

Lul'ko S. V., Savytskyi I. V., Ostapets M. O. Study of immune status dynamics in rats with induced benign prostatic hyperplasia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024;58: 256-265. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2024.58.019>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/69192>
<https://zenodo.org/records/18730177>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 05.01.2024 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical culture sciences (Field of medical and health sciences); Health Sciences (Field of medical and health sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 05.01.2024 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2024;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 08.04.2024. Revised: 16.04.2024. Accepted: 29.04.2024. Published: 30.04.2024.

UDK 615.65-002-007.61:615.322:615.454.2:615.032.35

STUDY OF IMMUNE STATUS DYNAMICS IN RATS WITH INDUCED BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

S. V. Lul'ko¹, I. V. Savytskyi¹, M. O. Ostapets²

¹Private Higher Educational Institution “International Academy of Ecology and Medicine”, Kyiv

²Private Higher Educational Institution “Kyiv Medical University”, Kyiv

Abstract

The article presents the results of a study on pro- and anti-inflammatory cytokines in rats with experimentally induced benign prostatic hyperplasia. It was found that the levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-8, and interleukin-6 – pro-inflammatory cytokines – increased sharply, while the levels of anti-inflammatory cytokines, on the contrary, decreased. In addition, there was a significant increase in tissue growth factor- β , which may indicate progressive fibrotic proliferation in the prostate gland. The obtained data on the dynamics of plasma and prostatic levels of cytokines interleukin-8 and interleukin-10 suggest that despite changes in their concentrations, the most pronounced imbalance occurs at the organ level (in prostate homogenate). This is characterized by excessive secretion of the pro-inflammatory cytokine interleukin-8 against the background of a relative deficiency of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which supports the hypothesis about the important role of cytokine imbalance in the activation and persistence of chronic aseptic inflammation in the prostate.

Keywords: benign prostatic hyperplasia; cytokines; pathogenesis.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ІМУННОГО СТАТУСУ В ЩУРІВ ЗІ
ЗМОДЕЛЬОВАНОЮ ДОБРОЯКІСНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ
ЗАЛОЗИ**

С. В. Люлько¹, І. В. Савицький¹, М. О. Остапець²

¹ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», м. Київ

²ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ

В статті представлені результати дослідження про- та протизапальних цитокінів у щурів зі змодельованою доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Встановлено, що рівні фактору некрозу пухлин α , інтерлейкін-8 та інтерлейкін-6 (прозапальні цитокіни) різко підвищувався, а рівень протизапальних, навпаки, знижувався. Крім цього, відзначалося різке підвищення тканинного фактору росту- β , що може вказувати на прогресуюче фіброзне розростання в передміхуровій залозі. Одержані дані щодо динаміки плазмових та простатичних рівнів цитокінів інтерлейкіну-8 та інтерлейкіну-10 дозволяють зробити висновок, що незважаючи на зміни рівня зазначених цитокінів, найбільш виражений їх дисбаланс спостерігається на органному рівні (в гомогенаті простати) та характеризується надмірною секрецією прозапального інтерлейкіну-8 на тлі відносного дефіциту протизапального інтерлейкіну-10, що підтверджує думку про важливу роль цитокінового дисбалансу в активації та персистенції хронічного асептичного запалення у передміхуровій залозі.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози; цитокіни; патогенез.

Вступ. Різке зростання реєстрації захворювань передміхурової залози (ПЗ) є реаліями сучасної медичної галузі, особливо у віковій категорії чоловіків після 50 років. Хронічний простатит (ХП) та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) вважаються найбільш поширеними захворюваннями у чоловіків зазначеного вище та більш старшого віку. Останні дослідження у пацієнтів з ДГПЗ свідчать про наявність ознак запалення в більше ніж 40 % випадків. Аналіз бактеріальної колонізації

в тканинах ПЗ, при початкових стадіях ДГПЗ також має високу кореляцію із хронічним запаленням. [1, 2, 3].

Результати останніх досліджень вітчизняних та іноземних авторів дозволяють стверджувати, що розвиток хронічного запального процесу у ПЗ обумовлений порушенням специфічної та неспецифічної імунної відповіді. Підтвердженням ролі імунної системи в патогенезі ДГПЗ є виявлення в тканинах ПЗ імуноглобулінів (IgA та IgM), фібриногену, компонентів комплементу, Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів та тканинних макрофагів. Крім цього відомо про підвищення рівня інтерферону, інтрелейкінів-2, 6, 8 та інших цитокінів у секреті простати. Тому подальше поглиблене вивчення змін цитокінового пулу при зазначеному патологічному процесі є виправданим [4, 5].

