових залоз, вивідні протоки котрих відкриваються в сечовивідний канал. Залози розташовуються навколо сечовивідного каналу трьома групами: центральна, периферична й перехідна.

Центральна група складається з дрібних залоз у складі слизової оболонки безпосередньо навколо сечівника. Проміжна група залоз у вигляді кільця залягає в сполучній тканині підслизової основи, периферична група складає власне ПЗ. Кінцеві відділи альвеолярно-трубчастих залоз ПЗ утворені високими слизовими екзокриноцитами, між основами котрих розташовуються дрібні вставні клітини. Вивідні протоки перед впаданням в уретру розширюються у вигляді ампул неправильної форми, висланих багаторядним призматичним епітелієм. М'язово-еластичну строму залози утворюють пухка волокниста сполучна тканина та потужні пучки гладких м'язових клітин, котрі радіально розходяться від центру ПЗ. Кожна часточка і залоза оточені поздовжніми й циркулярними шарами гладких м'язових клітин, які, скорочуючись, викидають секрет з ПЗ в момент еякуляції [9].

Секрет ПЗ містить цілий ряд речовин: лимонну кислоту, поліаміни (спермін, спермидин), деякі простагландини, цинк, сіалову кислоту, ферменти (амілазу, амінопептидазу, трансаміназу, кислу та лужну фосфотази), різноманітні білки, простатоспецифічний антиген (ПСА).

ПЗ впродовж усього життя людини зазнає вікової перебудови, пов'язаної зі зниженням утворення статевих гормонів, що проявляється зрушеннями в

співвідношенні між залозистим епітелієм, сполучнотканинними та гладком'язовими клітинами цього органу.

Секреторні відділи ПЗ хлопчиків мають епітелій, що складається з двох видів клітин - високих і низьких епітеліоцитів. Сполучна тканина утворює масивні пучки за ходом вивідних проток і значно ущільнюється навколо секреторних відділів. У ній переважають фібробласти, макрофаги та колагенові волокна, відзначається наявність лише невеликої частини гладком'язових клітин у стромі.

В період статевого дозрівання в цитоплазмі залозистих клітин кінцевих відділів посилюються секреторні процеси, епітелій стає високим. В період найбільшої функціональної активності (у віці 20-35 років) в ПЗ секреторні елементи переважають над сполучнотканинними, зростає синтез глікогену, глікозаміногліканів і глікопротеїнів. У подальшому (у 35-60 років) деякі залозисті часточки починають атрофуватися, а сполучна тканина розростається і ущільнюється. Залозистий епітелій поступово стає низьким. У порожнині секреторних відділів утворюються і скупчуються передміхурові конкреції, які особливо часто зустрічаються в старечому віці [44].

Численними дослідженнями було встановлено, що ПЗ є гормонально-залежним органом, що знаходиться під контролем гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи, а її ріст, розвиток і функція прямо залежать від рівня плазмового тестостерону. Морфологічна диференціація простатичного епітелію також знаходиться в суворій залежності від його обміну.

Період найбільш глибокої перебудови гормональної регуляції у чоловіків припадає на вік від 40 до 50 років, коли відзначається зниження рівня циркулюючого в крові тестостерону і, зокрема, його незв'язаної форми і збільшення концентрації естрадіолу. Якщо до 80 років загальна кількість

тестостерону складає біля третини його рівня в 25-30 літньому віці, то концентрація біологічно активного вільного тестостерону дорівнює тільки 15-20%. Відомо, що інволюційні процеси первинно вражують інкреторну функцію яєчок, проте далеко не рідкісними є випадки нормального рівня концентрації тестостерону в плазмі крові у чоловіків 70-80 років [11].

### ***1.2. Ектопічна біомінералізація у передміхуровій залозі.***

Органомінеральні агрегати є невід'ємними елементами будови багатьох систем живих організмів. Поряд з генетично зумовленими мінеральними утвореннями (кістки, зуби та ін.) широко розповсюджені патогенні біоліти. До їх числа відносять, зокрема, ниркові, жовчні камені, продукти кальцифікації серцевих клапанів, а також камені паренхіматозних органів, зокрема простати [41]. Труднощі вивчення патогенних мінералів зв'язані, у першу чергу, зі складним речовинним і елементним складом каменів, що містять як мінеральні (часто дуже погано кристалізовані), так і органічні компоненти, які дуже важко розділити [3]. Крім того, механізми утворення й росту кристалічних фаз, що входять до складу каменів, пов'язані складними взаємозв'язками, котрі на даний момент вивчені недостатньо [20].

В останні роки зросла частота запальних захворювань чоловічих статевих органів. Одне з перших місць серед цих захворювань займає неспецифічний хронічний простатит, причому спостерігається перевага стертих та прихованих його форм [1]. Одним із наслідків такого патоморфозу є утворення конкрементів у паренхімі ПЗ. Широке запровадження в клінічну практику ультразвукових методів дослідження (УЗД) призвело до зростання частоти виявлення простатолітіазу [12]

Перше повідомлення про камені в ПЗ зробив Donatus в 1586 р. Повторно простатолітіаз описав англійський лікар Поль в 1737 році. У 1861 році Генрі Томпсон, описав крохмальні тільця (КТ) (*corpora amylacea*) всередині простатичних залоз і вперше запропонував гіпотезу, що ці тільця є попередниками конкрементів [8].

У роботі Cross P.A. et al. вказувалося на походження *corpora amylacea* з  $\beta$ 2-мікроглобуліну, який поступає у просвіт простатичних залоз з рефлюксної сечі [17]. КТ ростуть апозиційно, амілоїдний матеріал відкладається навколо центру, який може походити зі злушеного епітелію. Нещодавнє дослідження простатичних включень імуногістохімічними методами показало ненадійність даного підходу, так як білки простатичних конкрецій знаходяться в амілоїдній формі, а не в природному стані. Незважаючи на це, сучасними біохімічними і біофізичними методами було встановлено присутність прозапальних кальційзв'язувальних білків кальгрануліна А та кальгрануліна Б (S100A8 і S100A9) [45].

При дослідженні складу зразків КТ, отриманих з операційного матеріалу хворих на аденому та рак передміхурової залози (РПЗ), біохімічними і біофізичними методами, деякі білки було ідентифіковано. До них відносяться прозапальні кальційзв'язуючі протеїни S100A8 та S100A9, відомі як кальгранулін А та кальгранулін В, сироватковий альбумін, альфа-1 кислий глікопротеїн, цинк-альфа-2-глікопротеїн,  $\alpha$ - і  $\beta$ -субодиниці гемоглобіну, нейтрофільні дефенсин 1 та мієлопероксидаза, гаптоглобулін, катепсин G, простатспецифічний антиген. Також були виявлені білки, пов'язані з кишечною паличкою – білки теплового шоку, ко-шапероніни, регуляторна субодиниця АТФ-залежної протеази [45].

Виявлення бактеріальних ДНК і білків в простатичних конкреціях, включаючи високо амілоїдогенний ко-шаперонін GroES, говорить не тільки про участь бактеріальної інфекції у запаленні, але й про потенціальну роль бактеріальної інфекції у формуванні амілоїдних відкладень. Сьогодні зв'язок між відкладенням амілоїду і бактеріальною чи вірусною інфекцією отримує все більше уваги науковців [17, 45].

У нещодавніх дослідженнях повідомляється, що функція кальгрануліна В (S100A9) асоційована з розвитком патологічної біомінералізації. Це вказує на можливу його роль у дистрофічній кальцифікації амілоїдних тілець. Дослідження *in vitro* показали участь у формуванні амілоїдних тілець іонів Zn та Ca [45].

