



Особенности кровоснабжения тканей уретры у женщин с первичным уретральным болевым синдромом

© Антон С. Куяров¹, Елена Б. Киселева¹, Лев А. Матвеев²,
Варвара В. Дуденкова¹, Ольга С. Стрельцова¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет [Нижний Новгород, Россия]

² Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова
Российской академии наук [Нижний Новгород, Россия]

Аннотация

Введение. Первичный уретральным болевым синдром (ПУБС) — часть синдрома хронической первичной тазовой боли с преимущественной локализацией боли в области уретры. Патогенез ПУБС изучен недостаточно, единых рекомендаций по профилактике и лечению данного состояния нет. Известно, что одним из основных факторов возникновения хронической боли является нарушение регионарного кровотока.

Цель исследования. Выявить особенности кровоснабжения тканей уретры, а также оценить изменения в соединительной ткани уретры у больных с ПУБС.

Материалы и методы. В исследование включены 98 пациенток: 78 — с первичным уретральным болевым синдромом (гр. «ПУБС»), не имеющих клинических проявлений воспаления, 20 — с камнями верхних мочевых путей без явлений пиелонефрита, у которых уретра принята за норму (гр. «Н»). Гемодинамика тканей уретры изучена с использованием трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Изменения в кровоснабжении органов часто приводят к нарушению структуры тканей, поэтому в исследование включены *in vivo* кросс-поляризационная оптическая когерентная томография (КП ОКТ) и *ex vivo* нелинейная конфокальная микроскопия.

Результаты. В группе «ПУБС» методом ЛДФ выявлено нарушение нейрогенной регуляции тонуса сосудистой стенки микроциркуляторного русла тканей уретры с преобладанием пассивных компонентов регуляции. Анализ ЛДФ параметров методом главных компонент позволил установить разделение данных на несколько кластеров, что указывает на различный патогенез нарушений микроциркуляции тканей уретры. Методом ТВУЗИ в группе «ПУБС» выявлено повышение сопротивления току крови в кровеносных сосудах уретры и парауретрального сплетения, застой крови в венах малого таза у 19% пациенток. Нарушение кровотока уретры приводит к структурным изменениям тканей: методом нелинейной микроскопии установлено, что при ПУБС в соединительной ткани уретры коллагеновых волокон относительно эластических количественно больше, они более однородные по толщине и имеют сонаправленное расположение. Эти данные коррелируют с результатами прижизненного КП ОКТ исследования, в ходе которого выявлен фиброз подэпителиальных соединительнотканых структур.

Заключение. ТВУЗИ и ЛДФ позволили прижизненно выявить наличие микроциркуляторных и, как следствие, структурных изменений в тканях уретры и тем самым дополнить представление об основных звеньях патогенеза ПУБС.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль; первичный уретральным болевым синдром (ПУБС); лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ); кровоснабжение уретры; кросс-поляризационная оптическая когерентная томография (КП ОКТ)

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Гранта РНФ №19-75-10084. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Протокол № 6 от 28.04.2020 года; Протокол № 12 от 05.08.2022 года). **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** А.С. Куяров, Е.Б. Киселева — концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, написание статьи; Л.А. Матвеев, В.В. Дуденкова — анализ данных, статистическая обработка данных; О.С. Стрельцова — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Антон Сергеевич Куяров; kuyarov.anton@mail.ru

Поступила в редакцию: 04.05.2023. **Принята к публикации:** 08.08.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Куяров А.С., Киселева Е.Б., Матвеев Л.А., Молви М.А., Дуденкова В.В., Стрельцова О.С. Особенности кровоснабжения и структуры тканей уретры у женщин с первичным уретральным болевым синдромом. *Вестник урологии*. 2023;11(3):54-67. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-54-67.

Features of blood supply of urethral tissues in women with primary urethral pain syndrome

© Anton S. Kuyarov¹, Elena B. Kiseleva¹, Lev A. Matveyev², Varvara V. Dudenkova¹, Olga S. Streltsova¹

¹ Privolzhsky Research Medical University [Nizhny Novgorod, Russian Federation]

² Federal Research Centre — Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences [Nizhny Novgorod, Russian Federation]

Abstract

Introduction. Primary urethral pain syndrome (PUPS) is a part of chronic primary pelvic pain syndrome with predominant localisation of pain in the urethra. The pathogenesis of PUPS has not been adequately studied and there are no unified guidelines for the prevention and treatment of this condition. It is known that one of the main factors in the development of chronic pain is a violation of regional blood flow.

Objective. To identify the features of blood supply of urethral tissues, as well as to assess the concomitant changes in the connective tissue in patients with PUPS.

Materials & methods. The study included 98 patients: 78 patients with primary urethral pain syndrome (group "PUPS"), without clinical manifestations of inflammation; 20 patients with stones of the upper urinary tract without pyelonephritis, in which the urethra is taken as the norm (group "N"). The hemodynamics of the urethral tissues was studied using transvaginal ultrasound (TVUS) and laser Doppler flowmetry (LDF). Changes in the blood supply to organs often lead to disruption of tissue structure; therefore, in vivo cross-polarisation optical coherence tomography (CP OCT) and ex vivo nonlinear confocal microscopy were included in the study.

Results. In the PUPS group, the LDF method revealed a violation of the neurogenic regulation of the tone of the microcirculatory vascular wall of the urethral tissues with a predominance of passive regulatory components. The analysis of the LDF parameters by the method of principal components made it possible to establish the division of data into several clusters, which indicates a different pathogenesis of microcirculation disorders in the tissues of the urethra. The TVUS method in the PUPS group revealed an increase in resistance to blood flow in the blood vessels of the urethra and paraurethral plexus, blood stasis in the veins of the small pelvis in 19% of patients. Violation of the urethral blood flow leads to structural changes in tissues: using nonlinear microscopy, it was found that with PUPS in the urethral connective tissue, collagen fibres are quantitatively larger relative to elastic ones, they are more uniform in thickness, and have a co-directional arrangement. These data correlate with the results of an intravital CP OCT study, during which fibrosis of the subepithelial connective tissue structures was revealed.

Conclusion. TVUS and LDF made it possible to reveal the presence of microcirculatory and, as a result, structural changes in urethral tissues in vivo. The inclusion of these methods in the diagnostic algorithm will provide more information about the main links in the pathogenesis of PUPS.

Keywords: chronic pelvic pain; primary urethral pain syndrome (PUPS); laser doppler flowmetry (LDF); urethral blood supply; cross-polarization optical coherence tomography (CP OCT)

Financing. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-75-10084. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interests. **Ethical statement.** The study was approved by the Ethics Committee of Privolzhsky Research Medical University (Protocol No. 6 dated April 28, 2020; Protocol No. 12 dated August 5, 2022). **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). Informed consent. All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** A.S. Kuyarov, E.B. Kiseleva — research concept, research design development, review of publications, article writing, data collection, data analysis, statistical data processing; L. A. Matveyev, V.V. Dudenkova — data analysis, statistical data processing; O.S. Streltsova — research concept, research design development, data analysis, critical review, scientific editing, scientific guidance.

✉ **Corresponding author:** Anton S. Kuyarov; kuyarov.anton@mail.ru

Received: 05/04/2023. **Accepted:** 08/08/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Kuyarov A.S., Kiseleva E.B., Matveyev L.A., Molvi M.A., Dudenkova V.V., Streltsova O.S. Features of blood supply of urethral tissues in women with primary urethral pain syndrome. *Urology Herald*. 2023;11(3):54-67. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-54-67.

Введение

В классификацию МКБ-11 впервые включён термин «хроническая боль» — боль, которая персистирует или рецидивирует в течение более 3 месяцев. Одним из главных принципов классификации хронической

боли в МКБ-11 является выделение хронической первичной боли (MG30.0), хронической вторичной мышечно-скелетной боли (MG30.3) и хронической вторичной висцеральной боли (MG30.4) [1, 2]. Первичный уретральный болевой синдром (ПУБС)

— часть синдрома хронической первичной тазовой боли (СХпТБ), характеризующегося стойкой или периодической болью в проекции уретры без подтверждения инфекции или другой локальной патологии. Патогенез ПУБС изучен недостаточно, единых рекомендаций по профилактике и лечению данного состояния нет [1].