Тому **метою нашого дослідження** було вивчення пулу про- та протизапальних цитокінів у щурів за умов змодельованої ДГПЗ.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводили на 30 білих статевозрілих щурах-самцях, які були розподілені на 2 групи: 1 група (n=6) – інтактні тварини (щури, які перебували на стандартному водному раціоні та харчуванні); 2 група (n=24) – щури із експериментальною ДГПЗ.

З метою детального дослідження патогенетичних ланок ДГПЗ було обрано модель сульпірид-індукованої гіперплазії ПЗ. Дослідження проведені білих нелінійних самцях щурів віком 9–11 міс. та середньою масою тіла 320–360 г. Модель сульпірид-індукованої гіперплазії ПЗ відтворювали внутрішньочеревним введенням 5 % розчину сульпіриду дозою 40 мг/кг щоденно впродовж 31 доби. На 32 добу розпочиналося введення препаратів у лікувальному режимі. Виведення тварин усіх груп з експерименту було проведено на 52 добу шляхом швидкої декапітації [6].

Дослідження цитокінового профілю проводили за співвідношенням про- та протизапальних цитокінів як у сироватці крові, так і у гомогенаті ПЗ [7].

Фактор некрозу пухлини (TNF- α), тканинний фактор росту 1 β (ТФР-1 β), рівень ІЛ-2, -6, -8, -4, -10 характеризували за набором «MyBioSource» ELISA Kits (США). Вивчення рівнів цитокінів проводили згідно з інструкціям до кожного із наборів реагентів [7].

Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.), Закону

України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [6].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Згідно одержаним результатам рівень ІЛ-6 в периферичній крові щурів із змодельованим ДГПЗ вірогідно підвищувався порівняно із інтактними тваринами: в першу добу – в 1,3 раза ($p < 0,05$); на 7-му добу – в 2,1 раза ($p < 0,05$); на 14-ту добу – в 2,5 раза ($p < 0,05$); на 21-шу добу – в 2,8 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Дослідження цитокінового статусу периферичної крові та гомогенату передміхурової залози щурів із змодельованою ДГПЗ в динаміці ($X \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини (n=10)	ДГПЗ (n=10)			
		1-а доба	7-а доба	14-а доба	21-а доба
<i>Периферична кров, пг/мл</i>					
ІЛ-6	6,85±0,37	8,9±0,6	14,2±1,1*	16,8±1,4**/**	19,3±1,3**/**
ІЛ-8	15,3±1,2	24,3±1,6*	36,5±6,0*	41,2±5,6**/**	46,2±6,2**/**
TNF- α	5,4±0,48	16,4±0,55*	17,5±0,61*	18,0±0,63*	19,4±0,67*
<i>Гомогенат передміхурової залози, пг/мл тканини</i>					
ІЛ-6	6,34±0,48	8,1±0,5	12,7±0,8*	14,2±1,2*	17,3±1,5*
ІЛ-8	11,8±1,4	16,5±1,6*	25,3±2,4*	31,9±3,8**/**	36,7±5,6**/**
TNF- α	5,1±0,35	15,2±0,48*	16,1±0,53	17,9±0,72	18,4±0,75*

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ порівняно із групою інтактних тварин;
2. ** – $p < 0,05$ відносно показників, отриманих на 1-шу добу експерименту;
3. n – кількість тварин у групі.

У гомогенаті тканин ДГПЗ відмічалася аналогічна тенденція до підвищення цього цитокіну. Зокрема, в першу добу рівень ІЛ-6 підвищувався в 1,3 раза ($p < 0,05$); на 7-му добу – в 2,0 раза ($p < 0,05$); на 14-ту добу – в 2,2 раза ($p < 0,05$); на 21-шу добу – в 2,7 раза ($p < 0,05$) порівняно із показниками групи інтактної патології.

Відомо, що основними продуцентами ІЛ-6 є моноцити та макрофаги під час гострого запалення, а також Т-клітини – при хронізації процесу. Підвищення зазначеного цитокіну зазвичай відмічається на системному рівні, однак в разі дії пошкоджуючого фактору (у випадку моделювання ДГПЗ у щурів) – після секреції ІЛ-6 активованими моноцитами або макрофагами він може діяти локально, в тому числі аутокринно (або системно) на інші клітини організму.

