

# Роль гормональных факторов и нарушения кровоснабжения предстательной железы в патогенезе ДГПЖ

The role of the hormonal factors and blood supply disturbances of the prostate in the pathogenesis of the benign prostatic hyperplasia

V.I. Kirpatovskiy, K.G. Mkrtchan,  
E. V. Frolova, A. V. Kazachenko

The scientific data of the last years shows that increased level of the testosterone in the blood is not a main factor of the development of benign prostatic hyperplasia (BPH), though the exogenous supply in big doses is used for the induction of BPH in the experimental animals. Moreover the growth of the frequency of the BPH is linked to the low level of the testosterone, which is a part of the ageing and a consequence of the pathological conditions, such as metabolic syndrome or diabetes. The increased conversion into dihydrotestosterone is a compensatory way in the state of androgen deficiency, which is more active and can induce cell proliferation in prostate due to 5-alpha-reductase activation. The increase in the activity of this enzyme could be linked with the alterations in the blood supply to the prostate and consequent tissue hypoxia. Importantly, the main factor leading to BPH is the increased transformation of the testosterone into the 17-beta-estradiol, as a result of which a increased proportion of the testosterone/estradiol could be seen, which is typical for the patients with BPH. Nevertheless, the action of the estrogens in terms of the proliferation of the prostate cells is controversial and depends on the proportion of the alpha- and beta-receptors activity and androgen/estrogen proportion. The patients with the metabolic syndrome and androgen deficiency and disturbances of the carbohydrates metabolism have another important factor, which leads to the development of the BPH – hyperproduction of the insulin and insulin-like growth factor.

*В.И. Кирпатовский, К.Г. Мкртчян, Е.В. Фролова,  
А.В. Казаченко*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, Москва

**Д**оброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин пожилого возраста, причем частота ее выявления в последние годы все возрастает [1-4]. Несмотря на многолетние исследования, патогенез ДГПЖ остается не до конца ясным, в связи с чем до настоящего времени не имеется возможности четко описать последовательность и взаимосвязь изменений метаболизма, ведущих к пролиферации клеток предстательной железы (ПЖ) и развитию ДГПЖ.

Основную роль в индукции пролиферации ткани ПЖ отводят возрастным изменениям гормонального фона мужского организма и, в первую очередь, метаболизма тестостерона. Роль тестостерона в формировании мужских половых органов, в том числе ПЖ, считается основополагающей, и его действие связано с индукцией через андрогенные рецепторы пролиферации стромальных и железистых клеток ПЖ. Именно это свойство используется в экспериментальных исследованиях для индукции гиперплазии ПЖ у различных экспериментальных животных (мыши, крысы, кролики) в качестве моделей ДГПЖ, развивающейся у человека [5-7]. Введение тестостерона спонтанно гипертензивным крысам усиливало предсу-

ществующие нарушения мочеиспускания (увеличение частоты мочеиспусканий с уменьшением объема каждого мочеиспускания и учащение спонтанных сокращений мочевого пузыря вне фазы мочеиспускания), что сопровождалось увеличением массы предстательной железы [8]. Установлено также, что ДГПЖ не развивается у мужчин, кастрированных до пубертатного периода, и лишь эпизодически возникает у мужчин, подвергнутых кастрации после пубертатного периода [9]. В настоящее время накоплены неоспоримые данные, что снижение концентрации тестостерона в сыворотке крови с помощью ингибиторов его синтеза или медикаментозных средств с антиандрогенным действием у больных ДГПЖ ведет к уменьшению размеров увеличенной предстательной железы [10-15].

С другой стороны, выявляется явное несоответствие с выявляемым демографическими исследованиями прогрессивным увеличением частоты развития ДГПЖ с увеличением возраста мужчин и возрастным снижением у них концентрации тестостерона [16-18]. Дополнительную сложность в анализе роли тестостерона в развитии ДГПЖ создает тот факт, что пока неизвестно, насколько изменение концентрации тестостерона в крови соответствует изменению его концентрации в ПЖ, а также связано ли увеличение кон-

центрации тестостерона в ПЖ с инициацией или прогрессированием ДГПЖ и рака. Эти данные заставили признать, что наличие тестостерона необходимо для формирования ДГПЖ, но, по всей видимости, он не является основополагающим фактором в развитии этого заболевания [19, 20].