СХпТБ у женщин является изнурительным состоянием, ухудшающим качество социальной и семейной жизни. Распространённость СХпТБ колеблется от 2,1% до 24% женского населения мира [2]. Эти факты определяют актуальность изучения причин возникновения СХпТБ у женщин, в том числе ПУБС. Известно, что одним из основных факторов возникновения боли является нарушение регионарного кровотока [3, 4]. Локальная циркуляторная гипоксия приводит к снижению оксигенации тканей, кислородному голоданию клеток, активации циклов анаэробного дыхания, разрушению клеток, избыточному накоплению в межклеточном пространстве органических кислот, протеолитических ферментов и так далее. Результатом является развитие дистрофии, склерозирование, снижение функции участка ткани или органа. На фоне кислородного голодания химические вещества оказывают прямое раздражающее влияние на ткани в виде оксидативного стресса, вызывая у человека ощущение боли [5].

В представленной работе изучены особенности гемодинамики тканей уретры у пациенток с ПУБС методами трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). УЗИ используется для скринингового обследования различных внутренних органов, уточнения их формы и размеров, обнаружения патологии в их строении, новообразований и врождённых аномалий развития [6]. Дополнительная функция ультразвуковой доплерографии позволяет получать информацию о гемодинамике в органах, наблюдать за определёнными сосудами, измерять такие показатели, как скорость кровотока, индекс резистентности и диаметр кровеносных сосудов [7]. Метод ЛДФ является способом оценки функционирования периферических кровеносных сосудов, отображающий тонкие перестройки микроциркуляторного кровотока во времени и влияния различных факторов на тонус сосудистой стенки

[8]. Преимуществом данного метода является возможность оценивать изменения параметров микроциркуляторного русла в динамике — до, в процессе и после лечения. На данный момент ни УЗИ, ни ЛДФ не являются стандартными методами исследования нарушений в структуре и гемодинамике органов малого таза при проведении первичного осмотра пациенток с ПУБС. Мы считаем, что данные методы удобны и информативны и они могут быть чрезвычайно полезны для изучения патогенеза ПУБС.

Поскольку изменения кровоснабжения органа неизбежно приводят к нарушениям его структуры на тканевом и клеточном уровнях, затрагивая соединительные ткани и коллагеновый каркас, были использованы следующие методы: *in vivo* кросс-поляризационная оптическая когерентная томография (КП ОКТ) и *ex vivo* нелинейная микроскопия, позволяющие визуализировать такие изменения. Особенностью КП ОКТ является получение информации о тканях слоистых органов с высоким разрешением (5 – 15 мкм) в режиме реального времени [9]. Нашей исследовательской группой установлено, что данный метод оптимален для изучения нижних мочевыводящих путей при воспалительных и гипогормональных состояниях [10], онкологическом перерождении тканей [11], при ПУБС [12]. Метод нелинейной микроскопии позволяет визуализировать волокна коллагена и эластина, от состояния которых зависит эластичность тканей, нормальное кровоснабжение и функционирование органа [13]. Метод применён нами для изучения коллагеновых волокон при ПУБС впервые, исследования призваны в большей степени подтвердить данные прижизненного метода визуализации — КП ОКТ.

Цель исследования. Выявить особенности кровоснабжения тканей уретры, а также оценить изменения в соединительной ткани уретры у больных с ПУБС.

Материалы и методы

В исследование включены 98 пациенток, которые были разделены на группы: 78 — с ПУБС (гр. «ПУБС»), не имеющие клинических проявлений воспаления; 20 — с камнями верхних мочевых путей без явлений пиелонефрита, у которых уретра принята за норму (гр. «Н»). Средний возраст пациенток составил 39 лет (от 18 до 66 лет). Продолжи-

тельность ПУБС в среднем равна 5,27 лет (от 6 месяцев до 30 лет). Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (Протокол № 6 от 28 апреля 2020 года; протокол №12 от 05 августа 2022 года). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Пациенткам гр. «ПУБС» был проведён клинический минимум исследований: общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, посев мочи на флору, УЗИ

верхних и нижних мочевыводящих путей.

У 78 пациенток группы «ПУБС» проведён анализ сопутствующей патологии с целью выявления заболеваний, которые могли быть причиной возникновения ПУБС, а также влияющих на гемодинамические параметры кровотока в организме.

Спектр методов, применённых для изучения гемодинамики и структуры тканей уретры, включал ТВУЗИ, ЛДФ, КП ОКТ и нелинейную конфокальную микроскопию. Данные об обследованных пациентках каждым из методов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Данные о методах, используемых для исследования пациенток групп «ПУБС» и «Н»
Table 1. Data on methods of admission for the study of patients in "PUPS" and "N" groups

Метод исследования. Название и характеристика прибора <i>Research method. Name and characteristics of the device</i>	Структура / кровоснабжение тканей уретры <i>Structure / blood supply of urethral tissues</i>	Количество пациенток (X : PUPS/N) и полученных данных (n) <i>Number of patients (X : PUPS/N) and received data (n)</i>	Зоны интереса <i>Areas of interest</i>
ТВУЗИ — Philips EPIQ5 — внутриполостной датчик C10-3V, частота диапазона 3 – 10 МГц <i>TVUS — Philips EPIQ5 — intracavitary sensor C10-3V, frequency range 3 – 10 MHz</i>	Структура уретры и кровеносные сосуды органов малого таза и уретры <i>Structure of the urethra and blood vessels of the pelvic organs and urethra</i>	44 : 26/18 132 изображения <i>132 images</i>	1) кровеносные сосуды стенки уретры, 2) вены парауретрального сплетения, 3) кровеносные сосуды малого таза <i>1) blood vessels of the urethra wall, 2) veins of the paraurethral plexus, 3) blood vessels of the small pelvis</i>
ЛДФ — ЛАКК-1 — гелий- неоновый лазер с длиной волны 0,63 мкм <i>LDF — LAKK-1 — helium-neon laser with a wavelength of 0.63 μm</i>	Микроциркуляторное русло слизистой оболочки уретры <i>Microvasculature of the urethral mucosa</i>	42 : 32/10 42 ЛДФ-граммы <i>42 LDF-grams</i>	Проксимальный отдел уретры <i>Proximal urethra</i>
КП ОКТ — «ОКТ-1300У» — суперлюминесцентный диод с длиной волны 1,3 мкм <i>CP OCT — "OCT-1300U" — superluminescent diode with a wavelength of 1.3 μm</i>	Структура тканей до глубины 1,3 мм <i>Tissue structure down to a depth of 1.3 mm</i>	91 : 78/13 364 изображения <i>364 images</i>	Шейка мочевого пузыря и уретра на 6 часов условного циферблата <i>Bladder neck and urethra at 6 o'clock</i>
Нелинейная микроскопия — LSM 800 — длина волны возбуждения 800 нм с мощностью ~ 4 мВт <i>Nonlinear microscopy — LSM 800 — excitation wavelength 800 nm with a power of ~4 mW</i>	Состояние коллагеновых и эластических волокон тканей уретры <i>Condition of collagen and elastic fibers of urethral tissues</i>	17 : 12/5 17 гистологических срезов <i>17 histological sections</i>	Проксимальный отдел уретры <i>Proximal urethra</i>

Примечание. n — количество случаев; X — общее количество пациентов; PUPS — пациенты группы «ПУБС»; N — пациенты группы «Норма»
Note. n — number of cases; X — total number of patients; PUPS — patients of the "PUPS" group; N — patients of the "Norma" group

Оценка структуры уретры, а также кровеносных сосудов органов малого таза и уретры проводилась с помощью ТВУЗИ на аппарате "Philips EPIQ5" ("Philips Ultrasound Inc.", Reedsville, PA, USA) трансвагинальным датчиком 3 – 10 МГц. Обследованы 44 пациентки: 26 — из группы «ПУБС», 18 — из группы «Н». Во время обследования проведены измерения внутреннего диаметра и толщины стенок уретры. В режиме доплеровской флоуметрии зарегистрированы такие показатели кровотока, как: 1) индекс резистентности кровеносных сосудов стенки уретры, отражающий скорость кровотока; 2) диаметр вен парауретрального сплетения; 3) состояние сосудистого русла малого таза (наличие венозного застоя).