Дрібні камені в ПЗ звичайно безсимптомні й виявляються часто випадково при рентгенографії, ультразвуковому дослідженні (УЗД), простатектомії або гістологічному дослідженні. Великі й інфіковані камені, як правило, викликають безліч скарг у хворих. Найбільш частим проявом каменеутворення в ПЗ вважають больовий синдром [4, 7]. Пацієнти скаржаться на біль у промежині, попереку, хребті, надлобковій області, котра ірадіює до статевих органів, внутрішньої поверхні стегон. Характерною особливістю цього болю є його посилення при сидінні на жорсткій поверхні, статевому акті або після нього, після масажу ПЗ, трясучої їзди [7]. Одним із проявів каменів у ПЗ може бути схована гемоспермія, що виявляється або самим хворим вітально, або при лабораторному дослідженні еякуляту. Рідше зустрічаються дизуричні явища - від частішання сечовипускання до розвитку повної інтравезикальної обструкції [1].

Розрізняють 2 типи простатолітіазу: справжній і несправжній. Справжній простатолітіаз – це вікладення конкрементів у ПЗ, несправжній – у простатичній частині уретри [40].

Погляди дослідників на етіологію каменів ПЗ суперечливі. Більшість авторів вважають, що виникнення каменів пов'язано з тривалим запальним процесом у ПЗ і розглядають їх як ускладнення хронічного простатиту [10]. У нещодавніх дослідженнях показано, що камені простати є поширеним захворюванням (при умові ультразвукового обстеження): при аналізі результатів УЗД у 990 пацієнтів віком від 26 до 83 років гіперехогенні включення простати виявлені в 472 (48%) пацієнтів [2]. У роботі J. Hee Suh аналізуються 298 випадків радикальної простатектомії та цистопростатектомії. Кальцифікати простати виявлені в 88,6%, сім'яних міхурців – в 58,1%, сім'явиносних протоків – в 17,1% [16].

В іншій роботі повідомляється, що при обстеженні 600 хворих з хронічним простатитом, конкременти були виявлені у 140 чоловіків (23%) у віковому інтервалі від 21 до 69 років. Тривалість захворювання варіювала від 6 місяців до 25 років, складаючи в середньому 8,8 років [12].

Ramirez С.Т. виділяє дві групи етіологічних факторів, що викликають формування каменів у ПЗ. Перша група сприяє розвитку дуже дрібних, часто мікроскопічних каменів, що зустрічаються в ПЗ практично всіх літніх чоловіків [14]. Ці конкременти, камені, що утворилися в часточках, називаються первинними (ендогенними). Первинні простатоліти макроскопічно овальної або круглої форми, від 0.5 до 4 мм у діаметрі (рідко більше), щільної консистенції, із гладкою поверхнею, жовто-коричневого або яскравого червоно-коричневого кольору. При їхньому розрізі навпіл видно ядро та один або кілька концентричних шарів. За структурою первинні камені являють собою

компактне ядро з гідроксиапатиту в поєднанні з органічною речовиною (протеїни, холестерол) у більшій або меншій пропорції, а також периферичних шарів (концентричних, рідше часточкових), що складаються з апатиту [6, 32]. Амілоїдні тільця, що перебувають у залозистих ацинусах, імпрегнуються неорганічними компонентами, в основному - солями кальцію. Подальше нагромадження цих речовин відбувається доти, поки конкременти не стануть щільними, рентгеноконтрастними й остаточно видимими неозброєним оком на секції. Існують різні теорії, що пояснюють таку трансформацію. На думку окремих дослідників, амілоїдні тільця діють як сторонні предмети, які подразнюють слизову оболонку, що призводить до відкладання солей кальцію [10]. Інші вчені зв'язують нагромадження солей кальцію з порушенням поверхневого натягу на межі амілоїдних тілець із навколишньою рідиною [39].

Вторинними (екзогенними) простатолітами називаються камені, що утворилися в протоках з первинних компонентів, які проникли до них ззовні [14]. Такі камені різної форми, частіше круглої, з меншою кількістю кристалічної речовини. Вони мають ядро, що переважно складається з оксалатів, за структурою подібних до каменів, що утворюються в нирках та сечоводах. На периферії вони складаються з шарів апатиту й оксалатів, що чергуються. У тих випадках, коли камені тісно стикаються один з одним, вони здобувають фасетовану поверхню. Іноді такі камені можуть бути причиною частого рецидиву запальних захворювань, оскільки містять патогенні мікроорганізми, які повністю захищені від контакту з антимікробними агентами [4].

Патогенні біоліти у простаті можуть також утворюватися при специфічному запаленні – туберкульозі [28]. При цьому вони містять здебільшого солі магнію, кальцію та натрію. Неорганічний компонент складав



лише половину від загальної маси каменів. Аналіз секрету ПЗ виявив, що відношення концентрації іонів кальцію до іонів магнію становить 3:1.

Явища ектопічного мінералоутворення у ПЗ також спостерігаються на фоні злоякісного пухлинного процесу [36]. Нещодавно було встановлено феномен кальцифікації мультипотентного ендотелію капілярів пухлини у ПЗ [15]. Ектопічна кісткова та хрящова тканина, остеокластоподібні клітини, кальцифіковані клітини судин раніше були описані при захворюваннях судинної стінки [33, 43]. Наприклад, в судинах кальцифікація характерна для середнього шару, розвивається навколо атеросклеротичних бляшок [31]. Ділянки патологічної кальцифікації збагачені новоутвореними судинами, які проліферують навколо відкладень кальцію [26]. На відміну від процесів кальцифікації у серцевих клапанах і стінці артерій, де мінералізація розвивається в екстрацелюлярному матриксі і навколо гладеньких міоцитів, при пухлинних процесах ПЗ кальцифікати зустрічаються, переважно, на люмінальній поверхні капілярів [15]. При РПЗ ендотеліальні клітини пухлини зазнають атипової епітеліально-мезенхімальної трансформації з формуванням кісткоподібної тканини, тому деякі автори припускають, що остеогенне мікрооточення полегшує метастазування злоякісних пухлин простати в кістки [18, 22].

Розвитку ектопічного мінералоутворення в ПЗ можуть сприяти порушення ембріональної закладки простати та сім'яних міхурців (Мюлерів проток, урогенітальний синус), наприклад розширення простатичної маточки, кісти, які призводять до застою секрету у залозі або рефлексу сечі [21].

Публікації останніх років пов'язують процеси утворення біолітів з поліморфізмом генів матричного білка MGP (matrix Gla protein) [24]. Матриксний білок MGP є металопротеїназою і відноситься до факторів, які

захищають тканини організму від надмірної мінералізації, переважно від депонування солей кальцію [42]. Білок MGP формується шляхом посттрансляційної модифікації з вітамін К-залежної  $\gamma$ -глутаматкарбоксилази через  $\gamma$ -карбоксилювання глютамінової кислоти [34], містить 5 залишків  $\gamma$ -карбоксиглутамінової кислоти, 3 залишки фосфорильованого серину, які приймають участь у зв'язуванні іонів та кристалів кальцію, кісткоутворювальних білків (bone morphogenetic proteins) [35]. Важливість білка MGP у попередженні ектопічної мінералізації м'яких тканин яскраво ілюструється на прикладі експериментальної моделі mgr-нокаутуваних мишей, у яких проявляється інтенсивна кальцифікація судин, яка призводить до розриву судинної стінки і ранньої смерті. O'Young J. et al. припускають, що MGP попереджує ектопічну мінералізацію, припиняючи ріст кристалів гідроксиапатиту, але достеменний механізм впливу матричного білка невідомий [30, 37].