Хотя развитие ДГПЖ и расстройств мочеиспускания, вызванных ею, связаны между собой, они не находятся в прямой причинно-следственной связи, поэтому имеет смысл отдельно оценить влияние тестостерона на развитие дисфункции мочеиспускания у больных ДГПЖ, что обозначается как «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП). Данные литературы последних лет свидетельствуют, что возрастной дефицит тестостерона способствует усилению СНМП. Kim M.K. et al. [21] показали, что выраженность расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ, оцененная по IPSS, достоверно коррелировала с возрастом больных и концентрацией общего тестостерона в крови. Уровень общего тестостерона был достоверно ниже у больных с четырьмя и более эпизодами ноктурии. При более тяжелой симптоматике концентрация тестостерона была также ниже. К аналогичным выводам пришли Berges R et al. [18], которые на основании обследования 1763 мужчин разного возраста установили, что с увеличением возраста наряду с ростом уровня ПСА в крови с 0,8 до 1,9 нг/мл происходило уменьшение  $Q_{max}$  с 22,1 до 13,7 мл/сек и среднего объема мочеиспускания с 329 до 193 мл, что коррелировало с увеличением объема ПЖ. Koritsiadis G. et al. [22], изучая взаимоотношения уровня тестостерона в крови больных ДГПЖ с выраженностью инфравезикальной обструкции и СНМП, Shigehara K. et al. выявили достоверную негативную корреляцию между уровнем свободного тестостерона и детрузорного давления при максимальном потоке мочи ( $P_{det}Q_{max}$ ) и детрузорного давления при закрытой уретре ( $P_{det}Cl$ ). Выявили достоверно более высокие значения этих показателей у больных с уровнем свободного тестостерона менее 72 пг/мл по сравнению с пациентами, имеющими более вы-

сокий уровень свободного тестостерона. Все больные с признаками гиперактивности мочевого пузыря имели уровень свободного тестостерона менее 60 пг/мл. Заместительная терапия тестостероном энантатом (250 мг каждые 4 недели) у больных ДГПЖ через 1 год привела к уменьшению выраженности СНМП с  $15,7 \pm 8,7$  до  $12,5 \pm 9,5$  баллов IPSS, увеличению  $Q_{max}$  и среднего объема мочеиспускания, но не повлияла на объем остаточной мочи [23].

Таким образом, анализ вышеприведенных данных выявляет существенные противоречия в наших представлениях о действии тестостерона на предстательную железу. С одной стороны, экспериментальные исследования показывают, что его избыток (при экзогенном введении препаратов тестостерона) вызывает пролиферативные изменения в ткани ПЖ и соответствующие нарушения мочеиспускания, а недостаток тестостерона, обусловленный кастрацией животных, ведет к инволюции ПЖ, что подтверждается клиническими наблюдениями. С другой стороны, снижение концентрации тестостерона в крови, обусловленное возрастными изменениями его синтеза в яичках, сопровождается увеличением частоты выявления ДГПЖ с увеличением возраста и, следовательно, нарастания андрогенного дефицита и выраженности расстройств мочеиспускания, причем, терапия препаратами тестостерона уменьшает дизурическую симптоматику. Такое видимое противоречие может быть связано с действием других патогенетических факторов, существенно моделирующих влияние тестостерона на предстательную железу.

Такими факторами в настоящее время считаются:

- увеличение активности фермента 5- $\alpha$ -редуктазы (5-AP), приводящей к избыточной трансформации тестостерона в биологически более активный дигидротестостерон,
- хроническое нарушение кровоснабжения предстательной железы.
- изменение соотношения андрогены/эстрогены в сторону преобладания эстрогенов,
- избыточное пролиферативное

влияние других гормонов и факторов роста (инсулин, инсулиноподобный фактор роста).

## ДГПЖ И УВЕЛИЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ 5-AP

Фермент 5-AP выявляется не только в половых органах мужчины, но и в других тканях организма (кожа, поперечно-полосатая мускулатура, головной мозг и др.). Этот фермент катализирует превращение тестостерона в дигидротестостерон, обладающий в несколько раз большей пролиферативной активностью, чем тестостерон. Именно дигидротестостерон отвечает за формирование мужского фенотипа – формирование скелета, мышечной массы, оволосения по мужскому типу, психологических особенностей. Выявление повышенной активности 5-AP в гиперплазированной предстательной железе дало основание полагать, что развитие ДГПЖ связано с избыточной трансформацией тестостерона в дигидротестостерон [9].

В ПЖ выявляют 3 изофермента 5-AP (1-го, 2-го и 3-го типа), кодируемых генами SRD5A1, SRD5A2 и SRD5A3 соответственно. Андрогены регулируют экспрессию мРНК разных изоферментов 5-AP специфически в различных типах клеток ПЖ с участием рецепторов андрогенов. Эти рецепторы участвуют в негативном влиянии андрогенов на ген SRD5A3 [24]. Если в норме в ткани ПЖ преобладает изофермент 5-AP 2-го типа, то при ее заболевании (особенно при раке ПЖ) начинает преобладать 5-AP 1-го типа, который может катализировать синтез дигидротестостерона не из тестостерона, а путем метаболизации андростендиона в андростандион и последующим превращением в дигидротестостерон [25]. Именно с этим метаболическим путем связывают прогрессирование рака ПЖ после кастрации или антиандрогенной терапии. Имеются также данные о способности 5-AP 3-го типа восстанавливать не только тестостерон, но и андростендион и прогестерон как в культуре клеток, так и в образцах ткани, полученной из гиперплазированной или пораженной раком ПЖ человека [9]. Синтез и клиническое внедрение специфических

ингибиторов 5-AP (финастерид, дутастерид и др.) позволили добиться существенных успехов в лечении больных ДГПЖ [9-12, 14, 26].