Оценка микроциркуляторного русла уретры проводилась методом ЛДФ на аппарате ЛАКК-2 (ООО НПП «ЛАЗМА», Санкт-Петербург, РФ). Обследовано 42 пациентки: 32 — в группе «ПУБС»; 10 — в группе «Н». Принцип работы состоит в приёме отражённого от эритроцитов оптического сигнала (анализируется амплитуда сигнала), его фотометрировании и первичной аналоговой обработке данных. С помощью ЛДФ оценивали показатель микроциркуляции (ПМ) — величина среднего потока крови в интервале регистрируемого времени; среднее квадратичное отклонение (σ) перфузии относительно среднего значения потока крови; коэффициент вариации (K_v) — соотношение между перфузией ткани и величиной её изменчивости. Для вычисления амплитудно-частотного спектра колебаний, полученных от микроциркуляторного русла, был использован Вейвлет-анализ ЛДФ-грамм. Проанализированы 8 параметров, в числе которых показатели амплитуды и частоты нейрогенного (НТ), миогенного (МТ), дыхательного (ДТ), сердечного тонусов (СТ) сосудов уретры и другие (рис. 1). У 22 (16 — из группы «ПУБС», 6 — из группы «Н») из 42 пациенток проведён дополнительный статистический анализ данных методом главных компонент (principal component analysis, PCA), позволяющий следующее: 1) определить наиболее значимые показатели ЛДФ, верифицировать группу ПУБС и группу условной нормы в контексте максимального разнесения данных (кластеризация); 2) подсчитать количество различных кластеров; 3) выявить биомедицинские причины, объясняющие группировку данных по различным непересекающимся кластерам [14].

Метод КП ОКТ выполнен у 91 пациентки: 78 — в группе «ПУБС», 13 — в группе «Н». Общее число полученных изображений составило 364. Использован прибор «ОКТ-1300У» (ООО «БиоМедТех», Нижний Новгород, Россия) с эндоскопическим контактным зондом (внешний диаметр 2,7 мм). Центральная длина волны зондирующего излучения составляет 1,3 мкм, аксиаль-

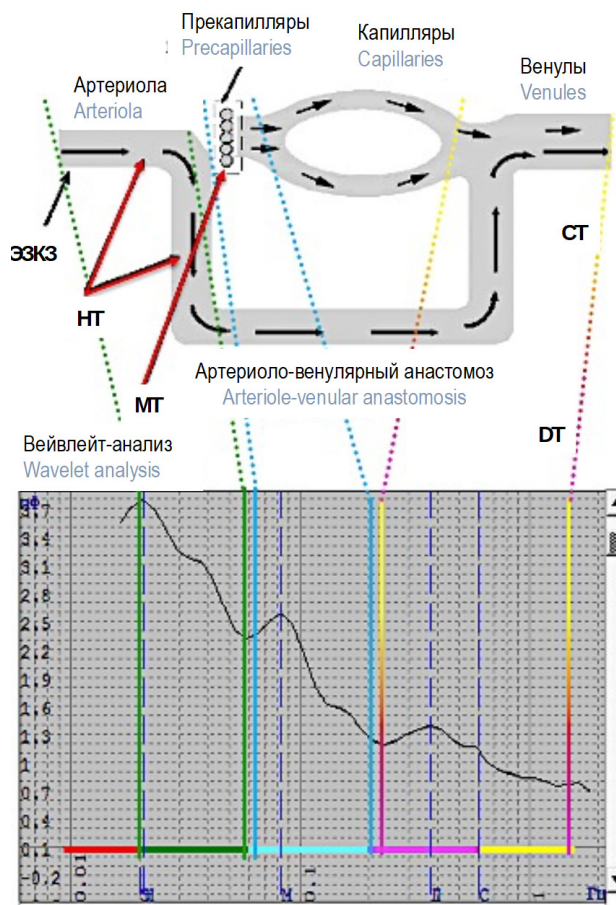


Рисунок 1. Вейвлет-анализ ЛДФ-граммы уретры (на примере пациентки из гр. «Н»). НТ (зелёный) — поступление вазоконстрикторных импульсов по постганглионарным адренергическим симпатическим волокнам [15]. МТ (бирюзовый) — влияние местных сосудорасширяющих факторов: простагландины, кинины и прочее. НТ + МТ — активные компоненты регуляции кровотока, преобладающие в норме. ДТ + СТ (розовый и жёлтый, соответственно) — пассивные компоненты регуляции кровотока

Figure 1. Wavelet-analysis of the urethral LDF-gram (example, a patient from group "N"). HT (green) — the flow of vasoconstrictor impulses through post-ganglionic adrenergic sympathetic fibers [15]. MT (turquoise) — influence of local vasodilating factors: prostaglandins, kinins, etc. HT + MT are active components of blood flow regulation that predominate in the norm. DT + CT (pink and yellow, respectively) — passive components of blood flow regulation

ное разрешение — 15 мкм, латеральное разрешение — 25 мкм. Обратно рассеянное излучение проходит через анализатор, после чего строятся 2 изображения: на одном отображаются все рассеиватели (изображение в ко-поляризации), на другом — только те, которые поменяли исходную поляризацию на ортогональную (преимущественно за счёт коллагеновых волокон) (изображение в кросс-поляризации). Размер ОКТ-изображения в каждой поляризации — $1,8 \times 1,3$ мм (ширина \times высота), время получения изображения — 2 сек. От каждой пациентки получено 4 – 7 изображений: из шейки мочевого пузыря и трёх сегментов уретры (проксимального, среднего и дистального) на 6 часах условного циферблата. Метод КП ОКТ чувствителен к состоянию коллагеновых волокон, которые составляют основу соединительной ткани, позволяя по сигналу в кросс-поляризации *in vivo* визуализировать её фиброзирование, разрастание и реакцию на воспаление [13].

Более детальное исследование состояния коллагеновых и эластических волокон тканей уретры (на уровне пучков и отдельных волокон) проводилось методом нелинейной конфокальной микроскопии. Изучено 12 образцов ткани группы «ПУБС», полученных в результате ТУР биопсии проксимального отдела уретры, и 5 образцов условно нормальной уретры (группа «Н»), взятых у женщин *post mortem*. Депарафинированные неокрашенные срезы толщиной 10 мкм визуализировались с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа LSM 800 («Carl Zeiss AG», Oberkochen, Germany). В качестве возбуждающего излучения на 800 нм был применён Ti:Sa фемтосекундный лазер MAI TAI («Spectra Physics®», Milpitas, CA, USA) с частотой следования импульсов порядка 80 МГц и длительностью 100 фемтосекунд. Детекция осуществлялась одновременно в двух каналах с использованием фильтров в диапазонах 362 – 415 нм (сигнал генерации второй гармоники коллагена) и 480 – 554 нм (сигнал двухфотонного возбуждения эластина). Количественный анализ изображений заключался в расчёте следующих параметров (в условных единицах): 1) среднее значение сигнала генерации второй гармоники, плотность, медиана для характеристики относительного количества волокон коллагена в поле зрения; 2) параметр

неоднородности и энергии (показывают степень однородности / неоднородности распределения сигнала генерации второй гармоники от коллагена на изображении); 3) когерентность (характеризует степень упорядоченности волокон); 4) SAAID (параметр перераспределения коллагена и эластина с глубиной).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica ver. 9 («StatSoft Inc.», Tulsa, OK, USA) и IBM SPSS Statistics ver. 23 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). После проверки распределения показателей на нормальность, для сравнения показателей кровотока уретры в норме и при ПУБС с целью подтверждения достоверности результатов использовали U критерий Mann-Whitney и t критерий Student для независимых выборок с использованием двустороннего распределения показателей. Уровень достоверности различий $p < 0,05$.

Результаты

Анализ сопутствующей ПУБС патологии в ходе сбора анамнеза. Результаты анализа сопутствующей патологии по анамнезу у пациенток с ПУБС представлены в таблице 2.

Преобладающими сферами патологии были гинекологическая (38%) и неврологическая (38%). В гинекологическом анамнезе пациентки отмечали перенесённые ранее воспалительные заболевания, эндометриоз, а также спаечный процесс в полости малого таза, которые могли стать фоновыми факторами развития ПУБС. В неврологическом анамнезе преобладающими заболеваниями были соматогенная дисфункция вегетативной нервной системы и различная патология пояснично-крестцового отдела (в том числе межпозвонковые грыжи), что также является фактором риска для развития ПУБС. Не вызывает сомнения факт, что состояние пояснично-крестцового отдела, отвечающего за иннервацию органов малого таза, может стать причинами появления и поддержания ПУБС.

