

## The statistical evaluation of concomittant pathologic processes in prostatic adenoma

Ie. Zota, \*V. Bobu, V. Petrovici, L. Sinitsina, A. Tanase

Department of morphopathology, Department of urology and surgical nephrology  
Nicolae Tesmitsanu State University of Medicine and Farmacy  
165, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: victor.bobu64@gmail.com. Manuscript received April 22, 2013; revised June 11, 2013

### Abstract

This study aims to assess the statistical figures of morphopathological aspects of prostatic adenoma using the methods of statistical processing and analyzing to determine the informative indices of variability and the trend of the development of the pathological processes concurrent to the Benign Prostate Hiperplasia (BPH). It has been found that in 30 patients aged 45-68 along with BPH the pathological processes with a predominance of the inflammatory, dystrophic and discirculatory ones, involving all the structural elements of the adenoma and its bordering zones, have been identified. The level of activity of the processes, including the inflammatory processes in the peripheral area has been found out. The inflammatory processes of moderate and emphasized activity (the II<sup>nd</sup> and III<sup>d</sup> degrees) have made up a maximum frequency and accounted for 77% of the cases, being followed by circulatory disorders of the II<sup>nd</sup> and III<sup>d</sup> degrees of activity, what has corresponded to 76% of cases.

**Key words:** adenoma, prostate, benign prostatic hyperplasia, prostatitis, statistics.

## Статистическая оценка сопутствующих патологических процессов при аденоме простаты

Ие. Зота, В. Бобу, В. Петрович, Л. Синицина, А. Танасе

### Реферат

В данном исследовании отражена статистическая оценка морфопатологических аспектов, выявленных при аденоме простаты, использованы методы статистической обработки и анализа для выявления информативных параметров вариабельности, а также тенденции развития патологических процессов, которые сопутствуют доброкачественной гиперплазии простаты (ДГП). Установлено, что у 30 пациентов в возрасте 45-68 лет, одновременно с ДГП присутствуют патологические процессы, преимущественно воспалительные, дисциркуляторные и дистрофические, включающие все структурные элементы аденомы и ее пограничной зоны. Выявлена степень активности процессов, в том числе на периферии, что соответствовало зоне энуклеации аденомы. Воспалительные процессы умеренной и выраженной степени активности (II-III степень) соответствовали максимальной частоте и составили 77% случаев, за ними следовали дисциркуляторные нарушения II-III степени, которые составили 76%.

**Ключевые слова:** аденома, доброкачественная гиперплазия простаты, простатит, статистика.

### Actualitatea problemei

Adenomul de prostată, actualmente mai des întâlnită noțiunea de hiperplazie benignă a prostatei (HBP), este una din cele mai frecvente patologii urologice la bărbații de vârstă

înaintată [22, 4, 21, 16]. McNeal JG, (1983) remarcă că HBP reprezintă o proliferare celular-tisulară, care are loc exclusiv în zona de tranziție și la nivelul glandelor periuretrale [13, 15]. Frecvențe maxime ale HBP fiind înregistrate după vârsta de

50 de ani, este caracterizată histopatologic prin hiperplazia difuză sau focală a prostatei cu o simptomatologie predominantă clinic de dereglările micțiunii [22, 17].

O revizuire a literaturii de specialitate, autohtonă și din străinătate, din ultimele decenii, efectuată de noi, demonstrează opinii contradictorii referitor la originea, caracterul clinico-morfologic și gradul de activitate a proceselor patologice, precum și evoluția manifestărilor simptomatice ale HBP. Trebuie de menționat faptul că până în prezent nu există un consens în stabilirea cu certitudine a diagnosticului imagistic și morfopatologic al gradului de extindere a HBP, opinie similară expusă și de alți autori (Lepor H., 2004) [10]. În opinia unor autori, rolul-cheie în HBP îl constituie tulburările hormonale și sindromul metabolic, de asemenea fiind expuse și unele opinii referitor la rolul patologiei inflamatoare, acestea fiind într-un număr infim de mic [19, 20, 11]. În același context autorul remarcă că aspectele fiziopatologice, epidemiologice, și proveniența patogenetică a HBP sunt până în prezent incomplet relatate [11, 1]. Referitor la incidența HBP în coraport cu vârsta pacienților, de asemenea, în literatura de specialitate sunt expuse diverse opinii, frecvent contradictorii. În baza unui studiu efectuat la problema HBP, Калиниченко С.Б. (2009), afirmă că în mare parte bărbații cu vârsta cuprinsă între 40-50 de ani deja suportă schimbări hiperplazice glandulare în parenchimul prostatic [6, 21]. Conform opiniei majoritare din ultimele decenii, circa 60% dintre pacienți manifestă schimbări histologice ale HBP după vârsta de 60 de ani, din care în circa 40% din cazuri manifestă o simptomatologie clinică respectivă. În acest context Dr. F. Miclea menționează că frecvența manifestărilor clinice ale HBP la vârsta de 60 de ani constituie 60%, iar la 70 de ani și 80 de ani se înregistrează respectiv în 70% și 80% cazuri, afirmație exprimată și de alți cercetători. În această ordine de idei, unii autori remarcă faptul că probabilitatea incidenței HBP la vârsta de 40-49 de ani este de 11,3 % și la vârsta de 80 de ani - 81,4 % [14, 17, 6, 23]. O altă problemă nu mai puțin semnificativă, în pofida variației largi a tacticilor medico-chirurgicale și destul de problematică, o constituie evoluția perioadei pre- și postoperatorii, frecvent determinată de apariția diverselor complicații. Cu referință la dinamismul progresării anuale a HBP, conform unor studii din ultimii ani, aceasta are o evoluție de circa 0,6 mm pe an [13].