Симонов В.Я. із співавт. (2008) дослідили 17 хворих із каменями ПЗ [10]. Програма дослідження включала мікроскопічне та мікробіологічне дослідження першої та другої порцій сечі, мазок з уретри, виділень з уретри (за їх наявності), секрету ПЗ, сечі після масажу ПЗ, еякуляту. Із 17 хворих з каменями простати інфікування її тканини виявлено у 8 (Staph. epidermidis -3; Proteus - 3; E coli - 2), наявність інфекції в самих конкрементах - лише у 4 хворих. Таким чином, інфікування самої ПЗ спостерігалось значно частіше, ніж каменів простати, що може свідчити про досить велике значення інших (неінфекційних) чинників в етіології каменів ПЗ.

У клінічному дослідженні Малкова А.Л. та співавт. проводилося лікування 64 пацієнтів з хронічним калькульозним простатитом. Вік хворих варіював від 24 до 63 років, з тривалістю патологічного процесу від 3 до 22 років. За даними

УЗД, розміри конкрементів складали від 0,2 до 0,7 см. Важливою деталлю цього дослідження є те, що у 48 (66%) хворих, простатолітиаз перебігав на фоні порушення обміну сечової кислоти і поєднувався з уратним нефролітиазом [8].

Горпинченко І.І. та співавт. обстежили 350 хворих хронічним простатитом віком від 21 до 71 року, в середньому  $48 \pm 12$  років. У 48 (13,7%) з них виявлені камені в ПЗ. Тривалість захворювання становила від 6 міс до 35 років, у середньому  $10,2 \pm 7,5$  роки. При госпіталізації в клініку 14 (71%) пацієнтів скаржилися на болючі відчуття. У 66% хворих біль локалізувався в ділянці промежини, в 30% - в ділянці лобка. У 36% обстежених посилення болю відзначалося під час або після еякуляції. На наявність домішки крові в спермі скаржилися 81 (23%) хворих. У 24 (50%) спостерігалися дизуричні явища. [4]

Незважаючи на те, що 38 (79 %) пацієнтів вказували на біль у ПЗ при пальпації, осередкові зміни під час пальцевого дослідження виявлені лише у 15 (31%). При лабораторному дослідженні в секреті ПЗ підвищений вміст лейкоцитів виявлений у 6 (75%), еритроцитів (більше 10 у поле зору мікроскопа) - у 27 (56%) хворих. Патогенна мікрофлора визначалася в секреті ПЗ 37 (77%) обстежених.

Найбільш інформативним діагностичним методом було УЗД: один конкремент виявлений в 17 (36%) хворих, два - у 15 (31%), три - у 3 (6%). Множинні камені спостерігалися у 13 (27%) пацієнтів. У правій частці ПЗ камені локалізувалися у 12 (25%), у лівій - у 11 (23%), у середній - у 7 (14,5%) і в обох частках - у 18 (37,5%) чоловіків. Розміри каменів становили від 0,2 до 1,5 см, однак найбільш часто (32 хворих, 66,6 %) зустрічалися конкременти діаметром 0,5- 0,8 см [4].

Порівняльне дослідження якісної характеристики сперматозоїдів засвідчило, що у хворих на хронічний простатит, ускладнений конкрементами,

спостерігалось збільшення кількості мертвих і нерухомих сперматозоїдів, а також істотне зростання їхніх патологічно змінених форм, порівняно з такими ж показниками у хворих без каменів у ПЗ [1].

Таким чином, збільшення кількості еритроцитів у секреті ПЗ, а також в еякуляті (мікрогемоспермія) хворих на хронічний простатит, ускладнений конкрементами, може слугувати додатковим діагностичним тестом наявності у ній каменів.

Наявність каменів суттєво обтяжує перебіг запального процесу в ПЗ [8]. Простатоліти, які знаходяться в ацинусах і вивідних протоках, здійснюють травмуючий вплив на навколишні тканини, порушуючи мікроциркуляцію, підтримують хронічне запалення за рахунок контамінації мікроорганізмами, які зберігаються після антибактеріальної терапії [7].

Дані літератури останніх десятиліть дають підставу стверджувати, що на процеси конкрементоутворення в ПЗ впливають багато факторів, патологічна мінералізація може реалізовуватися за різними механізмами. До них належать: хронічне запалення, застійні явища у частках залози, рефлюкс сечі з сечівника при інтравезикулярній обструкції, мальформації простати та сім'яних міхурців, специфічне запалення, поліморфізм генів білків-інгібіторів кальцифікації. Ці механізми взаємопов'язані, кожний з них може брати участь у загальному розвитку конкрементоутворення в ПЗ залозі.

За останні роки, у зв'язку з покращенням методів інструментальної діагностики відбулося значне зростання числа хворих, у яких були виявлені патогенні біоліти передміхурової залози, що потребує більш детального і поглибленого вивчення механізмів мінералоутворення у ПЗ.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводилось на операційному матеріалі 890 біопсій ПЗ урологічного відділення Сумської обласної клінічної лікарні (період з 2007 до 2014 рр). Тканина ПЗ, яка містила патологічні вclusions, в подальшому досліджувалася за допомогою методів гістології. Операційний матеріал фіксувався в нейтральному 10% формаліні з подальшою проводкою в спиртах зростаючої концентрації на апараті карусельного типу АТ-4М (Україна) та заливкою в парафінові блоки, з яких на ротаційному мікротомі “Shandon Finesse 325” виготовлялись препарати товщиною 4-6 мкм. Гістологічні зрізи проходили депарафінізацію в ксилолі та етиловому спирті спадаючої концентрації з наступним забарвленням гематоксилін-еозином, конго червоним, акридином помаранчевим, за методом фон Косса за відповідною методикою. Виготовлені препарати вивчалися за допомогою світлооптичного мікроскопа фірми “Carl Zeiss Primo Star” (Німеччина) та флуоресцентного мікроскопа МБУ-15. Мікрофотографії отримували за допомогою цифрової системи виводу зображення «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394» (Україна) та за допомогою системи фіксації зображень Nikon.

Мінеральну складову з простатолітів (5 випадків) виділяли термообробкою при 200°C впродовж однієї години. Порошкоподібні зразки досліджувалися методом інфрачервоної спектроскопії (IRS, прилад Spectrum-One, Perkin Elmer); скануючої електронної мікроскопії з рентгенівським мікроаналізом (REMMA/EDX, прилад REMMA-102, SELMI, Ukraine), просвічуючої електронної мікроскопії з електронною дифракцією (TEM/ED, прилад ПЕМ-125К, ВАТ «СЕЛМІ», м. Суми).

Статистична обробка даних здійснювалась за допомогою прикладних програм Microsoft Excel з розрахунком середніх арифметичних ( $M$ ) та їх похибок ( $m$ ). Проведений кореляційний аналіз між віком пацієнтів, явищами застою, запаленням, утворенням крохмальних тілець і простатолітів.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Робота значну увагу приділяє вивченню морфологічних змін ПЗ, що сприяють утворенню патологічних включень. Виявлення подібних агрегатів створює можливість для більш точної діагностики патологічних процесів.

Вперше в подібних дослідженнях показаний механізм утворення конкрементів в ПЗ, вивчений їх мінеральний склад, визначені фактори, що сприяють біомінералоутворенню при ДГПЗ.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними Державної служби статистики України за період 2007-2014 років в Сумській області спостерігався стабільно високий рівень поширеності і захворюваності чоловічого населення на хвороби ПЗ з тенденцією до зростання. Необхідно зауважити, що в Сумській області негативний приріст населення спостерігається з 1990 року і рівень депопуляції є одним з найвищих в Україні [5].

У ПЗ виникають 3 групи патологічних процесів, з різною частотою і в різні вікові періоди: запалення, доброякісна вузлова гіперплазія і злоякісні пухлини. У досліджуваному післяопераційному матеріалі переважали патологічні процеси другої і третьої груп, оскільки вони призводили до гострої затримки сечі та інших показань до операційного втручання.