У тварин із модельованим ДГПЗ рівень прозапального цитокіну ІЛ-8 в периферичній крові вірогідно підвищувався в першу добу експерименту в 1,6 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою інтактних тварин; на 7-му добу – в 2,4 раза ($p < 0,05$); на 14-ту добу – в 2,7 раза ($p < 0,05$); на 21-шу добу – 3,1 раза ($p < 0,05$). Крім цього рівень ІЛ-8 був вірогідно вищим на 7-му та 21-шу добу дослідження порівняно із рівнем на 1-шу добу. На нашу думку, це відображало гіперергічний характер системного хронічного асептичного цитокінового запалення. У гомогенаті ПЗ встановлено аналогічну тенденцію до підвищення рівня ІЛ-8: зокрема, в першу добу експерименту його рівень вірогідно підвищувався в 1,4 раза ($p < 0,05$); на 7-му добу – в 2,1 раза ($p < 0,05$); на 14-ту добу – в 2,7 раза ($p < 0,05$); на 21-шу добу – в 3,1 раза ($p < 0,05$) порівняно із тваринами інтактної групи.

Одержані дані свідчать про дисфункціональний (патологічний) характер хронічного системного запалення та характеризуються активацією прозапальних цитокінів [5, 8]. Одночасно із вираженим системним порушенням цитокінового обміну у щурів з експериментальним ДГПЗ виявлялися ознаки більш тяжких порушень органного цитокінового балансу: середній рівень ІЛ-8 в гомогенаті ПЗ тварин на 21-шу добу зріс майже на 300 % порівняно із інтактними щурами. Це свідчить про розвиток в тканині ПЗ вираженої локальної запальної реакції з дефіцитом протизапальних цитокінів, що може бути однією із причин тривалої персистенції запального процесу в органі.

Дослідження TNF- α вказувало на активацію макрофагальних факторів у щурів з експериментальною ДГПЗ, що характеризувалося підвищенням рівня цього цитокіну в периферичній крові в першу добу в 3,0 раза ($p < 0,05$), а на 21-шу добу – в 3,6 раза ($p < 0,05$) порівняно із інтактними щурами. У гомогенаті ПЗ рівень TNF- α також

вірогідно підвищувався: в першу добу – в 2,9 раза ($p<0,05$); на 7-му добу – в 3,1 раза ($p<0,05$); на 14-ту добу – в 3,5 раза ($p<0,05$); на 21-шу добу – в 3,6 раза ($p<0,05$) порівняно із показниками інтактної групи тварин.

Значне підвищення рівня TNF- α з вказувало на наявність хронічного запального процесу ПЗ та корелювало із прогресуванням патологічного процесу в ПЗ, що пов'язано, насамперед із зниженням резервних можливостей імунної системи та ступенем її пригнічення. Крім цього не виключена роль TNF- α в розладах мікроциркуляції ПЗ та підвищення індексу резистентності артерій ПЗ [9].

Дослідження ролі протизапальних цитокінів у патогенезі експериментальної ДГПЗ проводили за наступними показниками: ТФР-1 β , ІЛ-4 та ІЛ-10 у периферичній крові та гомогенаті ПЗ (табл. 2)

Таблиця 2

Рівень протизапальних цитокінів периферичної крові та гомогенату передміхурової залози щурів із змодельованою ДГПЗ в динаміці ($X\pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини (n=10)	ДГПЗ (n=10)			
		1-а доба	7-а доба	14-а доба	21-а доба
<i>Периферична кров, пг/мл</i>					
ТФР-1 β	26,9 \pm 3,2	47,2 \pm 4,8*	56,3 \pm 5,1*	66,2 \pm 5,4*/**	77,4 \pm 7,5*/**
ІЛ-4	0,8 \pm 0,05	1,6 \pm 0,28*	1,9 \pm 0,31*	3,2 \pm 0,37*/**	4,2 \pm 0,40*/**
ІЛ-10	1,6 \pm 0,8	1,6 \pm 0,7	1,5 \pm 0,6	1,4 \pm 0,4	1,3 \pm 0,2
<i>Гомогенат передміхурової залози, пг/мл тканини</i>					
ТФР-1 β	33,7 \pm 2,48	98,1 \pm 4,5*	112,9 \pm 6,8*/**	134,7 \pm 7,7*/**	154,3 \pm 8,2*/**
ІЛ-4	0,9 \pm 0,06	2,0 \pm 0,25*	2,1 \pm 0,28*	3,6 \pm 0,35*/**	4,4 \pm 0,41*/**
ІЛ-10	1,8 \pm 0,3	1,6 \pm 0,2	1,5 \pm 0,3	1,2 \pm 0,4*	1,1 \pm 0,2*

Примітки:

1. * – $p<0,05$ порівняно із групою інтактних тварин;
2. ** – $p<0,05$ відносно показників, отриманих на 1-шу добу експерименту;
3. n – кількість тварин у групі.