Astfel, numărul infim de mic al lucrărilor, inclusiv în Republica Moldova, cu referință la particularitățile proceselor patologice care însoțesc HBP, cele existente nefiind relevante și neelucidând detaliat problema particularităților morfopatologice, uneori fiind și contradictorii, constituie un argument concludent pentru efectuarea unui studiu asupra evaluării aspectelor morfopatologice lezionale în HBP. Lucrarea de față reflectă cele mai importante particularități relevate de noi în cadrul HBP la nivel de noduli și la limita lojei de adenomectomie.

**Scopul** studiului dat vizează evaluarea statistică a aspectelor morfopatologice constatate în adenomul de prostată prin utilizarea metodelor de prelucrare și analiză statistică în determinarea indicilor informaționali ai variabilității, precum și a tendinței de evoluție a proceselor lezionale în HBP.

## Material și metode

Drept material pentru studiul dat a servit rezultatul explorărilor histologice ale pieselor operatorii (structurile nodulare adenomatoase) și biopsiile prelevate la limita enucleării nodulilor (10 cazuri) în rezultatul adenomectomiei transvezicale în HBP de la 30 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 45-68 de ani. Probele tisulare au fost inițial fixate în sol. formol neutru de 10%, ulterior tratate conform protocolului standard pentru investigațiile histopatologice. La etapa de colorație au fost utilizate colorațiile *H&E*, *van Gieson*, *Azur-eozină*. Pentru evaluarea statistică comparativă a caracterului și gradului de activitate a proceselor patologice atestate concomitent adenomului prostatic, în dependență de componentul structural tisular (*stroma fibromusculară, componentul acinar-ductal glandular și la limita zonei periferice de enucleere*) s-a elaborat o scară de apreciere a modificărilor atestate, în care: 0 – fără modificări; 1 – gradul I (activitate slabă); 2 – gradul II (activitate moderată); 3 – gradul III (activitate pronunțată). Datele obținute în baza explorărilor histologice s-au prelucrat, utilizând prelucrarea statistică în pachetul de Soft STATISTICA 7.0.61.0 En al companiei StatSoft, Inc. (SUA), (2006) prin metode de analiză statistică variațională, construirea histogramelor [2, 15].

## Rezultate

În cadrul studiilor întreprinse și realizate pe parcursul ultimilor 2-5 ani asupra HBP și evaluării managementului medico-chirurgical s-a remarcat faptul că odată cu particularitățile hiperplazice ale parenchimului glandular (fig. 1A) s-a constatat o gamă largă de modificări patologice la nivel de stromă (fig. 1B), structurilor acinar-glandulare și în zona de enucleere a nodulilor în HBP (fig. 2-4). Analiza particularităților lezionale efectuată de noi de pe poziții anatomice și patogenetice au permis o cuantificare a acestora în: *proces inflamatorii (infiltrativ celulare și proliferativ-fibroplastice)*, *proces distrofice, tulburări vasculare-circulatorii*, fiind evaluate statistic conform zonelor morfostructurale ale nodulilor în HBP (fig. 5).

În conformitate cu datele analizelor statistice comparative (fig. 6), procesele patologice identificate histologic concomitente adenomului prostatic cu implicarea stromei fibro-musculare au alcătuit  $21,2 \pm 2,35$ ; ale componentului acinar-ductal –  $22,76 \pm 2,35$  și în zona periferică de enucleere  $22,3 \pm 1,99$ . Astfel, analiza comparativă a proceselor patologice detectate în adenomul voluminos de prostată, în coraport cu zonele examinate, la diferite niveluri ale componentelor structurale, efectuată în baza datelor obținute nu a stabilit deosebire statistică între acestea ( $p > 0,05$ ).

Conform analizei reflectate în histogramele de distribuție a pacienților (fig. 7) în baza activității proceselor patologice decelate în componentul *structural stromal fibromuscular* s-a constatat că în cadrul proceselor inflamatorii *infiltrativ-celulare (A)*, incidența activității s-a repartizat aproximativ egal, cu predominarea nesemnificativă a activității de gr. III, constituind 37%. O altă incidență s-a stabilit la procesele inflamatorii *proliferativ-fibroplastice (B)*, unde valorile maxime au revenit activității de gr. I (43%), fiind urmată de gr. II

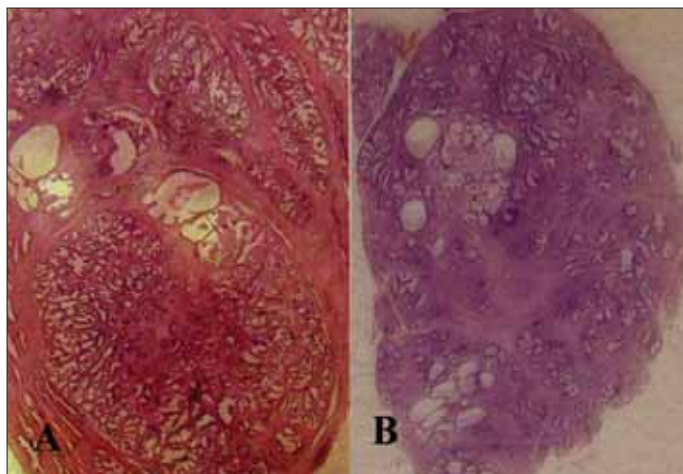


Fig. 1. Aspect microtopografic al prostatei în hiperplazia benignă x 4 Colorație VG (A) și H&E \*B).