Найбільшу ж частку в операційному матеріалі займає ДГПЗ. Рівень поширеності і захворюваності гіперплазії простати впродовж терміну спостереження залишається на стабільно високому рівні з тенденцією до зростання.

При макроскопічному дослідженні вузли, вилучені з ПЗ були рожевого, білувато-рожевого, сірого (після фіксації) кольору (рис.1 А), округлої або неправильної форми, розмірами від 1,5 до 8,5 см в діаметрі, вагою 50—200 г. Вузли, як правило, добре обмежені, м'яко-еластичної консистенції, з рівною поверхнею. На розрізі тканина ПЗ рожево-сірого кольору, з дрібними кістами, які розташовані вогнищево. При натискуванні з тканини залози виділяється рідина білуватого кольору, іноді з жовтуватим-зеленуватим відтінком. Інша група вузлів дещо відрізнялась – вони були щільні, обмежені менш чітко,

блідно-сірого кольору, на розрізі не виділяли рідини. Макроскопічно конкременти виявлялися в незначній частині випадків (близько 1%), вони частіше локалізувалися у периферійних ділянках простати. Виявлені нами простатичні конкременти мали невеликий розмір (від 1 до 6 мм у діаметрі), округлу або сферичну форму (рис.1 Б). Простатоліти були жовтуватого, жовто-сірого та білуватого кольору, твердої консистенції, на сколах - пошарованої структури.

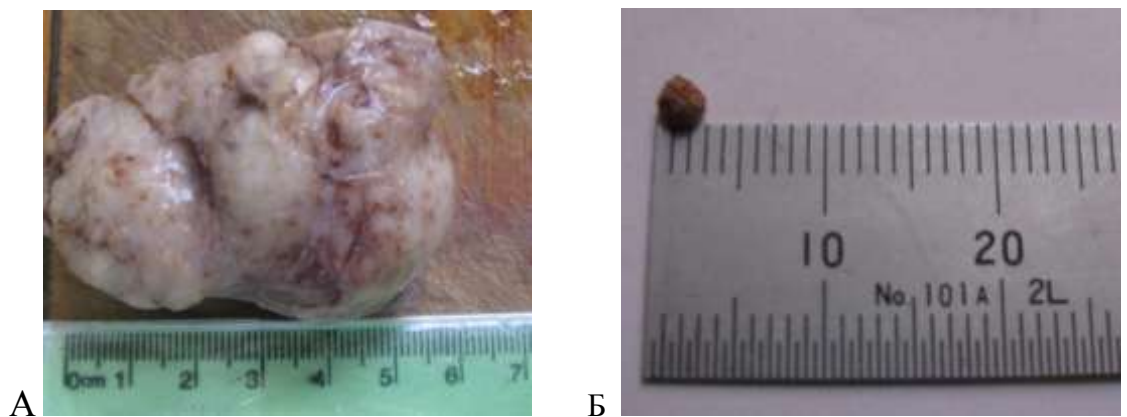


Рис. 1. (А). НГПЗ. Макрофото. (Б). Конкремент, виявлений у простаті при біопсійному дослідженні.

За період з 2007 по 2014 роки було досліджено 890 операційних біопсій пацієнтів, які страждали на ДГПЗ. Вік хворих варіював від 35 до 89 років і в середньому склав  $69,5 \pm 0,42$  років. НГПЗ характеризувалася проліферацією залозистого компоненту та фіброзно-м'язової стромы. Залози виявлялися у вигляді великих і малих скупчень, спостерігалася їх кістозна трансформація. Епітелій залоз ПЗ двошаровий – внутрішній шар, повернутий у просвіт залоз, складається з циліндричних клітин, зовнішній шар вистелений кубічними або сплюсненими елементами, які знаходяться на незмінній мембрані. Епітеліальний компонент частіше, ніж у нормі утворює складки і сосочкові вирости, іноді формуються вогнища плоскоклітинної метаплазії. У фіброзно-



м'язовій стромі часто виявляються дрібні вогнища інфарктів, крововиливів, поширені ділянки набряку. У просвіті простатичних залоз в  $64,72 \pm 1,13\%$  випадків виявлялися СА, які забарвлювалися Конго червоним. Відмічалася неоднорідна інтенсивність забарвлення СА, а також наявність включень амілоїдного білку в клітинах епітелію залоз.

У  $27,6 \pm 3,48\%$  виявлялися кальцифікати, які верифікувалися реакцією фон Косса. У  $88,22 \pm 1,67\%$  НГПЗ поєднувалися з вогнищевим або дифузним запаленням (рис.2 А). Запальний інфільтрат частіше локалізувався навколо залоз, супроводжуючи явища застою секрету ( $81,76 \pm 2,97\%$ ) (рис.2 Д).

При проведенні флуоресцентної мікроскопії звертає на себе увагу висока інтенсивність внутрішньої флюоресценції СА, потовщення базальної мембрани залоз (рис.2 Є). Звертає на себе увагу зміна співвідношення ДНК/цитоплазма у клітинах епітелію залоз, де відбувається формування СА зі збільшенням рівня нуклеїнової кислоти (рис.2Ж).

У ході проведення кореляційного аналізу виявлено достовірний сильний зв'язок між запаленням та конкрементами -  $r=0,93$  ( $p<0,05$ ), запаленням та застоєм секрету -  $r=0,95$  ( $p<0,05$ ). Була також виявлена достовірно сильна кореляція між застоєм секрету та простатолітіазом –  $r=0,92$  ( $p<0,05$ ).