ТФР-1 β є одним із найсильніших цитокінів-імуносупресорів, який бере участь в регуляції різних клітинних функцій, таких як ріст, адгезія, міграція, апоптоз, проліферація та диференціація. Крім цього, він регулює утворення рубцевої тканини на

місці хронічного запального процесу та може виступати предиктором фіброзування в ПЗ [5, 8]. Нами встановлено, вірогідне підвищення рівня ТФР-1 β у групі тварин із експериментальною ДГПЗ починаючи з першої доби відтворення патології порівняно із рівнем цього цитокіну в інтактній групі щурів. В периферичній крові в першу добу дослідження рівень ТФР-1 β підвищувався в 1,8 рази ($p < 0,05$); на 7-му добу – в 2,1 рази ($p < 0,05$); на 14-ту добу – в 2,5 рази ($p < 0,05$); на 21-шу добу – в 2,9 рази ($p < 0,05$) порівняно із тваринами інтактною групи. При цьому рівень цитокіну на 21-шу добу був вірогідно вищим в 1,6 рази аніж в першу добу ($p < 0,05$).

У гомогенаті ПЗ рівень ТФР-1 β був значно вищим, аніж в периферичній крові та мав аналогічну тенденцію до підвищення відносно групи інтактних тварин: в першу добу дослідження – в 2,9 рази ($p < 0,05$); на 7-му добу – в 3,4 рази ($p < 0,05$); на 14-ту добу – в 4,0 рази ($p < 0,05$); на 21-шу добу – в 4,6 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Основна функція ІЛ-4 полягає в регуляції проліферації та диференціації В-лімфоцитів. Крім цього він стимулює активність ІЛ-10. При дослідженні рівня ІЛ-4 ми спостерігали однонаправлене його підвищення як в периферичній крові, так і в гомогенаті тканини ПЗ протягом терміну моделювання ХП. В периферичній крові в першу добу експерименту рівень ІЛ-4 підвищувався в 2,0 рази ($p < 0,05$); на 7-му добу – в 2,4 рази ($p < 0,05$); на 14-ту добу – в 4,0 рази ($p < 0,05$); на 21-шу добу – в 5,3 разів ($p < 0,05$) порівняно із тваринами інтактною групи. В гомогенаті ПЗ тканин в першу добу рівень ІЛ-4 зріс в 2,2 рази ($p < 0,05$); на 7-му добу – в 2,3 рази ($p < 0,05$); на 14-ту добу – в 4,0 рази ($p < 0,05$); на 21-шу добу – в 4,9 рази ($p < 0,05$) порівняно із інтактними щурами.

ІЛ-10 вважається основним протизапальним цитокіном, для якого характерним є пригнічення процесів апоптозу в ПЗ [8]. При вивченні зазначеного цитокіну встановлено його недостовірне зниження на 21-шу добу експерименту в групі тварин із ХП як в периферичній крові, так і в гомогенаті тканини ПЗ. Рівень ІЛ-10 в периферичній крові на 21-шу добу складав $1,3 \pm 0,2$ пг/мл, а в групі інтактних щурів – $1,6 \pm 0,8$ пг/мл. В гомогенаті ПЗ концентрація цього цитокіну вірогідно знижувалася та складала $1,1 \pm 0,2$ пг/мл тканини порівняно із аналогічним показником в групі інтактних тварин ($1,8 \pm 0,3$ пг/мл тканини).

Характер розподілу вмісту про- та протизапальних цитокінів в гомогенаті тканини ПЗ практично співпадав із даними, отриманими при їх визначенні в циркулюючій крові. Однак середні значення цитокінів в гомогенаті ПЗ були вищими, аніж в периферичній крові. Високий рівень ІЛ-4 у тварин із експериментальним ХП

може вказувати на формування фіброзних змін в ПЗ. Найбільш виражені зміни в периферичній крові та гомогенаті ПЗ виявлені при визначенні вмісту ТФР-1 β . Особливо ці цифри були високими на 21-шу добу експерименту, що свідчить про початкові фіброзні зміни в тканині ПЗ.

При ХП рівень прозапальних цитокінів був максимальним, а протизапальних – навпаки, мінімальним. При активному протіканні запалення прозапальні цитокіни обмежують продукцію ІЛ-4 та ТФР- β , оскільки в «цитокіновій мережі» зміни рівня будь-якого цитокіну викликають зміну продукції, секреції та вмісту іншого [5, 8].