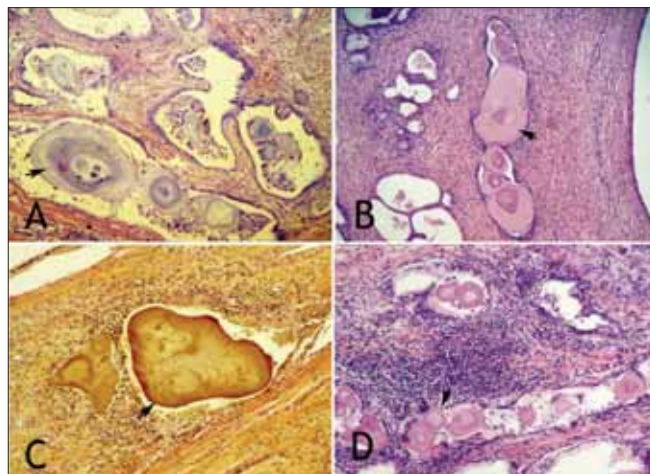


Fig. 2. Aspect microscopic de ansamblu al leziunilor distrofice (a-b) și distrofico-inflamatorii (c-d) în HBP x 75. Colorație H&E (ABD) și van Gieson (C).

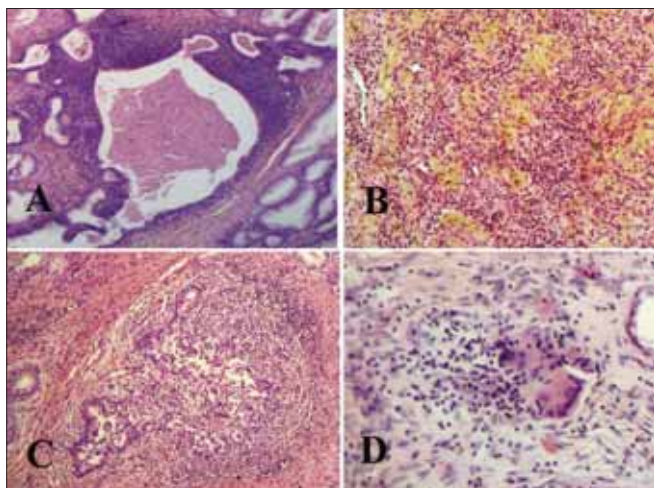


Fig. 3. Leziuni inflamatorii acinar-ductale (a, c) și stromale (b, d) în HNP Colorație H&E (ACD) și van Gieson (B) x 100.

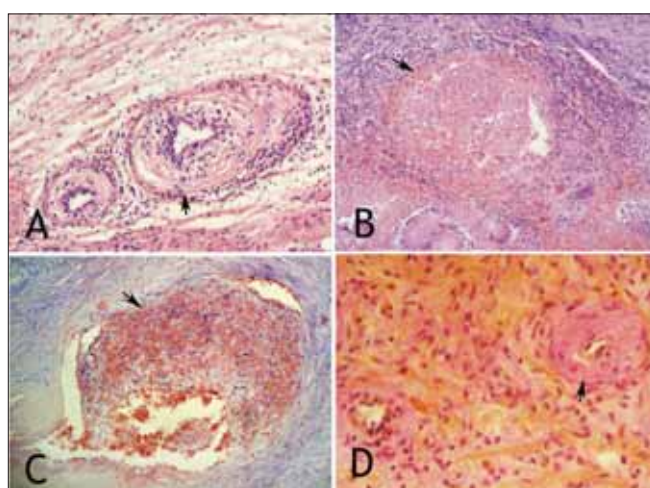


Fig. 4. Leziuni vasculare și circulatorii în HNP Colorație H&E (ABC) și van Gieson (D) x 100.

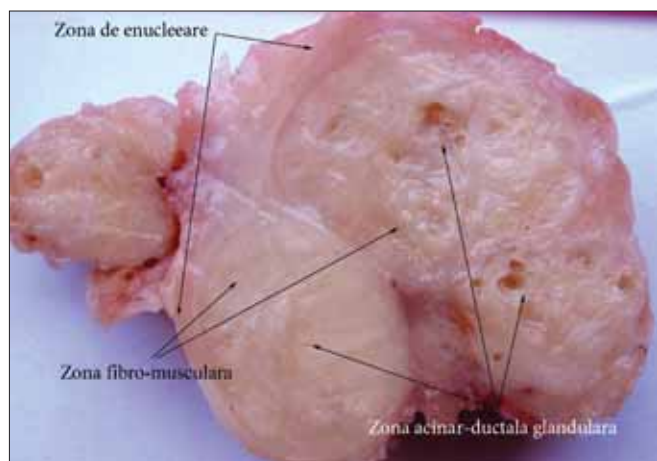


Fig. 5. Aspect macroscopic al adenomului prostatic și zonelor examinate. Macropreparat.