Доля сопутствующих ПУБС урологических нарушений по анамнезу составила 28%. К ним относятся в основном гиперактивный мочевой пузырь (29%), лейкоплакия мочевого пузыря (23%) и врождённый нефроптоз (17%). Доказано, что при гиперактивном мочевом пузыре и лейкоплакии

Таблица 2. Сопутствующая патология (сфера патологии для нозологических единиц) в группе пациенток с ПУБС

Table 2. Concomitant pathology (field of pathology for nosology) in patients of PUPS group

№ Сфера патологии Field of pathology	Число пациенток с данной патологией, n (%*) Number of patients with this pathology, n (%*)
1 Гинекологическая Gynecological	30 (38%)
2 Неврологическая Neurological	30 (38%)
3 Урологическая Urological	17 (28%)
4 Гастроэнтерологическая Gastroenterological	17 (28%)
5 Сердечно-сосудистая Cardiovascular	13 (17%)
6 Психотерапевтическая Psychotherapeutic	11 (14%)
7 Эндокринологическая Endocrinological	1 (1,3%)
Всего случаев Всего случаев	119

Примечание. * — % от общего числа пациенток

Note. * — % of the total number of patients

мочевого пузыря происходят нарушения микроциркуляции крови в его стенке [15, 16]. Одним из звеньев патогенеза нефроптоза является генерализированное поражение соединительной ткани [17].

Изменения строения и гемодинамики органов малого таза по данным ТВУЗИ. При выполнении ТВУЗИ уретры у пациенток группы «Н» средние значения внутреннего диаметра уретры и толщины её стенки составили $5,30 \pm 1,56$ мм и $2,67 \pm 0,49$ мм соответственно; в группе «ПУБС» данные показатели были выше — $6,52 \pm 1,60$ мм ($p = 0,042$) (\uparrow) и $3,43 \pm 0,87$ мм ($p = 0,012$) (\uparrow) соответственно. Это свидетельствует о наличии патологических процессов, способствующих утолщению стенок уретры и одновре-

менно расширению её просвета.

Средние значения ИР кровеносных сосудов стенки уретры и диаметр вен парауретрального сплетения в группе «Н» составили $0,68 \pm 0,07$ и $1,90 \pm 0,20$ мм соответственно; данные показатели при «ПУБС» — были выше: $0,84 \pm 0,06$ ($p = 0,0000001$) (\uparrow) и $4,20 \pm 0,87$ мм ($p = 0,000016$) (\uparrow) (рис. 2). Вены парауретрального сплетения считаются нерасширенными при их внутреннем диаметре менее 4 мм. У 5 из 26 пациенток группы «ПУБС» (19%) обнаружено расширение вен малого таза. У 1 пациентки с «ПУБС» (4%) выявлен синдром May-Thurner, который приводил к клинически значимому механическому препятствию тока крови.

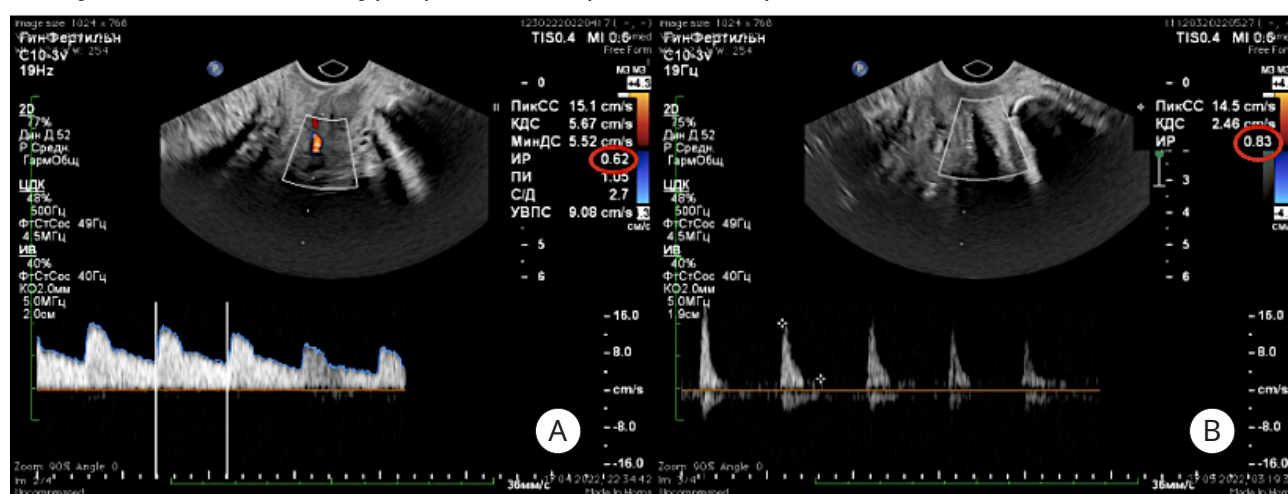
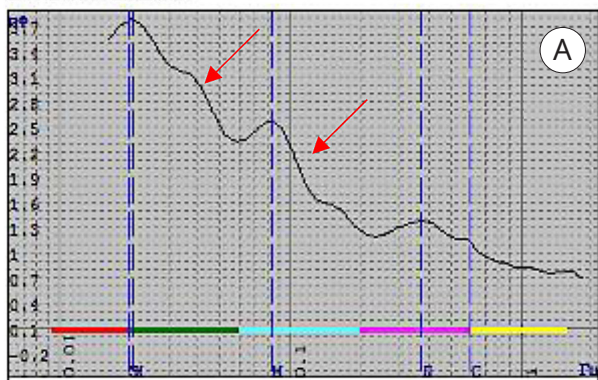


Рисунок 2. ТВУЗИ доплерография кровеносных сосудов парауретральной ткани. Красным овалом выделены значения индекса резистентности сосудов парауретрального сплетения в норме (А) и при ПУБС (В)

Figure 2. Doppler TVUS of the blood vessels of the paraurethral tissue. The values of the paraurethral plexus vascular resistance index in the norm (A) and PUPS (B) are marked with a red oval

Вейвлет-анализ



Вейвлет-анализ

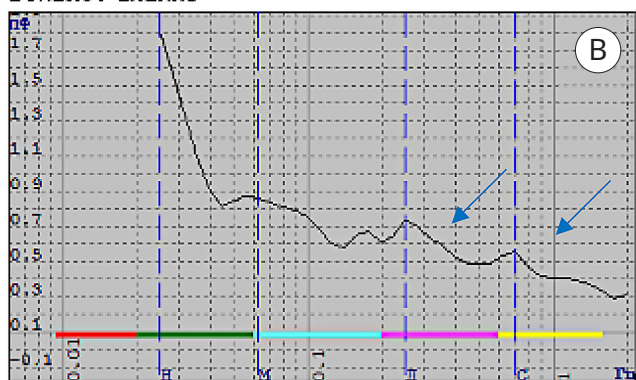


Рисунок 3. Вейвлет-анализ ЛДФ-грамм в норме (А) и при ПУБС (В). В норме преобладают активные факторы регуляции кровотока (НТ и МТ) — указано красной стрелкой. При патологии роль пассивных компонентов регуляции кровотока (ДТ и СТ) равна или больше, чем активных — указано синей стрелкой

Figure 3. Wavelet analysis of LDF-grams in the norm (A) and PUPS (B). Normally, active blood flow regulation factors (HT and MT) predominate — indicated by the red arrow. The presence of passive components of blood flow regulation (DT and CT) is equal to or higher than the active ones indicated by the blue arrow

Таким образом, в группе «ПУБС» выявлено отклонение гемодинамических параметров уретры и парауретральных тканей от нормы в виде повышения сопротивления току крови в кровеносных сосудах уретры и парауретрального сплетения, застоя крови в венах малого таза.

Анализ микроциркуляторных нарушений в уретре методом ЛДФ. Показатели средних значений перфузии крови в уретре у исследуемых пациенток группы «Н» составили следующее: ПМ — $26,39 \pm 21,00$ перф. ед.; σ — $4,84 \pm 1,65$ перф. ед., Kv — $26,99 \pm 16,85$ %. В группе «ПУБС»: ПМ — $32,19 \pm 15,22$ перф. ед. (\uparrow); σ — $6,37 \pm 4,88$ перф. ед. (\uparrow), Kv — $20,42 \pm 11,61$ % (\downarrow). Диапазон частот регуляций МТ и НТ в группе «Н» составил $2,38 \pm 0,73$ и $1,71 \pm 0,23$ соответственно. При «ПУБС» эти показатели были выше — $2,92 \pm 1,20$ (\uparrow) и $2,14 \pm 0,76$ (\uparrow) соответственно. По данным статистического анализа по критерию Mann-Whitney, получены достоверные различия МТ и НТ для групп «ПУБС» и «Н» ($p < 0,05$).