Тобто, можна стверджувати, що при ХП у щурів відмічаються системні (периферична кров) та місцеві (гомогенат ПЗ) зміни балансу про- та протизапальних цитокінів, що вказує на важливу роль цих біомаркерів в патогенезі хронічного патологічного процесу ПЗ.

Висновки. 1. При вивченні про- та протизапальних цитокінів встановлено, що рівні TNF- α , ІЛ-8 та ІЛ-6 (прозапальні цитокіни) різко підвищувався, а рівень протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10), навпаки, знижувався. Крім цього, відзначалося різке підвищення ТФР- β , що може вказувати на прогресуюче фіброзне розростання в ПЗ.

2. Одержані дані щодо динаміки плазмових та простатичних рівнів цитокінів ІЛ-8 та ІЛ-10 дозволяють зробити висновок, що незважаючи на зміни рівня зазначених цитокінів, найбільш виражений їх дисбаланс спостерігається на органному рівні (в гомогенаті ПЗ) та характеризується надмірною секрецією прозапального ІЛ-8 на тлі відносного дефіциту протизапального ІЛ-10, що підтверджує думку про важливу роль цитокінового дисбалансу в активації та персистенції хронічного асептичного запалення у ПЗ.

Література:

1. Lloyd G. L., Marks J. M., Ricke W. A. Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms: What Is the Role and Significance of Inflammation? *Current urology reports*. 2019. Vol. 20 (9). P. 54.

2. Phua T. J. The Etiology and Pathophysiology Genesis of Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: A New Perspective. *Medicines (Basel, Switzerland)*. 2021. Vol. 8(6). P. 30.

3. Madersbacher S., Sampson N., Culig Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology*. 2019. Vol. 65(5). P. 458–464.

4. Multidisciplinary approach to prostatitis / V. Magri, M. Boltri, T. Cai et al. *Archivio italiano di urologia, andrologia*. 2019. Vol. 90 (4). P. 227–248.

5. Prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis / B. Mallin, M. A. Røder, K. Brasso et al. *European radiology*. 2015. Vol. 29 (1). P. 287–298.

6. Резніков О. Г., Соловйов А. І., Стефанов О. В. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. *Вісник фармакології і фармації*. 2006. № 7. С. 47–61.

7. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь та ін.; під ред. Б. Д. Луцика. – 2-е вид. К.: Медицина, 2018. 288 с.

8. Chronic inflammation promotes proliferation in the prostatic stroma in rats with experimental autoimmune prostatitis: study for a novel method of inducing benign prostatic hyperplasia in a rat model / M. Zhang, C. Luo, K. Cui et al. *World journal of urology*. 2020. Vol. 38 (11). P. 2933–2943.

9. Tsunemori H., Sugimoto M. Effects of inflammatory prostatitis on the development and progression of benign prostatic hyperplasia: a literature review. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2021. Vol. 28 (11). P. 1086–1092.

References:

1. Lloyd G. L., Marks J. M., Ricke W. A. Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms: What Is the Role and Significance of Inflammation? *Current urology reports*. 2019. Vol. 20 (9). P. 54.

2. Phua T. J. The Etiology and Pathophysiology Genesis of Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: A New Perspective. *Medicines (Basel, Switzerland)*. 2021. Vol. 8(6). P. 30.

3. Madersbacher S., Sampson N., Culig Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology*. 2019. Vol. 65(5). P. 458–464.

4. Multidisciplinary approach to prostatitis / V. Magri, M. Boltri, T. Cai et al. *Archivio italiano di urologia, andrologia*. 2019. Vol. 90 (4). P. 227–248.

5. Prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis / B. Mallin, M. A. Røder, K. Brasso et al. *European radiology*. 2015. Vol. 29 (1). P. 287–298.

6. Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. No. 7. P. 47–61.

7. Clinical laboratory diagnostics: a study guide / B. D. Lutsik, L. E. Lapovets, G. B. Lebed, etc.; under the editorship B. D. Lutsyk. – 2nd edition. K.: Medicine, 2018. 288 p.

8. Chronic inflammation promotes proliferation in the prostatic stroma in rats with experimental autoimmune prostatitis: study for a novel method of inducing benign prostatic hyperplasia in a rat model / M. Zhang, C. Luo, K. Cui et al. *World journal of urology*. 2020. Vol. 38 (11). P. 2933–2943.

9. Tsunemori H., Sugimoto M. Effects of inflammatory prostatitis on the development and progression of benign prostatic hyperplasia: a literature review. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2021. Vol. 28 (11). P. 1086–1092.