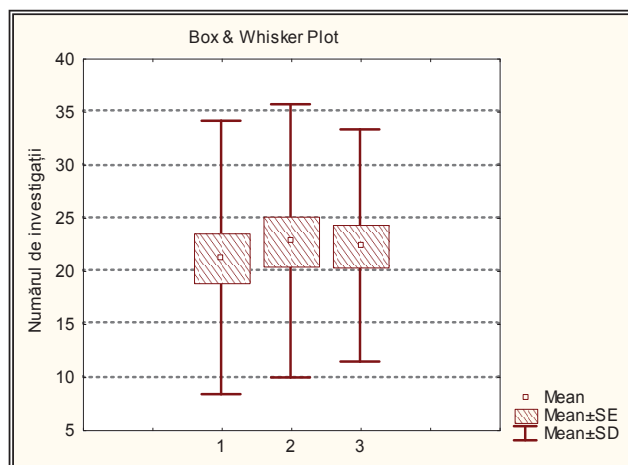


Fig. 6. Date comparative ale repartiției proceselor patologice concomitente adenomului prostatic. 1) Stroma fibro-musculară; 2) Componentul acinar.

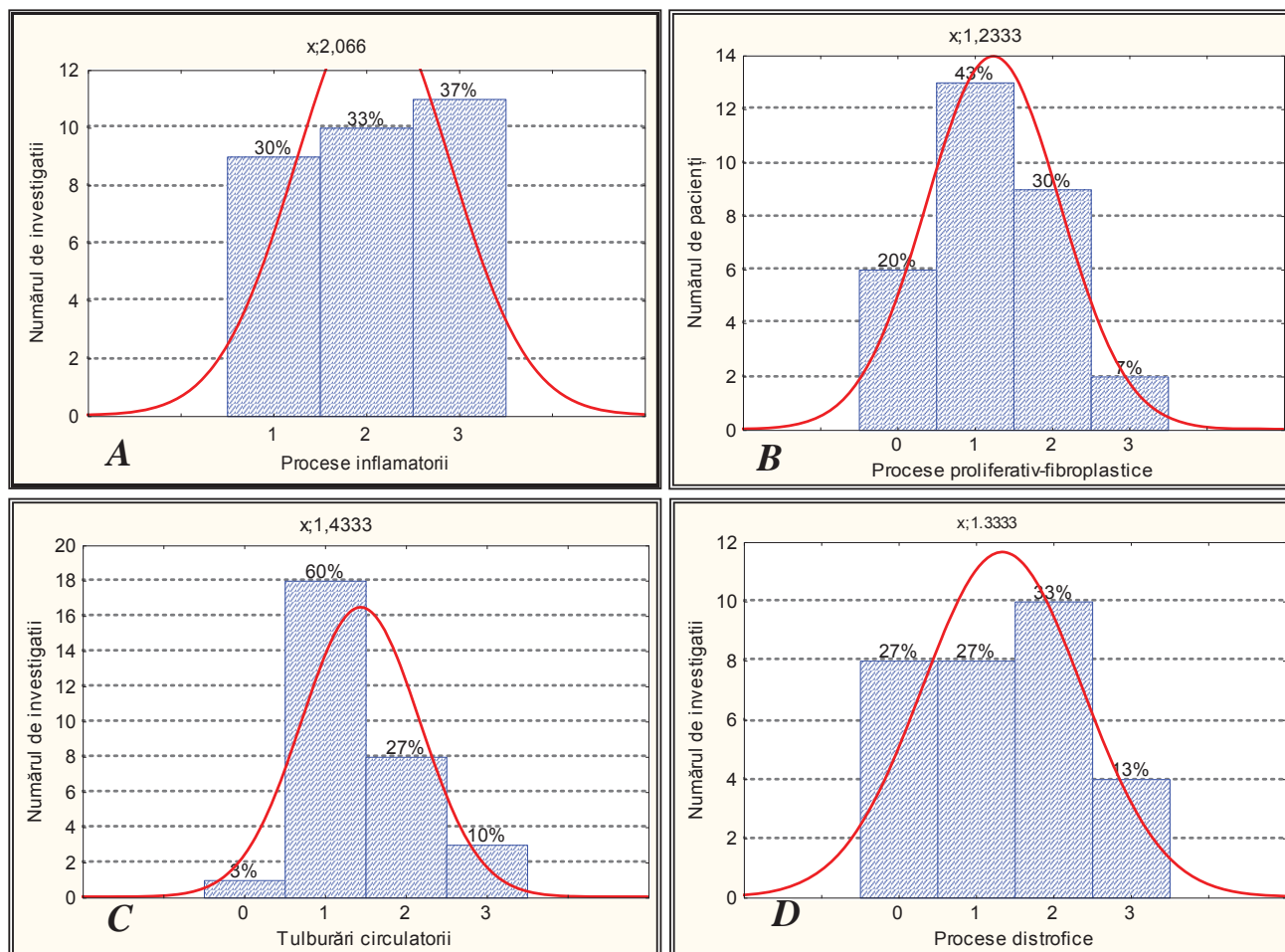


Fig. 7. Histogramele de distribuție a pacienților în funcție de activitatea proceselor patologice în stroma fibromusculară, unde: A – procese inflamatorii infiltrativ-celulare; B – procese inflamatorii proliferativ-fibroplastice; C – dereglări circulatorii; D – procese distrofice. Gradele de activitate: 0 – fără activitate; 1 – ușoară; 2 – moderată; 3 – pronunțată.

cu 30% și fără activitate 0 (20%). Totodată, în componentul stromal fibro-muscular s-a stabilit o tendință de deplasare a centrului de distribuție a frecvenței în direcția valorilor mici ale activității proceselor inflamatorii proliferativ-fibroplastice.