В группе «ПУБС» выявлено нарушение нейрогенной регуляции тонуса сосудистой стенки микроциркуляторного русла по отношению к группе «Н». При ПУБС преобладают пассивные компоненты регуляции тонуса сосудистой стенки (ДТ и СТ) (рис. 3). Периферическое сопротивление артериол, тонус сосудистой стенки повышены, что согласуется с данными, полученными методом ТВУЗИ.

Анализ данных ЛДФ методом главных компонент. Метод главных компонент выявил, что наиболее значимыми параме-

трами, отражающими гемодинамические изменения в микроциркуляторном русле тканей уретры, являются амплитуды колебаний НТ и МТ, отвечающие за тонус артериол и прекапиллярного звена соответственно. Выявлено разделение данных на основной кластер (10 пациенток гр. «ПУБС» и 2 пациентки из гр. «Н») и четыре кластера, удалённых от основного: кластер 1 «ПУБС», $n = 4$; кластер 2 «ПУБС», $n = 2$; кластер 3 «Н», $n = 3$; кластер 4 «Н», $n = 1$ (рис. 4). Разделе-

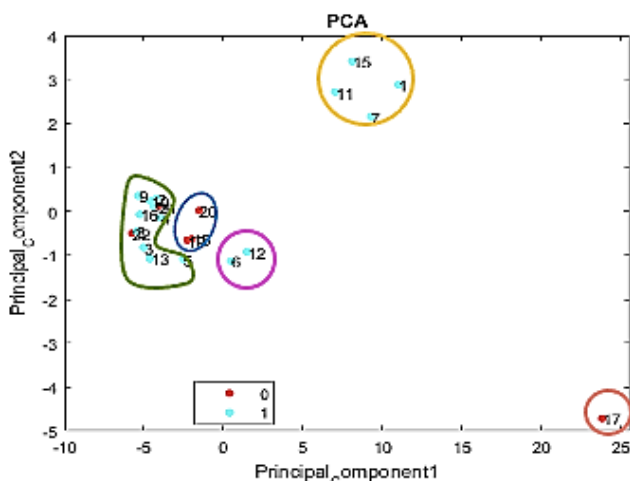


Рисунок 4. Кластеризация данных ЛДФ у пациенток с ПУБС (синие точки) и условной нормы (красные точки). Основной кластер очерчен зелёной линией, кластер 1 — жёлтой, кластер 2 — розовой, кластер 3 — синей, кластер 4 — красной

Figure 4. Clustering of LDF data in PUPS patients (blue points) and conditional norm (red points). The main cluster is outlined in green, cluster 1 in yellow, cluster 2 in pink, cluster 3 in blue, cluster 4 in red

ние данных ЛДФ группы «ПУБС» на разные кластеры указывает на различный патогенез нарушений микроциркуляции тканей уретры.

В ходе анализа данных ЛДФ у двух пациенток группы нормы, без клинических проявлений патологии, были отмечены изменения микроциркуляторного русла, схожие с группой «ПУБС». Мы считаем, что эти пациентки должны быть отнесены к группе риска для развития ПУБС и требуют динамического наблюдения у врача.

Анализ структурных изменений в уретре у больных с ПУБС методом КП ОКТ. На рисунке 5 представлены типичные КП ОКТ

изображения шейки мочевого пузыря и трёх отделов женской уретры в норме (рис. 5 А – D) и при ПУБС с развившимся фиброзом тканей (рис. 5 Е – Н). Ранее нашей исследовательской группой после обследования 30 пациенток с ПУБС методом КП ОКТ было выявлено, что структура тканей уретральной стенки при ПУБС существенно меняется [18]. В данном исследовании с участием 78 пациенток с ПУБС подтверждено: наблюдается атрофия эпителия (в 20,5 – 21,8% случаев) и фиброз подэпителиальных тканей (в 46,0 – 48,2% случаев) (рис. 5 F – H). Выявленные изменения схожи с таковыми при воспалительных заболеваниях

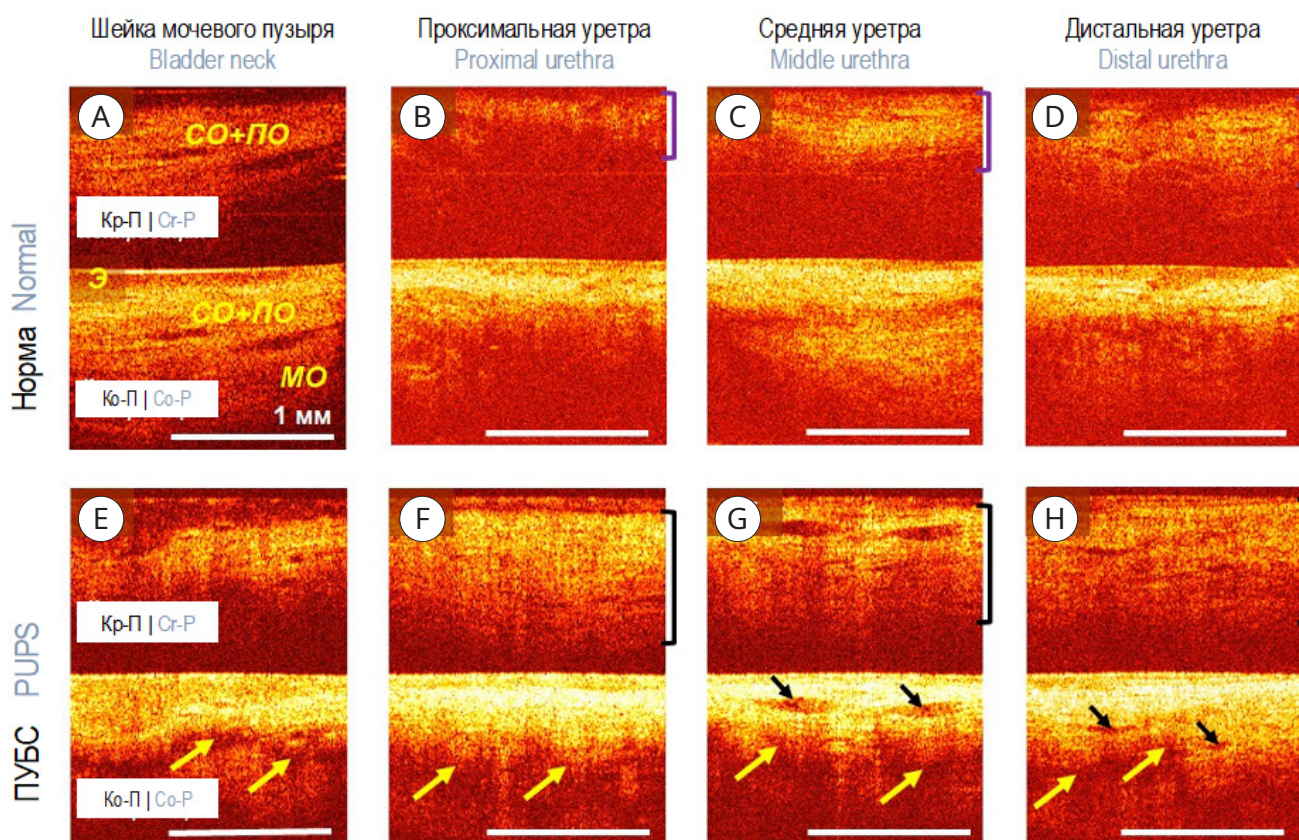


Рисунок 5. Пример фиброзирование соединительнотканной стромы в стенке уретры у пациентки группы ПУБС (Е – Н), визуализируемое *in vivo* с помощью КП ОКТ, по сравнению с группой Н (А – D). При ПУБС (Е – Н) наблюдается характерный для фиброзной ткани эффект двулучепреломления (резкое снижение, но не исчезновение сигнала на изображениях в ко-поляризации, обозначено жёлтыми стрелками). На G, H (чёрные стрелки) видны просветы расширенных вен — признак нарушенного кровоснабжения тканей уретры. Е — зона перехода шейки мочевого пузыря в проксимальную уретру — в шейке зафиксирована гиперплазия эпителия. Кр-П — кросс-поляризация, Ко-П — ко-поляризация

Figure 5. Example of fibrosis of the connective tissue stroma in the urethral wall in a patient from the PUPS group (E – H), visualised *in vivo* using CP OCT, compared to the N group (A – D). In PUBS (E – H), the birefringence effect characteristic of fibrous tissue is also observed (a sharp decrease, but not the disappearance of the signal on images in co-polarization, indicated by yellow arrows). On G, H (black arrows) lumens of dilated veins are visible — a sign of impaired blood supply to the urethral tissues. E — zone of transition of the bladder neck to the proximal urethra — epithelial hyperplasia was detected in the bladder neck. Cr-P — cross-polarisation, Co-P — co-polarisation

инфекционного генеза: в работе [18] нами показано, что фиброз подэпителиальных тканей у пациенток группы хронического воспаления (хронического цистита) был выявлен в 55,5% случаев, атрофия эпителия — в 40,6% случаев.