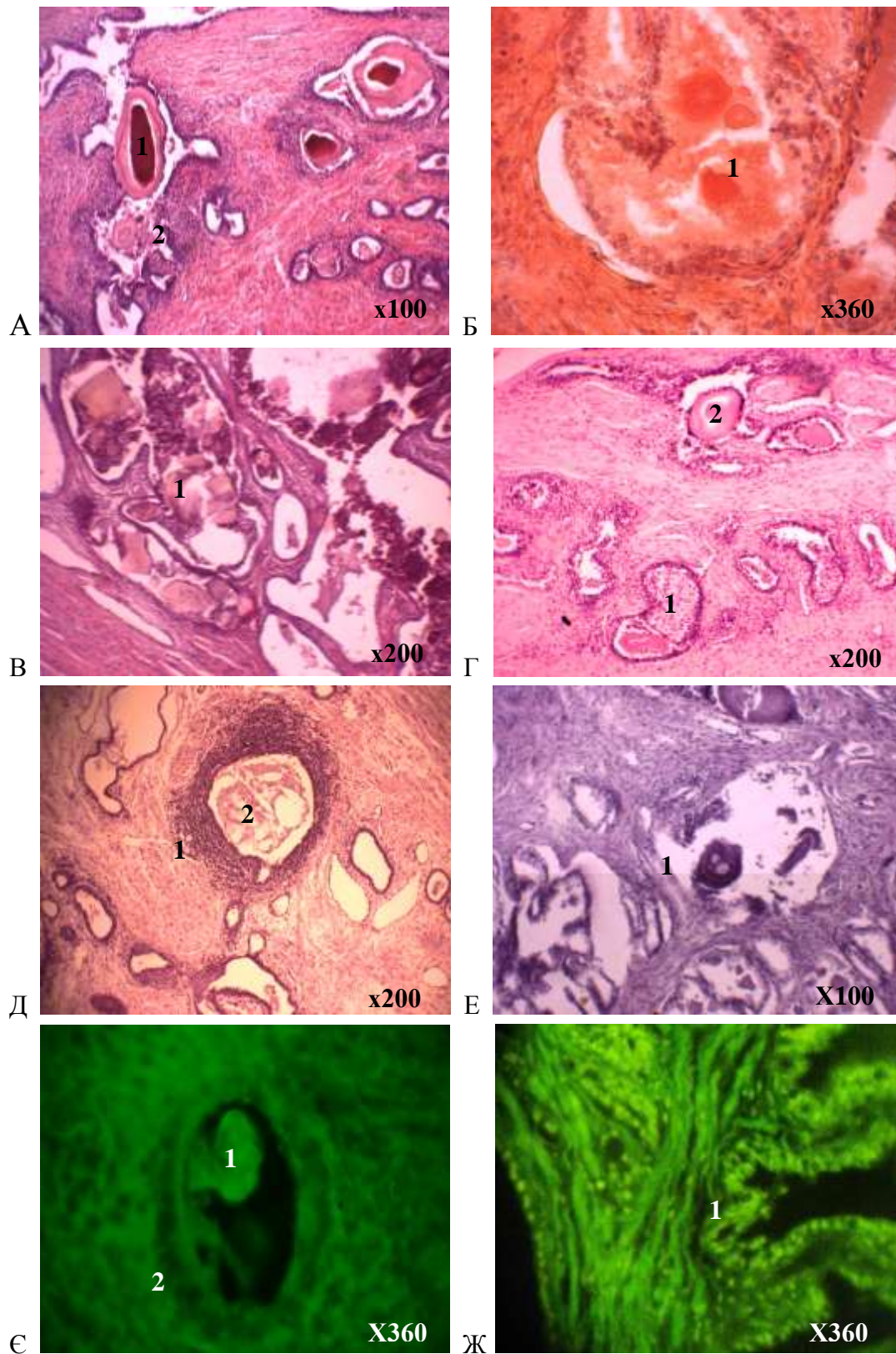


Рис.2. Гістологічне дослідження ПЗ. А Забарвлення гематоксиліном та еозином. 1 – СА; 2 – запальна інфільтрація. Б. Забарвлення конго червоним. 1 – формування амілоїдних мас в секреті. В. Забарвлення гематоксиліном та

еозином. 1 – кальцифікати у просвіті залоз. Г. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 1 – плоскоклітинна метаплазія епітелію; 2 – формування СА. Д. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 1 – запальна інфільтрація навколо залози; 2 – застій секрету зі згущенням. Е. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 1 – формування СА та кальцифікатів. Є. Флуоресцентна мікроскопія, забарвлення акридином помаранчевим. 1 – СА; 2 – потовщена базальна мембрана. Ж. Флуоресцентна мікроскопія, забарвлення акридином помаранчевим. 1 – збільшення кількості ДНК в залозі, що має СА. Збільшення вказано у лівому нижньому куті кожного рисунка

***Результати дослідження простатолітів методами фізичного матеріалознавства.***

Отримання найбільш повного уявлення про зародження та дозрівання патологічних мінеральних утворень простати не мислиме без детального дослідження самих конкрементів. Перш за все необхідно знати фазовий склад депозитів, розміри і переважну форму кристалів, структурні та концентраційні особливості утвореного біомінералу.

За даними ТЕМ (рис. 3), кристали патологічних депозитів простати, мають переважно неправильно глобулярну (округлу) форму з середніми розмірами у декілька десятків нанометрів. Утворення більших розмірів (70-80 нм і більше), як видно із ТЕМ зображень, є скупченнями, чи агломератами менших кристалітів. Характерною ознакою є деяка еквірозмірність та подібність морфології кристалічних частинок. Їх малі розміри вказують на досить високе співвідношення поверхня/об'єм, що є свідченням великої площі взаємодії з органічною компонентою чи біологічними рідинами.

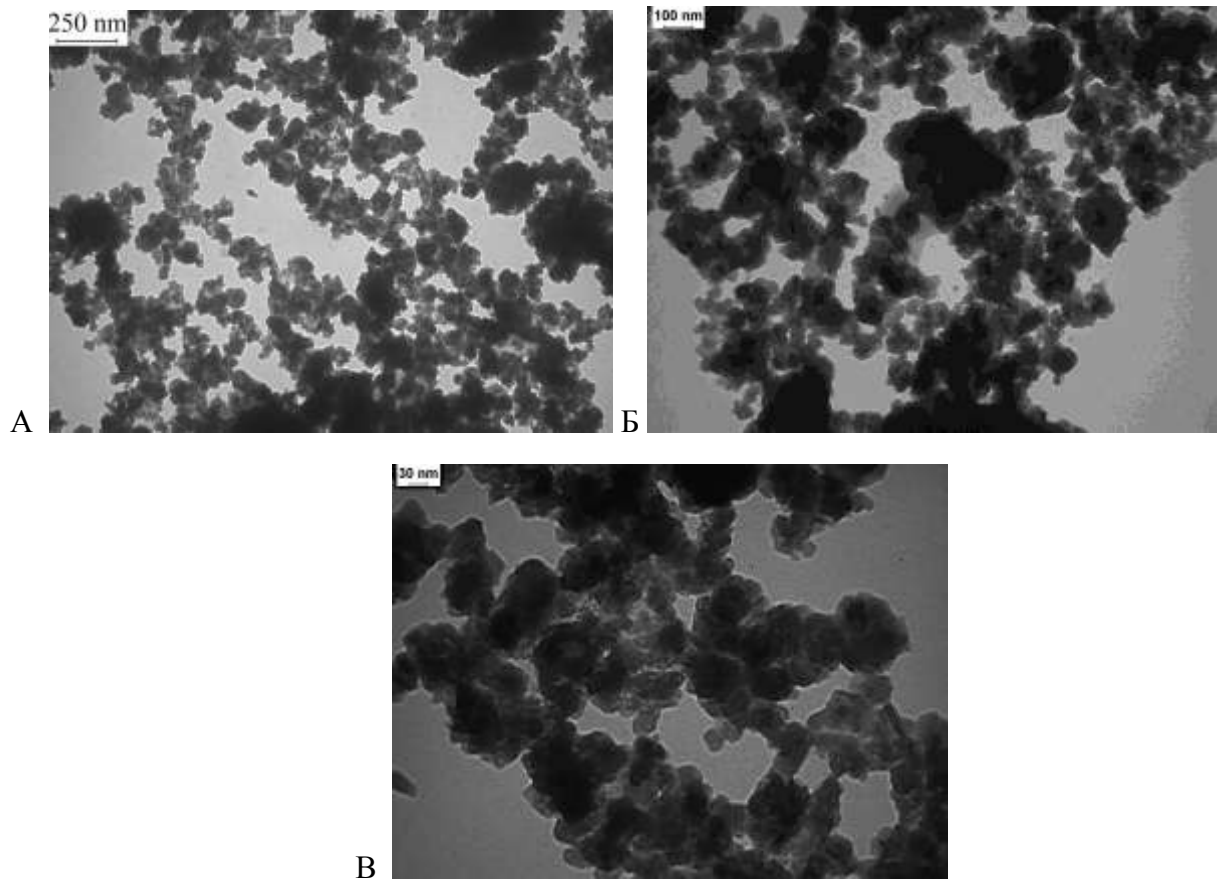


Рис. 3. Електронномікроскопічне зображення кристалічних частинок простатоліту. Збільшення: А –  $\times 13500$ ; Б –  $\times 20250$ ; В –  $\times 40500$ .

Той факт, що кристалічні частинки не мають вираженої анізотропії форми, чи специфічних текстурних та орієнтаційних ознак вказує на те, що вони були скоріше утворені прямим осадженням із рідкої фази (пересичених біологічних розчинів), ніж зароджувались та визрівали на біологічних тканинах за механізмом матрично-спрямованого росту [6].