Tulburările circulatorii (C) au manifestat valori maxime ale gradului I de activitate, constituind 60%, comparativ cu gr. II (27%), gradul III (10%) și fără activitate 0 (3%). Conform histogramei respective, centrul de distribuție a frecvențelor, de asemenea, are o simetrie de stânga, deci spre valorile mici ale activității tulburărilor circulatorii. Histograma activității proceselor distrofice (D) a constatat absența activității, gr. 0 și activitate de gradul I în 27% din cazuri. Activitatea de gr. II s-a stabilit în 33%, iar incidența minimă revine activității de gr. III cu 13%. În cadrul proceselor distrofice, centrul de distribuție a frecvențelor are, de asemenea, o simetrie de stânga, deci având o tendință de deplasare în direcția valorilor mici ale activității proceselor distrofice.

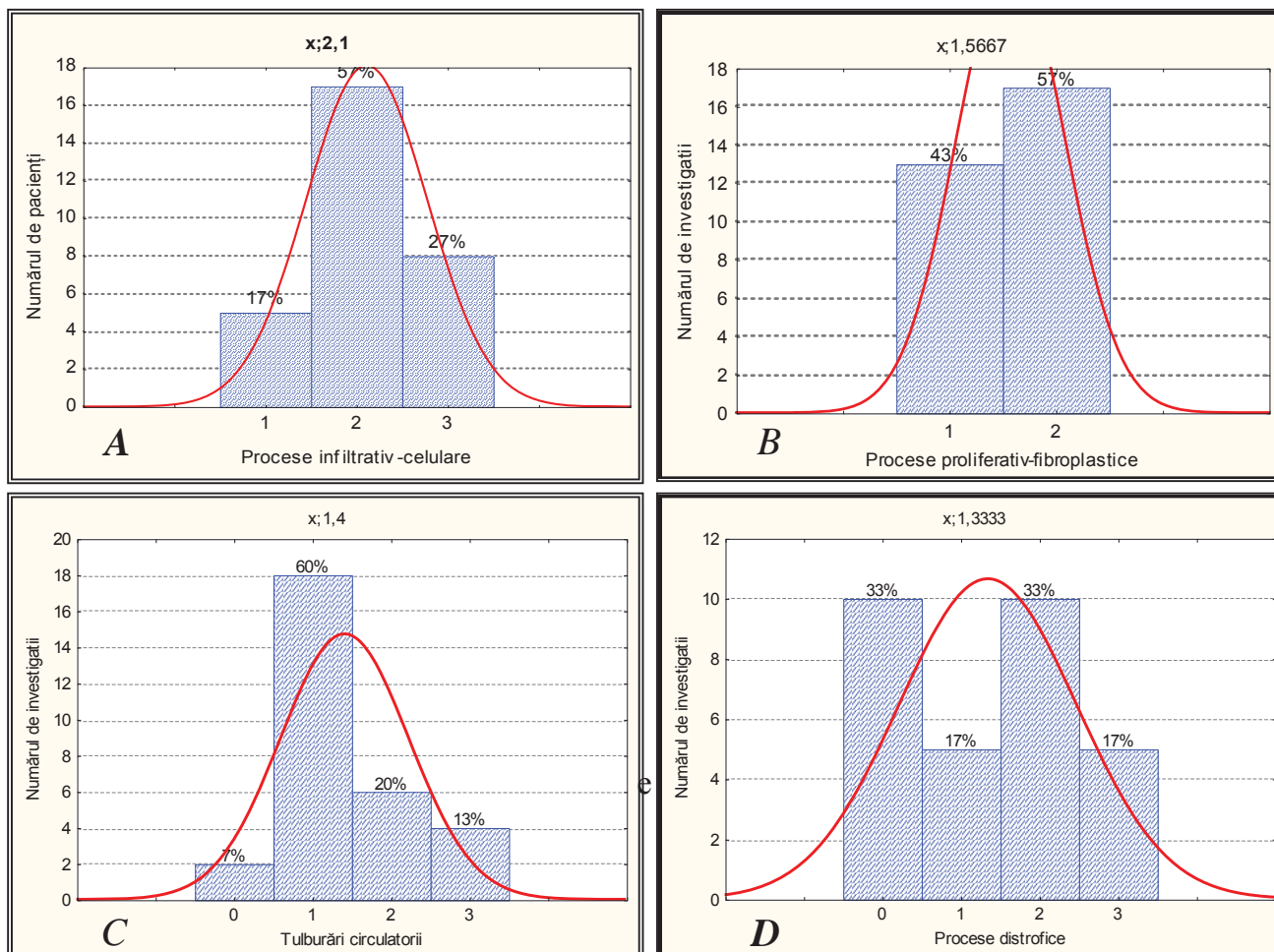
Prin urmare, comparând valorile gradelor de activitate II și III s-a stabilit că locul primordial le revine proceselor inflamatorii celulare, care alcătuiesc 70%, urmate de procesele distrofice cu 46%, procesele proliferativ-fibroplastice 37% și tulburările circulatorii cu 37% din cazuri (fig. 5).