Метод КП ОКТ даёт возможность зафиксировать изменения структуры тканей до глубины 1,3 – 1,5 мм: в эпителии — атрофию и гиперплазию, в подэпителиальной ткани — воспаление и фиброз.

Исследование состояния коллагеновых и эластических волокон тканей уретры методом нелинейной микроскопии. Показатели среднего значения и медианы сигнала генерации второй гармоники от коллагена в группе «ПУБС» оказались выше (21254 ± 10286 и 18129 ± 10394 усл. ед. соответственно) по сравнению с группой «Н» (12047 ± 4953 усл. ед. ($p < 0,014$) и 8439 ± 4429 усл. ед. ($p < 0,012$)), что указывает на фиброзные изменения в тканях при ПУБС. Расчёт параметров неоднородности и энергии выявил статистически значимые отличия между группами: при ПУБС значения неоднородности составили $0,75 \pm 0,13$ усл. ед., в норме — $0,94 \pm 0,12$ усл. ед. ($p = 0,001$); энергия при ПУБС была равна $2,67 \pm 0,68 \times 10^8$ усл. ед., в норме — $1,60 \pm 0,66 \times 10^8$ усл. ед. ($p = 0,0003$). Полученные данные указывают на

изменения, произошедшие в структурной организации и пространственной укладке коллагеновых волокон при ПУБС: отдельные волокна не прослеживаются, они преимущественно фрагментированы, сигнал генерации второй гармоники становится гомогенным и однородным, тогда как в норме коллагеновые волокна сохранены, неоднородны по толщине, образуют хорошо различимые пучки, имеют рыхлое, но упорядоченное расположение в пространстве (рис. 6). Показатель упорядоченности (когерентность) при ПУБС составил $0,025 \pm 0,011$ усл. ед., что выше, чем в группе «Н» $0,016 \pm 0,010$ усл. ед. ($p = 0,026$). Повышение значений когерентности при ПУБС свидетельствует об увеличении упорядоченности (сонаправленности) расположения коллагеновых волокон в пространстве по сравнению с нормой, где волокна расположены в разных направлениях (рис. 6). Значения параметра перераспределения коллагена и эластина с глубиной (SAID) в группе ПУБС были ниже $0,63 \pm 0,25$ усл. ед., чем в группе «Н» $0,07 \pm 0,19$ усл. ед. ($p = 0,00001$), что указывает на увеличение количества коллагеновых волокон относительно эластических при ПУБС (рис. 6). Это приводит к значительному разрастанию соединительнотканной стромы и снижению эластичности уретральной стенки.

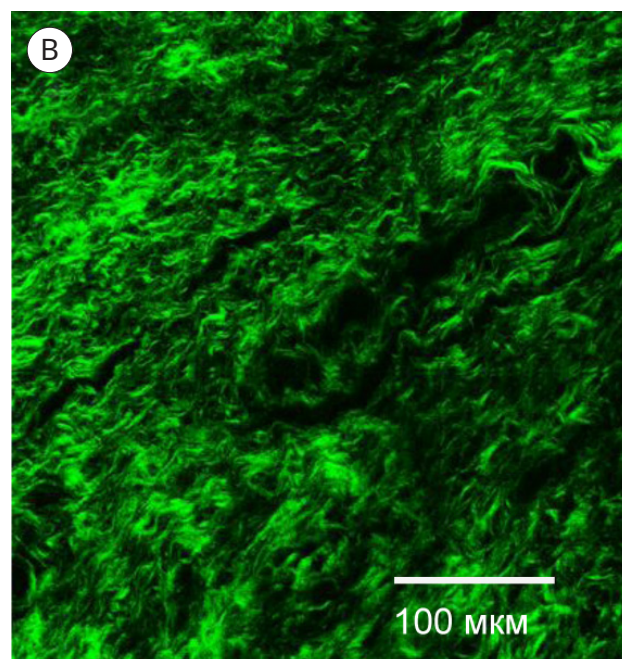
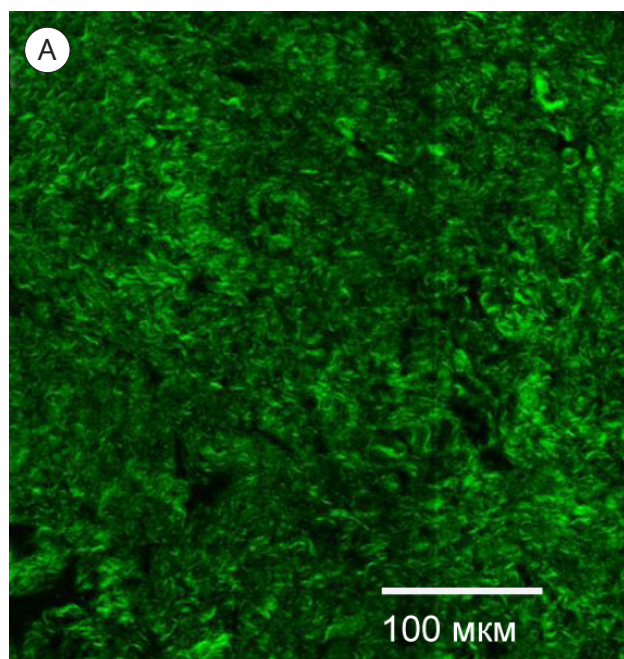


Рисунок 6. Сигнал генерации второй гармоники от коллагеновых волокон соединительной ткани уретры у пациенток группы ПУБС (А) и условной нормы (В)

Figure 6. Second harmonic generation signal from collagen fibers of the urethral connective tissue in patients of the PUPS group (A) and the conditional norm (B)

Обсуждение

Настоящее исследование направлено на выявление отклонений в кровоснабжении тканей уретры у пациенток группы ПУБС по сравнению с женщинами группы условно нормальной уретры, а также оценке изменений в структуре тканей уретры (эпителия и подлежащей соединительной ткани).

Известно, что существует большое количество факторов, которые способны влиять на диаметр кровеносных сосудов микроциркуляторного русла органов. Длительное некомпенсированное изменение просвета кровеносных сосудов может привести к серьёзным нарушениям кровоснабжения (венозному полнокровию, артериальной гиперемии), создавать условия гипоксии. Поддержание артериального давления в сосудах системы кровообращения на определённом уровне путём изменения сосудистого сопротивления и ёмкости венозного русла является основной функцией нервной регуляции [19]. Известны два основных нейрогенных механизма, обуславливающих преимущественное снижение притока артериальной крови к тканям и органам: 1) нейротонический (активация симпатических влияний, повышение адренореактивных свойств стенок артериол) и 2) нейропаралитический (торможение или блокада проведения нервных импульсов по парасимпатическим волокнам к артериолам). В результате разбалансировки нервной регуляции кровоснабжение тканей может измениться [6].

По проведённым нами исследованиям методом ЛДФ установлено, что у пациенток с ПУБС нарушена нейрогенная регуляция тонуса сосудистой стенки микроциркуляторного русла уретры. Наиболее значимыми параметрами, отражающими гемодинамические изменения тканей уретры, являются амплитуды колебаний НТ и МТ кровеносных сосудов. Периферическое сопротивление артериол, тонус сосудистой стенки при ПУБС повышены, что согласуется с данными, полученными в результате обследования пациенток методом ТВУЗИ.

Вторым фактором, влияющим на тонус сосудов и на состояние слизистой оболочки уретры, является гуморальный [20, 21]. Ранее методом КП ОКТ в нашей работе [22] было показано, что изменения эпителия в шейке МП и уретре (гиперплазия или атрофия) зависят от гормонального

фона женщин: у женщин репродуктивного возраста встречаются в 44,4% случаев, в постменопаузальном периоде — в 93,3% наблюдений.