Отримані картини електронної дифракції (рис. 4) вказують на апатитну природу нанокристалів простатолітів. Не суцільний (точковий) вид дифракційних кілець зумовлений тим, що дифракційна картина утворюється обмеженою кількістю окремих монокристалічних частинок апатиту хаотичної орієнтації, які потрапили в зону опромінення первинним електронним пучком.

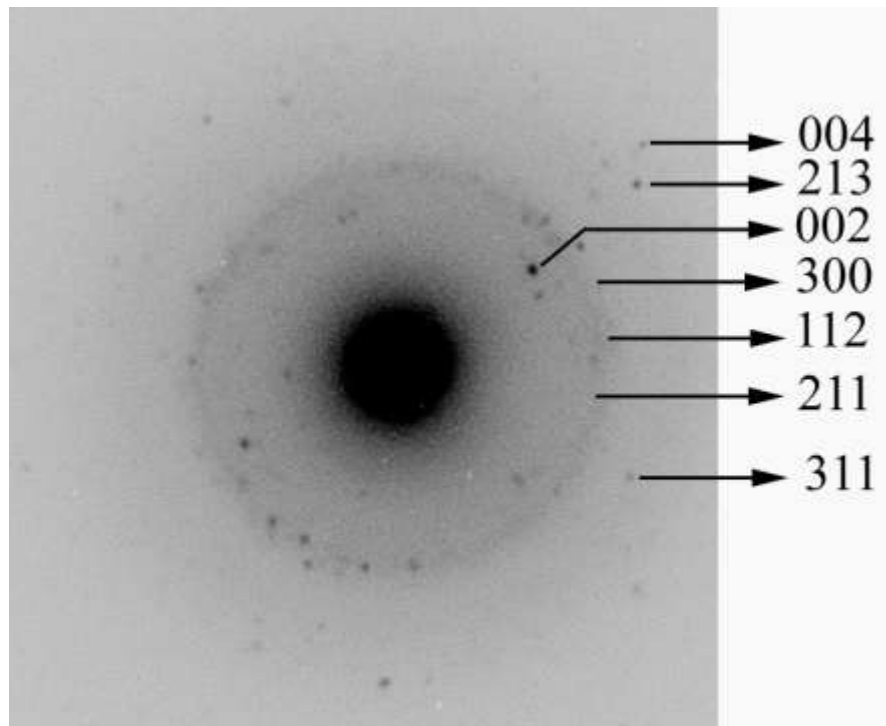


Рис. 4. Типова картина електронної дифракції на кристалах кальцифікату простати. Справа вказані кристалографічні індекси  $hkl$  апатиту.

Дані інфрачервоної спектроскопії (рис. 5) однозначно підтверджують, що досліджені зразки мінералітів простати відносяться до апатитів. Широкі смуги поглинання при  $1000-1100\text{ см}^{-1}$  та  $480-600\text{ см}^{-1}$  викликані коливаннями фосфатних груп апатиту  $\text{PO}_4$ , а смуги при  $3780\text{ см}^{-1}$ ,  $3435\text{ см}^{-1}$  та  $1630\text{ см}^{-1}$  можуть бути віднесені до гідроксильних груп і води, присутніх у структурі мінералу та його оточенні [6]. Приймаючи до уваги наявність смуг поглинання при  $878\text{ см}^{-1}$ ,  $1419\text{ см}^{-1}$  та  $1448\text{ см}^{-1}$ , можна стверджувати про присутність у структурі апатиту карбонатних заміщень фосфатної групи ( $\text{CO}_3^{2-} \rightarrow \text{PO}_4^{3-}$ ) та заміщень карбонат-іоном гідроксильної групи ( $\text{CO}_3^{2-} \rightarrow \text{OH}^-$ ) [3,4].

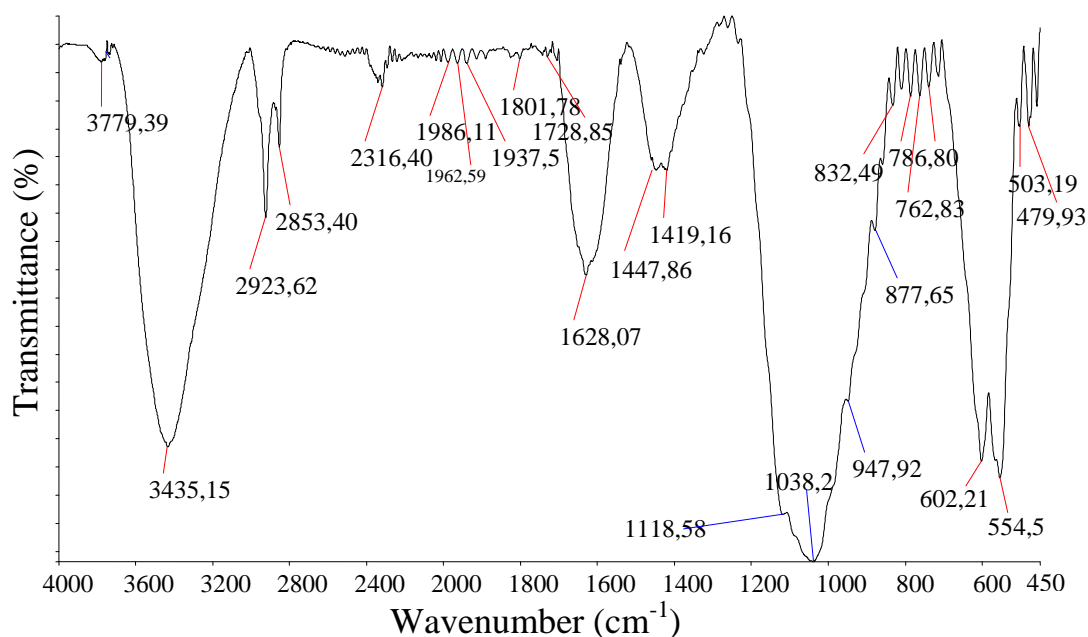


Рис. 5. Типовий інфрачервоний спектр кальцифікату простати.

Таким чином, апатит патологічних депозитів простати можна віднести до карбонатних апатитів (переважно В-типу, де іони  $\text{CO}_3^{2-}$  заміщують групи  $\text{PO}_4^{3-}$ ), що вказує на його кристалохімічну спорідненість з біоapatитом кісткової тканини [3].

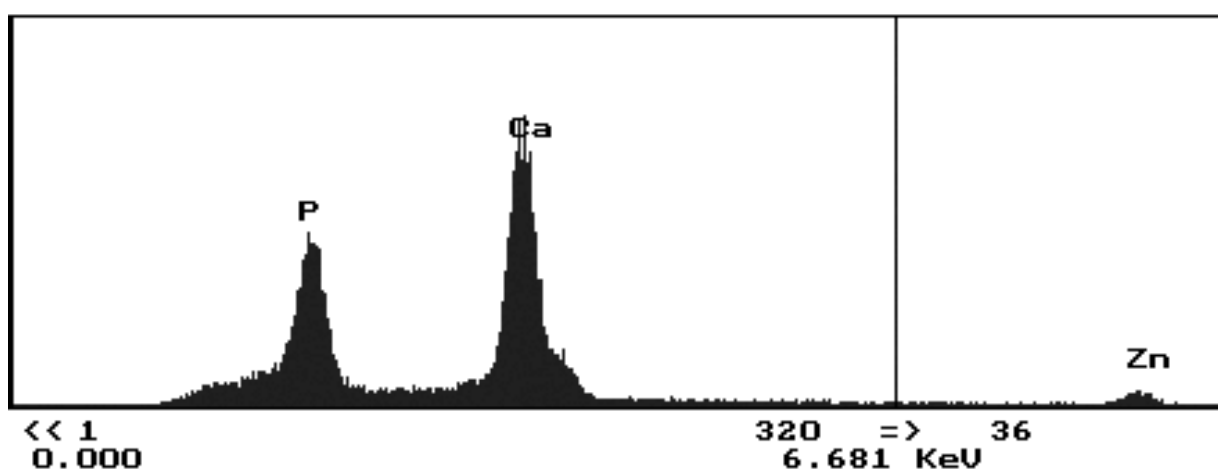


Рис. 6. Типовий EDX спектр кальцифікату простати.