Prin analiza histogramelor de distribuție a proceselor

patologice în componentul *acinar-ductal glandular* (fig. 8), s-a constatat că în cadrul proceselor patologice inflamatorii *infiltrativ-celulare* (A), incidența maximă îi revine activității de gr. II, care alcătuiește 57%, după care urmează activitatea de gr. III cu 27% și gr. I cu 17% din cazuri. S-a stabilit o tendință de deplasare a centrului de distribuție a frecvențelor în direcția valorilor mari ale activității proceselor inflamatorii celulare. Histograma de distribuție a valorilor activității proceselor inflamatorii *proliferativ-fibroplastice* (B) a stabilit că incidența activității proceselor inflamator-proliferative s-a repartizat între gradele I și II de activitate, alcătuind 43% și 57%, respectiv.

În cadrul modificărilor circulatorii (C), incidența maximă le-a revenit dereglărilor de activitate slabă gr. I, alcătuind 60%, după care urmează, în descendență, gradele II (20%), III (13%) și fără activitate (17%). O tendință de deplasare a centrului de distribuție a frecvențelor se observă în direcția valorilor mici ale activității. Procesele distrofice reflectate prin histograma D au predominat în cazurile fără activitate și în activitatea de gr. II, constituind fiecare câte 33% din cazuri, iar gradele I și III au alcătuit fiecare câte 17%.

Așadar, analizând histogramele de distribuție a pacienților în baza activității proceselor patologice în componentul



**Fig. 8. Histogramele de distribuție a pacienților în funcție de activitatea proceselor patologice în componentul glandular acinar - ductal prostatic unde: A – procese inflamatorii infiltrativ-celulare; B – procese inflamatorii proliferativ-fibroplastice; C – tulburări circulatorii; D – procese distrofice. Gradele de activitate: 0 – fără activitate; 1 – ușoară; 2 – moderată; 3 – pronunțată.**

structural acinar-ductal prostatic în hiperplazia de prostată s-a stabilit că incidența maximă le-a revenit proceselor inflamatorii infiltrativ celulare, unde gradele majore de activitate (II, III) alcătuiesc 84% din cazuri, iar activitatea proceselor proliferativ-fibroplastice s-a repartizat între gradele I și II, 43% și 57%, respectiv.

O particularitate semnificativă relevată în studiul dat au constituit-o rezultatele analizei reflectate în histogramele de distribuție a pacienților în baza activității proceselor patologice atestate în zona periferică, de enucleere a adenomului (fig. 9). În baza analizei s-a stabilit că în cadrul proceselor inflamatorii în această zonă (A) incidența maximă îi revine gradului II de activitate a leziunilor inflamatorii, alcătuind 40%, după care urmează gradul III cu 37%, apoi gradul I cu 20% și fără activitate a proceselor în cauză gr. 0 constituind doar 3%.

Conform histogramei din figura 9, s-a stabilit o tendință de deplasare spre dreapta a centrului de distribuție a frecvențelor, deci în direcția valorilor mari ale activității procesului inflamator celular. Analiza histogramei de distribuție în cadrul

proceselor proliferativ-fibroplastice (B) a stabilit că incidența maximă îi revine activității procesului patologic de gr. I, constituind 57% din cazuri, după care urmează gr. II – 27%, gr. III – 7% și lipsa activității proceselor – 10%. Gradul de distribuție a valorilor are o tendință de deplasare spre valorile mici ale proceselor proliferativ-fibroplastice. Incidența maximă în cadrul tulburărilor circulatorii (C) îi revine gradului II de activitate și alcătuiește 43%, după care urmează activitatea de gradul III cu 33% din cazuri. Gradul I a constituit 20% dintre pacienți și în 3% din cazuri nu s-a manifestat o activitate a tulburărilor circulatorii. În cadrul procesului distrofic (D) incidența maximă îi revine gradului de activitate 1-40%, după care urmează gradul II – 37%. Totodată, la 23% dintre pacienți nu s-a determinat o activitate a procesului distrofic.

Prin urmare, este de remarcat faptul că în baza histogramelor de distribuție a activității în zona de enucleere s-a stabilit că incidența maximă le revine proceselor inflamatorii cu grad avansat al activității (II și III), ele alcătuind 77%. Urmează tulburările circulatorii, unde gradele II și III de activitate au constituit 76%.