Третьим фактором нарушения кровоснабжения тканей является механическое препятствие току крови. Одним из самых частых причин венозного полнокровия органов малого таза являются артериовенозные конфликты: Nutcracker syndrome, Posterior Nutcracker syndrome и May-Thurner syndrome. В качестве диагностики наличия данной патологии в нашем исследовании использовалась УЗИ доплерография сосудов малого таза и почечных сосудов. У 1 из 44 пациенток был выявлен синдром May-Thurner.

Нарушение трофики тканей приводит к нарушению структуры соединительной ткани и упорядоченности расположения волокон коллагена, так как при гипоксии отмечается усиление синтетической функции фибробластов, что проявляется разрастанием грубоволокнистой соединительной ткани [23]. Накопление грубоволокнистых структур приводит к нарушению трофики и снижению регенераторного потенциала тканей. В итоге гипоксические изменения усугубляются, вызывая ещё более грубые деструктивные изменения и, как следствие этого, вероятно, происходит увеличение просвета уретры, изменение толщины её стенки и нарушение её функции.

Данные о структурных и микроциркуляторных изменениях в уретре и органах малого таза при ПУБС в данной работе получены с использованием четырёх разных оптических методов: три из них применены прижизненно (ТВУЗИ, ЛДФ и КП ОКТ), один — нелинейная конфокальная микроскопия — *ex vivo*. Метод ТВУЗИ с функцией доплерографии для изучения уретры при ПУБС ранее не применялся. Результаты проведённого исследования показали, что метод даёт исключительно важную информацию об изменениях как в самом органе (диаметр просвета и толщина стенок), так и о гемодинамике, в том числе в выявлении венозного застоя в малом тазу. При венозной гиперемии происходит гипотрофия органа и отёк ткани из-за увеличения гемодинамического давления на стенку вены [24]. Считаём целесообразным включение метода ТВУЗИ в протокол исследования пациенток при хронических тазовых болях любой

этиологии: метод позволит уточнить вклад нарушений в микроциркуляторном русле в общем патогенезе заболевания.

Метод ЛДФ для диагностики нарушения гемодинамики микроциркуляторного русла широко применяется во многих отраслях медицины: хирургия [25], комбустиология [26], неврология [27], урология [28] и др. Использование ЛДФ позволяет выявить среди женщин условной нормы группы риска для развития ПУБС. Также среди пациенток, страдающих ПУБС, с помощью ЛДФ можно определить характер нарушения кровоснабжения стенки уретры, что позволит подобрать патогномоничное и персонифицированное лечение.

Метод КП ОКТ используется в клинической практике как оптическая биопсия тканей, позволяя прижизненно исследовать структуру органа на глубину до 2 мм с высоким разрешением [9 – 13]. Применение данного метода особенно актуально при ПУБС, поскольку взятие образцов тканей на гистологическое исследование усугубит состояние пациенток. Методом КП ОКТ удаётся визуализировать такие изменения тканей уретры, как атрофия и гиперплазия эпителия, фиброз соединительнотканной стромы, атипичное расширение просветов кровеносных сосудов (рис. 5 F – H). Кроме того, данные нелинейной конфокальной микроскопии об изменении структуры и пространственного расположения коллагеновых волокон при ПУБС, а именно об увеличении их количества вплоть до разви-

тия выраженного фиброза соединительной ткани уретры, коррелируют с результатами прижизненного КП ОКТ исследования. Однако следует отметить, что картина изменений может отличаться в зависимости от фоновых и сопутствующих заболеваний, возраста женщин и прочих факторов. Поэтому мы считаем, что КП ОКТ исследование необходимо проводить при каждом плановом визите пациенток и в зависимости от результата корректировать назначаемое лечение.

Таким образом, КП ОКТ может быть использован как самостоятельный неинвазивный метод диагностики состояния структурных изменений тканей нижних мочевыводящих путей при осмотре пациентов не только с ПУБС, но и при хронических тазовых болях иной природы и локализации.

Заключение

Для пациентов с ПУБС характерно снижение гемодинамических показателей в тканях уретры по сравнению с состоянием уретры в норме, что свидетельствует о дисбалансе нейрогенной регуляции микрососудистого русла. ТВУЗИ и ЛДФ в сочетании с КП ОКТ позволяют прижизненно выявить наличие микроциркуляторных и, как следствие, структурных изменений в тканях уретры. Включение этих методов в алгоритм исследования позволяет получать достоверную информацию об основных звеньях патогенеза ПУБС.

Список литературы | References

1. Nugraha B, Gutenbrunner C, Barke A, Karst M, Schiller J, Schäfer P, Falter S, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: functioning properties of chronic pain. *Pain*. 2019;160(1):88-94. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001433
2. Perrot S, Cohen M, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019;160(1):77-82. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001389
3. Правдивцев В.А., Козлов С.Б., Ефременков С.В., Нарезкина Л.П., Осипов Н.М., Евсеев А.В., Остапенко В.М. Физиология боли и обезболивающей системы организма. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2003;4:87-96. Pravdivtsev V.A., Kozlov S.B., Efremenko S.V., Narezkina L.P., Osipov N.M., Evseev A.V., Ostapenko V.M. Physiology of pain and the analgesic system of the body. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2003;4:87-96. (In Russian).
4. Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли. Лечащий врач. 2008;4:61-64. Kukushkin M.L. Etiopathogenetic principles for the treatment of chronic pain. *Lechaschi vrach*. 2008;4:61-64. (In Russian). eLIBRARY ID: 10023732; EDN: ILJCBN
5. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. М.: Гэотар-медиа; 2010. Litvitsky P.F. Pathophysiology. Moscow: Geotar-media. 2010. (In Russian)
6. Шмидт Г., Бойшер-Вилемс Б., Брандт М.В.М. Дифференциальная диагностика при ультразвуковых исследованиях: иллюстрированное руководство. М.: МЕДпресс-информ; 2014. Schmidt G., Beuscher-Wilhems B., Brandt M.W.M. Differential diagnosis in ultrasound: an illustrated guide. Moscow: MEDpress-inform; 2014. (In Russian).