Спектри EDX (рис. 6) окрім піків кальцію та фосфору у характерних для апатиту співвідношеннях інтенсивності містять досить виражений пік цинку. Приналежність цинку до кристалічної решітки апатиту (катионне заміщення), або ж знаходження його у неапатитній складовій депозиту залишається невизначеним питанням і потребує детального вивчення.

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

У переважній більшості наукових робіт, присвячених процесам патологічної біомінералізації у ПЗ, вказується, що простатоліти утворюються шляхом дистрофічної кальцифікації крохмальних тілець, переважно сформованих у просвіті залоз з амілоїдних білків [1, 8]. Частина авторів допускають формування простатолітів за допомогою двох пов'язаних механізмів, головна суть в обох випадках полягає в обструкції і застої простатичної рідини [4]. Перший механізм – це дистрофічна кальцифікація крохмальних тілець, другий – проста преципітація секрету простати. Приєднання запальної реакції в умовах застою секрету ініціює і посилює процеси біомінералізації [4].

Ремоделювання тканини ПЗ під впливом вікових змін характеризується гіперплазією фіброзно-м'язового компонента, що призводить до стискування залоз і їх протоків, утруднення дренажу секрету з простати, формування явищ застою. Ретенція секрету залоз або рефлюкс сечі у тканину ПЗ при утрудненні сечовиділення, спричинює розвиток запалення. На гістологічних препаратах помітно, що запальний інфільтрат, як правило, локалізується навколо залоз (рис.2 А). У запальному інфільтраті переважають лімфоцити, гістіоцити, присутні нейтрофіли. На фоні вогнищевої змішаноклітинної запальної інфільтрації та застійних явищ часто відмічається «загущення» секрету (рис.2 В), формування крохмальних тілець – *congo amylosea* (у  $64,72 \pm 1,13\%$  випадків). При забарвленні гістологічних зрізів ПЗ з *congo amylosea* конго червоним підтверджується амілоїдна природа СА, що було встановлено рядом досліджень [1, 10]. Простатоліти були виявлені в  $27,6 \pm 3,48\%$  гістологічних



препаратів. Незважаючи на часте поєднання досліджуваних ознак у пацієнтів з простатолітазом, достовірної кореляції між наявністю камінців і СА у ПЗ не було виявлено. Сильний кореляційний зв'язок виявлявся між запаленням, застоєм та утворенням конкрементів, що вказує на важливу етіопатогенетичну роль цих факторів для простатолітазу.

За даними електронної дифракції (ED), інфрачервоної спектроскопії (IRS) та скануючої електронної мікроскопії з рентгенівським мікроаналізом (REMMA/EDX) було встановлено, що мінеральну основу конкрементів простати складає карбонатний біоапатит з високою вірогідністю незначних включень інших хімічних елементів. Результати TEM показують морфологічну однотипність кристалічних частинок простатолітів та досить малий їх розмір (десятки нанометрів), що є свідченням переважного їх утворення прямим осадженням із рідкої фази (пересичених біологічних розчинів), ніж зароджування та визрівання на поверхні біологічних тканин (у даному випадку – СА). Враховуючи наявність карбонатних заміщень за даними IRS, цілком ймовірно, що патологічні кальцифікати простати не є фазово „чистим” апатитом кальцію, а відносяться до апатитів, які мають ізовалентні та гетеровалентні заміщення в катіонній та аніонній підрешітках. Однак, значна концентрація цинку в матеріалі конкрементів не дозволяє цілком віднести його до кристалічної решітки апатиту (катіонне заміщення), а скоріше свідчить про переважне знаходження у неапатитній складовій депозиту. Загалом присутність цинку легко пояснюється його есенціальністю, тропністю до ПЗ, присутністю в ролі кофермента в багатьох ензимах.

## РОЗДІЛ 5

### ВИСНОВКИ

1. При доброякісній гіперплазії з явищами простатолітіазу в тканині залози спостерігаються явища запалення, застою, кістозних змін залоз.
2. Вплив віку, наявності запальних процесів та застою секрету на процеси біомінералізації є незначним
3. Сильний кореляційний зв'язок між запаленням, застоєм та утворенням конкрементів вказує на важливу етіопатогенетичну роль цих факторів для простатолітіазу.
4. Переважним механізмом утворення конкрементів є преципітація прямим осадженням із секрету ПЗ, а не дистрофічна кальцифікація крохмальних тілець. Мінеральну основу конкрементів ПЗ складає карбонатний біоapatит з незначним включенням інших хімічних елементів.
5. Стабільність форми і мінерального складу простатолітів у всіх досліджених зразках свідчить про подібність механізмів утворення конкрементів та регульованість процесу біомінералізації у ПЗ.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

В роботі встановлено, що в морфогенезі біомінералізації при ДГПЗ провідна роль належить запаленню тканини простати та застою секрету. Вплив віку на процеси біомінералізації є незначним та статистично недостовірним. Також встановлені механізми формування конкрементів ПЗ, їх мінеральний склад. Ці дані можуть бути використані в практичній роботі для вдосконалення роботи лікарів – патологоанатомів, а також в практичній урології для попередження та прогнозування захворювань пацієнтів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

1. Арнольди Э. К. Хронический простатит / Э. К. Арнольди — Ростов-на-Дону, 1999.—317 с.
2. Артеменко О.В. Клініко-діагностичні й лікувальні аспекти каменів простати / О.В. Артеменко, В. В. Сікора // Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини : наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів : Суми, 21–22 квіт. 2011 р. : матеріали конф. / відп. ред. В. Е. Маркевич, Л. Н. Приступа. – С. : Сумськ. держ. ун-т, 2011. – С. 176-7.
3. Голованова О. А. Патогенное минералообразование в организме человека / О. А. Голованова // Известия Томского политехнического университета. – 2003 – т.315 - №3 - С. 51-56.
4. Горпинченко И. И. О камнеобразовании в предстательной железе при хроническом простатите / Горпинченко И. И., Проценко К.В., Педченко О.Я. // Врачебное дело.— 1992.— № 11.— С. 88—89.
5. Державна служба статистики України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
6. Закорко, І.-М.С. Літогенез у передміхуровій залозі / І.-М.С. Закорко, А.М. Піддубний, Р.А. Москаленко // Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів. Actual problems of fundamental and clinical medicine : матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, Суми, 20-22 квітня 2011 року / Відп. за вип. Л.Н. Приступа. — Суми : СумДУ, 2011. — Ч.1. — С. 44-45.
7. Камни простаты, современные лечебно-диагностические подходы / З.В.