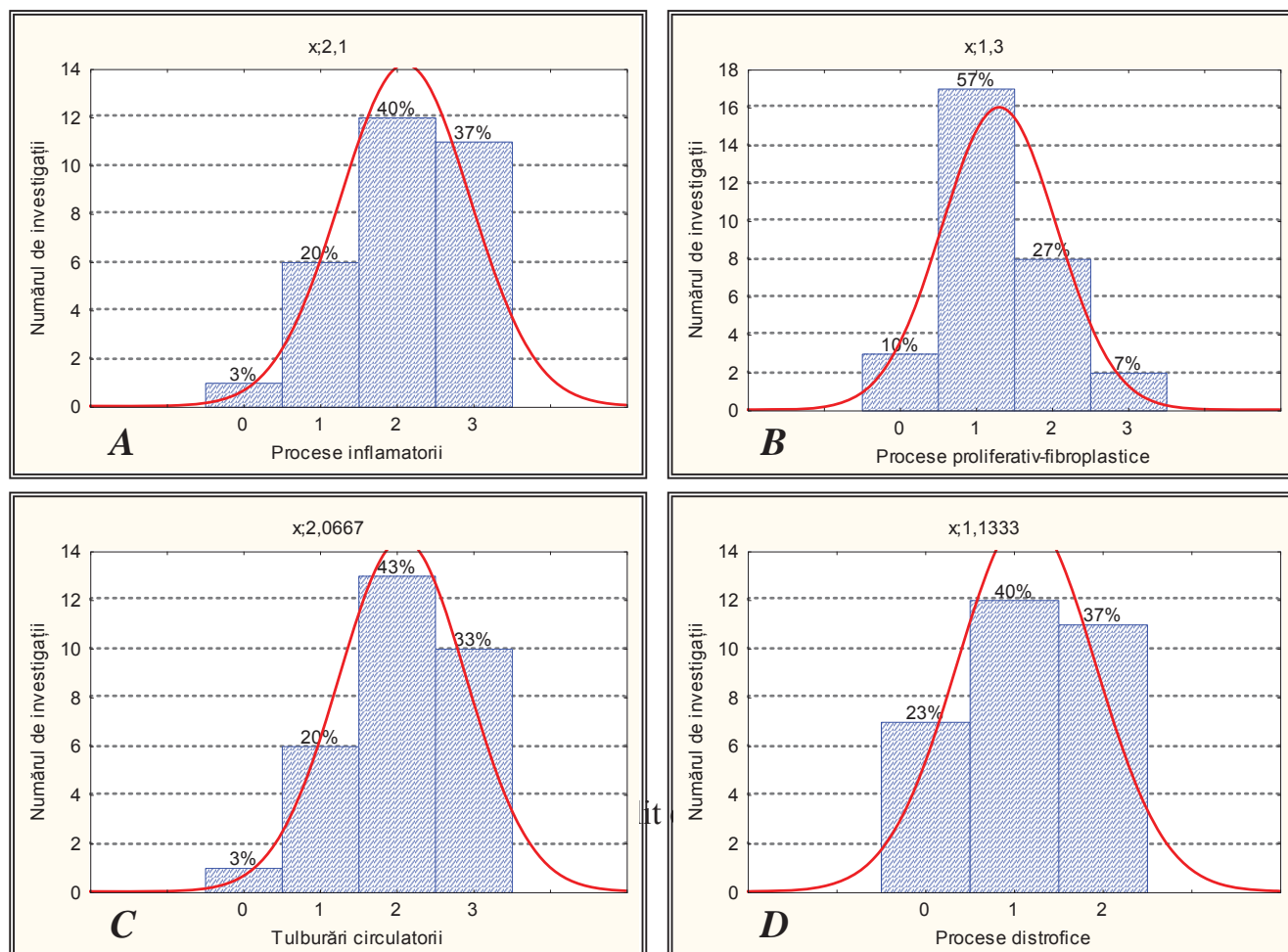


Fig. 9. Histogramele de distribuție a pacienților în funcție de activitatea proceselor patologice în zona de enucleere, unde: A – procese inflamatorii infiltrativ-celulare; B – procese inflamatorii proliferativ-fibroplastice; C – tulburări circulatorii; D – procese distrofice. Gradele de activitate: 0 – fără activitate; 1 – ușoară; 2 – moderată; 3 – pronunțată.

### Discuții

Prezentul studiu a prezentat explorările țesutului prostatic în HBP și a relevat prezența unor particularități patologice evolute concomitent în componentul structural și la limita de enucleere, manifestând frecvent o consecutivitate a acestora în coraport cu zonele examinate, care au relevat un coraport dintre acestea de  $21,2 \pm 2,35$  și  $22,76 \pm 2,35$ , fapt reflectat de rezultatele analizei statistice comparative, unde s-a atestat că  $p > 0,05$ , adică lipsa deosebiriilor statistice. În paralel s-a constatat că dezvoltarea HBP este însoțită frecvent de procese distrofice, acestea fiind caracterizate de diferite grade de activitate cu o frecvență de la 13% la 40%.

Una din particularitățile patologice atestate erau caracterizate de prezența corpusurilor amilacee și de calculi, fapt care indică la evoluția și frecvența litiazei de prostată în HBP. Conform unor studii la acest subiect, acestea conțin săruri: fosfat de calciu, magneziu, potasiu, carbonat de calciu sau calciu oxalat [5].

O altă particularitate relevată în rezultatul studiului morfopatologic și al analizelor statistice a constituit-o aprecierea caracteristicilor proceselor inflamatorii și a activității acestora,

care conform observațiilor noastre însoțesc HBP. Acest fapt, în ultimele decenii, constituie obiectul-cheie în discuțiile științifice, și anume, rolul proceselor inflamatorii în patogeneza HBP [18, 8].

De remarcat faptul, că procesele inflamatorii atestate în cadrul HBP manifestă frecvent un caracter cronic sau acut, cu o repartizare focală și difuză. Conform datelor literaturii de specialitate străine, frecvența proceselor inflamatorii în HBP oscilează de la 52,2% [24] la 98,0% [7].

Conform rezultatelor studiului efectuat de noi, incidența maximă le-a revenit proceselor inflamatorii cu activitate avansată, care a constituit în componentul acinar-ductal 84%, în stromă 70% și în zona de enucleere 77% din cazuri. Prin urmare, trebuie de menționat că în stromă și în zona de enucleere a nodulilor, comparativ cu zona acinar-ductală, procesele inflamatorii sunt asociate destul de des cu tulburările vascular-circulatorii cu o frecvență de 37% și 76% din cazuri, respectiv. În mare parte, procesul inflamator era prezentat cu predilecție de elementele limfocitare. În opinia noastră, specificarea completă a caracterului proceselor inflamatorii demonstrează că în HBP, preexistența sau coexistența unei

prostatite cronice, vorbesc despre originea acestei maladii, particularități observate și de alți cercetători [8, 9].