7. Шаповалова А.Г. Ультразвуковое исследование как высший уровень клинической диагностики. Медицина и экология. 2013;1(66):11-14.
Shapovalova A.G. Ultrasound examination as the highest level of clinical diagnostics. Medicine and ecology. 2013;1(66):11-14. (In Russian).
8. Murray AK, Herrick AL, King TA. Laser Doppler imaging: a developing technique for application in the rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford). 2004;43(10):1210-8.
DOI: 10.1093/rheumatology/keh275
9. Киселева Е.Б., Гладкова Н.Д., Сергеева Е.А., Кириллин М.Ю., Губарькова Е.В., Карабут М.М., Кочуева, М.В. Способ оценки функционального состояния коллагеносодержащей ткани. 2016.
Kiseleva E.B., Gladkova N.D., Sergeeva E.A., Kirillin M.Yu., Gubarkova E.V., Karabut M.M., Kochueva, M.V. A method for assessing the functional state of collagen-containing tissue. 2016. (In Russian).
10. Стрельцова О.С., Крупин В.Н. Хронический цистит: новое в диагностике и лечении. Лечащий врач. 2008;7:12-18.
Streltsova O.S., Krupin V.N. Chronic cystitis: new in diagnosis and treatment. Lechaschi vrach. 2008;7:12-18. (In Russian).
eLIBRARY ID: 11572861; EDN: JTGMEJ
11. Стрельцова О.С., Гладкова Н.Д., Киселева Е.Б., Карабут М.М., Тарарова Е.А., Юнусова К.Э., Загайнова Е.В. Неинвазивная диагностика рака мочевого пузыря методом кросс-поляризационной оптической когерентной томографии: клинические результаты. Онкоурология. 2010;3:25-31.
Streltsova O.S., Gladkova N.D., Kiseleva E.B., Karabut M.M., Tararova E.A., Yunusova K.E., Zagainova E.V. Non-invasive diagnosis of bladder cancer by cross-polarization optical coherence tomography: clinical results. Cancer urology. 2010;3:25-31. (In Russian).
eLIBRARY ID: 15556163; EDN: NCKUTP
12. Стрельцова О.С., Киселева Е.Б., Молви М.А., Лазукин В.Ф. Структурные особенности уретры у больных с уретральным болевым синдромом. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;3:170-177.
Streltsova O.S., Kiseleva E.B., Molvi M.A., Lazukin V.F. Structural features of the urethra in patients with urethral pain syndrome. Experimental and clinical urology. 2019;3:170-177. (In Russian).
DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-170-177
13. Киселева Е.Б., Губарькова Е.В., Дуденкова В.В., Тимашев П.С., Котова С.Л., Тимофеева Л.Б., Гладкова Н.Д. Комплементарное исследование состояния коллагена при заболеваниях мочевого пузыря методами кросс-поляризационной оптической когерентной томографии, нелинейной и атомно-силовой микроскопии. Современные технологии в медицине. 2017;9(1):7-20.
Kiseleva E.B., Gubarkova E.V., Dudenkova V.V., Timashev P.S., Kotova S.L., Timofeeva L.B., Gladkova N.D. Complementary Study of Collagen State in Bladder Diseases Using Cross-Polarization Optical Coherence Tomography, Nonlinear and Atomic Force Microscopy. Sovremennye tehnologii v medicine. 2017;9(1):7.
DOI: 10.17691/stm2017.9.1.01
14. Ballabio D. A MATLAB toolbox for Principal Component Analysis and unsupervised exploration of data structure. Chemometrics and intelligent laboratory systems. 2015;149:1-9.
DOI: 10.1016/j.chemolab.2015.10.003
15. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Амдий Р.Э., Борискин А.Г., Слесаревская М.Н., Лукина Е.Е. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и клинические проявления гиперактивности мочевого пузыря у женщин. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;2:52-55.
Al-Shukri S.Kh., Kuzmin I.V., Amdiy R.E., Boriskin A.G., Slesarevskaya M.N., Lukina E.E. Microcirculation in urinary bladder wall and clinical symptoms of overactive bladder in women. Experimental and clinical urology. 2010;2:52-55. (In Russian).
eLIBRARY ID: 17418809; EDN: OREORX
16. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Игнатов Ю.А. Особенности нарушений микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с лейкоплакией мочевого пузыря. Урологические ведомости. 2016;6(3):11-18.
Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Ignashov Y.A. Disorders of bladder microcirculation and morphologic changes in women with leukoplakia of the bladder. Urology reports (St. - Petersburg). 2016;6(3):11-18. (In Russian).
DOI: 10.17816/uroved6311-18
17. Тимофеева Д.А., Сафонова Е.А. Непроптоз и его профилактика. In world science: problems and innovations. 2019:126-130.
Timofeeva D.A., Safonova E.A. Nephroptosis and its prevention. In world science: problems and innovations. 2019:126-130. (In Russian).
eLIBRARY ID: 37638080; EDN: VRALLB
18. Kiseleva E.B., Moiseev A.A., Kuyarov A.S., Molvi M.A., Gelikonov G.V., Maslennikova A.V., Streltsova O.S. In vivo assessment of structural changes of the urethra in lower urinary tract disease using cross-polarization optical coherence tomography. Journal of Innovative Optical Health Sciences. 2020;13(6): 2050024
DOI: 10.1142/S1793545820500248
19. Поленов С. Основы микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008;7(1):5-19.
Polenov S. Basical aspects of microcirculation. Regional circulation and microcirculation. 2008;7(1):5-19. (In Russian).
eLIBRARY ID: 11651040; EDN: JUYYRF
20. Караченцев А.Н., Сергеев П.В. Вазоактивные эффекты половых гормонов. Проблемы Эндокринологии. 1997;43(2):45-53.
Karachentsev A.N., Sergeev P.V. Vasoactive effects of sex hormones. Problems of Endocrinology. 1997;43(2):45-53. (In Russian).
DOI: 10.14341/probl199743245-53
21. Пушкарь Д.Ю. Тазовые расстройства у женщин. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
Pushkar D.Yu. Pelvic disorders in women. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (In Russian).
22. Streltsova O, Kuyarov A, Molvi MSAM, Zubova S, Lazukin V, Tararova E, Kiseleva E. New Approaches in the Study of the Pathogenesis of Urethral Pain Syndrome. Diagnostics (Basel). 2020;10(11):860.
DOI: 10.3390/diagnostics10110860
23. Давлатова И.С., Наумова Л.И., Шишкина, Т.А. Реактивность кишечного эпителия на фоне действия гипоксии разного генеза. Актуальные вопросы современной медицины: Материалы IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств. Астрахань. 2019:274-276.
Davlatova I.S., Naumova L.I., Shishkina, T.A. Reactivity of the intestinal epithelium against the background of

- hypoxia of various origins. Topical issues of modern medicine: Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference of the Caspian States. Astrakhan. 2019;274-276. (In Russian).
eLIBRARY ID: 42842333; EDN: CVIFSH
24. Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):82-92.
Litvitskiy P.F. Regional blood flow and microcirculation disorders. Regional blood circulation and microcirculation. 2020;19(1):82-92. (In Russian).
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92>
 25. Байбеков И.М., Бутаев А.Х., Байбеков А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия и возможности её использования для диагностики в хирургии. Вестник экстренной медицины. 2013;2:56-58.
Baibekov I.M., Butaev A.Kh., Baibekov A.I. Laser Doppler flowmetry and its possible use for diagnostic in surgery. Bulletin of Emergency Medicine. 2013;2:56-58. (In Russian).
 26. Крылов К.М., Юрова Ю.В., Крылов П.К., Орлова О.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в комбустиологии. Скорая медицинская помощь. 2017;18(1):29-33.
Krylov K.M., Yurova Yu.V., Krylov P.K., Orlova O.V. Laser Doppler flowmetry in combustiology. Emergency. 2017;18(1):29-33. (In Russian).
eLIBRARY ID: 28289931; EDN: XVBUCH
 27. Миронов, С.П., Ветрилэ С.Т., Крупаткин А.И., Швеце В.В. Микрогемодициркуляция нервных корешков и твердой мозговой оболочки до и после дискэктомии при поясничных болях. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2006;3:57-60.
Mironov, S.P., Vetrila S.T., Krupatkin A.I., Shvets V.V. Micro-hemodirculation of nerve roots and dura mater before and after discectomy for lumbar pain. Bulletin of Traumatology and Orthopedics. N.N. Priorova. 2006;3:57-60. (In Russian).
eLIBRARY ID: 9227109; EDN: HTXVSB
 28. Неймарк, А.И., Сизов К.А., Кондратьева Ю.С. Использование лазерной доплеровской флоуметрии в оценке микроциркуляторных расстройств у больных с хроническим циститом на фоне озонотерапии. Лазерная медицина. 2011;15(4): 18-21.
Neimark A.I., Sizov K.A., Kondratieva Yu.S. The use of laser Doppler flowmetry in the assessment of microcirculatory disorders in patients with chronic cystitis on the background of ozone therapy. Laser Medicine. 2011;15(4):18-21. (In Russian).
eLIBRARY ID: 17100608; EDN: OKFNOX

Сведения об авторах

Антон Сергеевич Куяров — аспирант кафедры урологии им Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Нижний Новгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0503-6128>

kuyarov.anton@mail.ru

Елена Борисовна Киселева — канд. биол. наук; старший научный сотрудник НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Нижний Новгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4769-417X>

kiseleva84@gmail.com

Лев Александрович Матвеев — канд. физ.-мат. наук; старший научный сотрудник лаборатории волновых методов исследования структурно-неоднородных сред ИПФ РАН

Нижний Новгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5736-820X>

lionnn52rus@mail.ru

Варвара Вадимовна Дуденкова — канд. физ.-мат. наук; научный сотрудник НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Нижний Новгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-6761-5585>

orannge@mail.ru

Ольга Сергеевна Стрельцова — д-р мед. наук, доцент; профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Нижний Новгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-9097-0267>

strelzova_uro@mail.ru

Information about the authors

Anton S. Kuyarov — M.D., Postgrad. Student, Dept. of Urology n.a. E.V. Shakhov, Privolzhsky Research Medical University

Nizhny Novgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-0503-6128>

kuyarov.anton@mail.ru

Elena B. Kiseleva — Cand.Sc.(Bio); Senior Researcher, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University

Nizhny Novgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4769-417X>

kiseleva84@gmail.com

Lev A. Matveev — Cand.Sc.(Phys and Math); Senior Researcher, Laboratory of Wave Methods for Studying Structurally Inhomogeneous Media, Federal Research Centre — Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences

Nizhny Novgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5736-820X>

lionnn52rus@mail.ru

Varvara V. Dudenkova — Cand.Sc.(Phys and Math); Researcher, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University

Nizhny Novgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6761-5585>

orannge@mail.ru

Olga S. Strelzova — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology n.a. E.V. Shakhov, Privolzhsky Research Medical University

Nizhny Novgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-9097-0267>

strelzova_uro@mail.ru