- Стецишин, Д.В. Щукин, Д.В. Мегера, Г.И.Середа // В кн: Здоровье мужчины. – Харьков, 2004. – С.269-274.
8. Опыт лечения простатолитиаза / А.Л. Малков, В.В. Савич, И.И. Титяев и др // Андрология и генитальная хирургия. – 2006. - №2. – С.35-6.
  9. Переверзев А.С. Заболевания предстательной железы / Алексей Сергеевич Переверзев. – Харьков: С.А.М., 2005. – 260 с.
  10. Простатолитиаз – этиологические факторы / В.Я. Симонов, В.Н. Дяченко, В.В. Россихин [и др] // [http://www.rusnauka.com/25\\_DN\\_2008/Medecine/29067.doc.htm](http://www.rusnauka.com/25_DN_2008/Medecine/29067.doc.htm).
  11. Куликов С.В. Предстательная железа. Морфология и онкоморфология / Куликов С.В., Шубин Л.Б., Шорманов И.С. Учебно- методическое пособие. Ярославль: Аверс Плюс, 2010. - с. 52.
  12. Судариков И.В. Особенности диагностики хронического простатита, осложненного камнями предстательной железы / И.В. Судариков, К.В. Прощаков, А.В. Федоренко // Материалы пленума всероссийского общества урологов - Пермь: ПГМУ, 1994. - 159-160.
  13. Шищук В.Д. Особливості захворюваності населення Сумської області / В.Д. Шищук, В.А. Сміянов // Український медичний часопис. – 2013. – № 6 (98) – С. 104-106.
  14. A crystallographic of prostatic calculi / C.T. Ramirez, J.A. Ruiz, A.Z. Gomez [et al] // J. Urol. – 1980. – Vol. 124. – P.840-3.
  15. Calcification of multi-potent, prostate tumor endothelium / A.C. Dudley, Z.A. Khan, S-C. Shih, S-Y. Kang, B.M.M. Zwaans [et al] // Cancer Cell. – 2008. – Vol.14, No. 3. – P. 201-11.
  16. Calcifications in prostate and ejaculatory system: a study on 298 consecutive whole mount sections of prostate from radical prostatectomy or

- cystoprostatectomy specimens / J. Hee Suh, J. M. Gardner, K. H. Kee // *J. Ann Diag Path.* – 2008. – Vol. 12, 3. – P. 165-170.
17. Cross P.A., Bartley C.J., McClure J. Amyloid in prostatic corpora amylacea / *J. Clin. Pathol.* – 1992; 45:894-897.
18. Chung L.W. Prostate carcinoma bone-stroma interaction and its biologic and therapeutic implications / L.W. Chung // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97. – P. 772-78.
19. De Marzo A.M. Inflammation in prostate carcinogenesis / De Marzo A.M, Platz E.A, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H et al // *Nat Rev Cancer.* – 2007. – 7:256-269.
20. Dyer R.B. Abnormal calcifications in the urinary tract / R.B.Dyer, M.Y.M.Chen, R.J.Zagoria // *Radiographics.* – 1998. – Vol.18., No. 6. – P.1405-1424.
21. Ectopic opening of cystic dilatation of the ejaculatory duct into enlarged prostatic utricle: a case report / J. Lin, J. Wang, M. Le [et al] // *J. of Andrology.* – 2011. – Vol. 45. – P. 234-41.
22. Edlund M. Modulation of prostate cancer growth in bone microenviroments / M.Edlund, S.Y. Sung, L.W. Chung // *J Cell Biochem.* – 2004. – Vol. 91. – P. 686-705.
23. Elliott J.C., Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates, Elsevier, Amsterdam 1994.
24. Gao B. A polymorphism of matrix Gla protein gene is associated with kidney stones / B.Gao, T.Yasui, Y.Ito [et al] // *J. Urol.* -2007. –Vol. 177, No.6. – P.2361-5.
25. Giachelli C.M. Ectopic calcification: gathering hard facts about soft tissue mineralization / C.M. Giachelli // *Am J Pathol.* – 1999. – Vol. 154, No. 3. – P.671-5.
26. Johnson R.S. Vascular calcification: pathobiological mechanism and clinical implications/ R.S. Johnson, J.A. Leopold, J. Loscalso // *Circ Res.* – 2006. – Vol.

99. – P. 1044-59.
27. Klimas R. Prostatic calculi: a review / Klimas R., Bennet B., Gardner W.A. // *Prostate*. – 1985; 7(1):91-6.
28. MacKenzie D.W. Tuberculosis and calcification of prostate / MacKenzie D.W., M.I. Seng // *Canadian medical association journal*. – Toronto, 1920 – p. 912-914.
29. Markovic M., Fowler B. O and Tung M. S. Preparation and comprehensive characterization of a calcium hydroxyapatite reference material. (2004). *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.* 109, 553.
30. Matrix gla protein inhibits ectopic calcification by a direct interaction with hydroxyapatite crystals / J. O'Young, Y. Liao, Y. Xiao [et al] // *J Am Chem Soc*. – 2011. – Vol. 133. – P. 18406-12.
31. Moe S.M. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease / S.M.Moe, N.X.Chen // *Cirk.Res.* – 2004. – Vol.95. – P.560-67.
32. Moskalenko R.A. Ectopic mineral formation in the prostate gland / Moskalenko R.A., Romaniuk A.M., Zakorko I-M.S., Piddubny A.M // *Морфология*. – 2011.- T.V, №4. - С. 5-9.
33. Multilineage potential of cell from the arterial wall / Y. Tintut, Z.Alfonso, T.Saini [et al] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2505-10.
34. Polymorphisms of the human matrix Gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction / S-M.Herrmann, C. Whtling, E. Brand [et al] // *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. – 2000. – Vol. 20. – P. 2386-93.
35. Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification / L.J. Schurgers, H.M. Spronk, J.N. Skepper [et al] // *J Thromb Haemost*. – 2007. – Vol. 5, No. 12. –P. 2503-11.
36. Prostate cancer cells modulate osteoblast mineralisation and osteoclast

- differentiation through Id-1 / H.F. Yuen, Y.T. Chiu, K.K. Chan [et al] // *Br J Cancer*. – 2010. – Vol. 102, No. 2. – P. 332-41.
37. Prostatic calculi influence the antimicrobial efficacy in men with chronic bacterial prostatitis / W-P.Zhao., Y-T.Li., J.Chen [et al] // *Asian Journal of Andrology*. – 2012. – Vol.14. – P. 715-19.
38. Proudfoot D. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein / D. Proudfoot, C.M. Shanahan // *Nephrology (Carlton)*. – 2006. – Vol.11, No. 5. – P.455-61.
39. Sang-Wohn J. Dystrophic calcification and stone formation on the entire bladder neck after potassium-titanyl phosphate laser vaporization for the prostate: a case report / J.Sang-Wohn, Y-K. Park, S-G. Chang // *J. Korean Med Sci*. – 2009. – Vol.24. – P.741-3.
40. Sridhar F.K., Mukha R.P., Kumar S., Kekre N.S. Lower urinary tract symptoms and prostatic calculi: a rare presentation of alkaptonuria. *Indian J Urol*. 2012; 28:219-21.
41. Stone formation in prostatic urethra after potassium-titanyl-phosphate laser ablation of the prostate for benign prostatic hyperplasia / A.I. Tasci, V. Tugcu, B. Ozbay [et al] // *J Endourol*. - 2009. – Vol.23 (11). – P. 1879-81.
42. T-138C polymorphism of matrix Gla protein promoter alters its expression but is not directly associated with atherosclerotic vascular calcification / [N. Kobayashi, R. Kitazawa, S. Maeda [et al] // *Kobe J. Med. Sci*. – 2004. – Vol. 50, No. 3 – P. 1-
43. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify / K.E. Watson, K. Bostrom, R. Ravindranath [et al] // *J Clin Invest*. – 1994. – Vol. 93. – P. 2106-13.



44. World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. / Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (Eds.). – Lyon. – IARC Press, 2004 – 359 p.
45. Yanamandra K., Alexeyev O., Zamotin V., Srivastava V et al. Amyloid formation by the pro-inflammatory S100A8/A9 proteins in the ageing prostate (2009). Plos One 4(5):e5562.
46. Zhao W-P., Li Y-T., Chen J. et al. Prostatic calculi influence the antimicrobial efficacy in men with chronic bacterial prostatitis. (2012). Asian Journal of Andrology. — Vol.14. – P. 715-19.