Astfel, constatăm că rezultatele examinărilor morfopatologice și analizei statistice efectuate au relevat date concludente cu impact științifico-practic asupra aprecierii activității principalelor procese patologice, care însoțesc HBP, în cadrul cărora predomină cele de origine inflamatorie cu un caracter cronic și acut, inclusiv în zona de enucleere. Acest fapt argumentează cu certitudine că la nivelul lojei după adenomectomie persistă un proces inflamator semnificativ, care constituie un risc major în pronosticul postoperatoriu.

### Concluzii

În conformitate cu rezultatele examinărilor histologice și tehnologiilor informaționale statistice în HBP, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 45-68 de ani, concomitent cu evoluția hiperplaziei nodulare predomină procese de origine inflamatorie cronică cu divers grad de activitate, atât în structurile nodulare cât și la nivelul lojei adenomului.

Prin analiza histogramelor de distribuție a activității proceselor patologice în zona de enucleere s-a stabilit că incidența maximă le revine proceselor inflamatorii de activitate moderată și pronunțată (gradul II și III), ele alcătuind 77%, fiind urmate de dereglările circulatorii, unde gradele II și III de activitate au constituit 76% din cazuri.

Este relevantă importanța rezultatelor detectate prin aprecierea caracterului și gradului de activitate a proceselor patologice în HBP, astfel încât cunoscând nivelul activității lezionale în structurile HBP, se poate recurge la noi tentative chirurgicale-terapeutice în optimizarea unei terapii adecvate și de restabilire a hemostazei regionale.

### References

1. Briganti Alberto, Capitanio Umberto, Suardi Nazareno, et al. Benign Prostatic Hyperplasia and Its Aetiologies. *European Urology*. 2009;8(supliment):865-871.
2. Brehm K, Wolf M, Beland H, et al. Analysis of differential gene expression in *Echinococcus multilocularis* larval stages by means of spliced leader differential display. *Int. J. Parasitol.* 2003;33(11):1145-59.
3. Chan YH. Biostatistics 104: Correlational Analysis. *Singapore Med. J.* 2003;44(12):614-619.
4. Emberton M, Andriole G, De la Rosette I, et al. BPH. A progressive disease of the ageing male. *Urology*. 2003;61:267-273.
5. Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P, et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol*. 2004;45:333-8.
6. Irani J, Brown CT, Meulen J, et al. A review of guidelines on benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: are all guidelines the same? *BJU Int*. 2003;92:937-42.
7. Kohnen PW, Drach GW. Pattern of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J. Urol*. 1979;121:755-60.
8. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate*. 2002;52:43-58.
9. Kramer G, Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol*. 2006;16:25-9.
10. Lepor H. Pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Rev. in Urology*. 2004;6(Suppl. 9):S3-S10.
11. Liu L, Li Q, Han P, et al. Evaluation of interleukin-8 in expressed prostatic secretion as a reliable biomarker of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2009;74:340-4.
12. Loeb S, Kettermann A, Carter HB, et al. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *J Urol*. 2009;182:1458-62.
13. McNeal JG. The prostate gland: morphology and pathobiology. *Mono-grafy Urological*. 1983;4:3-33.
14. Miclea F. Hiperplazia benignă de prostată aspecte actuale de diagnostic și tratament. [Benign hiperplazia of prostate – actual aspects of diagnosis and treatment]. *Arta Medica*. 2006;Ed. specială:27-30.
15. Parsons JK, Kashefi C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2008;53:1228-35.
16. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The influence of baseline parameter in international prostate symptoms core with dutasteride tamsulosin and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol*. 2009;55:461-71.
17. Rosette JJMCH, Alivizatos G, Madersbacher S, et al. EAU guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol*. 2001;40:256-64.
18. Theyer G, Kramer G, Assmann I, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest*. 1992;66:96-107.
19. Thompson TC, Yang G. Regulation of apoptosis in prostatic disease. *Prostate Suppl*. 2000;9:25-8.
20. Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol*. 2005;40:121-8.
21. Kalinichenko SJu, Tyuzikov IA. Prakticheskaya andrologiya [Practical andrology]. M.: Prakticheskaya meditsina [M: Applied medicine]. 2009;399.
22. Kraevskiy NA, Smolyanikova AV, Sarkisova DS. Patologoanatomicheskaya diagnostika opukholy cheloveka. [Pathoanatomical diagnostics of human tumours]. Moskva: Meditsina [Moscow: Medicine], 1982;512.
23. Trapeznikova MF, Kazantseva IA. Morfologicheskaya otsenka roli vospaleniya predstatel noy zhelezy v razvitiy ostroy zaderzhki mocheispuskaniya u patsientov s dobrokachestvennoy giperplaziei prostaty [Morphological assessment of the role of the prostate gland inflammation in the development of a sharp delay of the urination in the patients with a good-quality hyperplasia of prostate]. Materialy 3-y Vserossiyskoy konferentsii [Materials of the 3rd All-Russian conference]. Moskva [Moscow], 2006;123-124.
24. Holafyan AA. Sovremennye statisticheskie metody meditsinskih issledovaniy [Modern statistical methods of medical researches]. 2008;320.