Важным доказательством, что не тестостерон, а его метаболит – дигидротестостерон играет ключевую роль в развитии ДГПЖ, явились исследования, в которых было показано, что введение самцам крыс дутастерида в дозе 0,3 или 1 мг/кг/сутки в течение 14 дней наряду с уменьшением веса ПЖ на 34,9% и 37,0% соответственно приводило к уменьшению интрапростатической концентрации дигидротестостерона, но в 20-40 раз увеличивало интрапростатическую концентрацию тестостерона [13]. То есть, значительное повышение тканевой концентрации тестостерона не мешало атрофии ПЖ, вызванной уменьшением тканевой концентрации дигидротестостерона. Более того, введение тестостерона неполовозрелым собакам в течение месяца приводило к достоверному снижению индекса пролиферации в клетках ПЖ, что сопровождалось снижением экспрессии мРНК, кодирующей синтез 5-AP и CYP7B1, и резким увеличением экспрессии мРНК рецепторов эстрогенов  $\beta$ , также опосредующих антипролиферативные эффекты гормонов, тогда как экспрессия мРНК рецепторов андрогенов достоверно не менялась [27].

Данные Kumar R. et al. также свидетельствуют, что финастерид у крыс уменьшает концентрацию дигидротестостерона, но увеличивает концентрацию тестостерона и эстрадиола, а также отношения эстрогены/тестостерон+дигидротестостерон [28].

Безусловно мы признаем тот факт, что избыточное образование дигидротестостерона в ПЖ ведет к ее гиперплазии, тем не менее, пока не имеется четких научных данных о причинах увеличения активности 5-AP, приводящих к этому феномену. С точки зрения физиологической целесообразности причину повышения активности 5-AP объясняют включением компенсаторного механизма, направленного на восстановление андрогенного дефицита у стареющих мужчин [14]. Предполагается, что дигидротестостерон участвует в механизме, усиливающим действие тестостерона, что может

быть механизмом адаптации организма мужчины при снижении уровня циркулирующего тестостерона. Однако, конкретно молекулярные механизмы, меняющие активность 5-AP в ПЖ стареющего организма, пока не установлены.

Одно из возможных объяснений может быть связано с изменением тканевой концентрации кофактора 5-AP NADPH, необходимого для протекания реакции. Молекула 5-AP с одного конца имеет NH<sub>2</sub>-терминаль, ответственную за присоединение к субстрату (тестостерон или другой стероидный гормон), а с другого конца – COOH-окончание, связывающее NADPH. В процессе реакции разрывается двойная связь между 4-м и 5-м углеродными атомами субстрата, с присоединением двух атомов водорода от NADPH, после чего кофактор-фермент-субстратный комплекс распадается на компоненты, готовые к дальнейшим циклам. Доступность кофактора NADPH может определять скорость реакции, то есть, активность фермента. Действие основных ингибиторов 5-AP (финастерид, дутастерид) основано как раз на связывании NADPH-ферментного комплекса, что и блокирует трансформацию тестостерона в дигидротестостерон [9]. Увеличение доступности NADPH может вести к активации этой реакции.

Причиной возрастания тканевой концентрации NADPH может быть хроническая гипоксия ПЖ, развивающаяся вследствие ухудшения ее кровоснабжения как из-за возрастных изменений сосудов малого таза, так и в связи с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися сосудистыми заболеваниями. Известно, что при дефиците кислорода активизируются резервные пути синтеза АТФ, в том числе пентозомонофосфатный шунт, в реакциях которого происходит накопление NADPH, а также гликолиза, способствующего накоплению NADH с последующим переносом H<sup>+</sup> на NADP с образованием NADPH [29].

### **ДГПЖ И ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Ухудшение кровоснабжения гиперплазированной ПЖ зарегистри-

ровано во многих экспериментальных и клинических исследованиях. При обследовании собак со спонтанно развившейся ДГПЖ выявили достоверное увеличение систолической, диастолической и усредненной линейной скорости кровотока в простатических артериях по сравнению со здоровыми животными, что при неизменном АД может указывать на их сужение [30]. У больных ДГПЖ индекс резистивности простатических артерий, определенный при доплерографии ПЖ, был достоверно выше, чем у мужчин с неизменной ПЖ ( $0,72 \pm 0,06$  и  $0,64 \pm 0,04$  соответственно), что свидетельствовало о более высоком сопротивлении простатических артерий и, следовательно, об ухудшении кровотока в железе. Этот индекс был также выше у больных с инфравезикальной обструкцией (ИВО) по сравнению с пациентами без обструкции мочевых путей ( $0,74 \pm 0,06$  и  $0,70 \pm 0,05$  соответственно). Увеличение индекса резистивности коррелировало с ухудшением уродинамических параметров при исследовании зависимости «поток/давление» [31]. В исследованиях [32-34] также выявили достоверную корреляцию между индексом резистивности капсулярных артерий правой и левой долей ПЖ, а также уретральных артерий и степенью инфравезикальной обструкции, выраженностью СНМП и объемом ПЖ.

Ухудшение кровоснабжения ПЖ у больных ДГПЖ приводит к ее хронической гипоксии. Данные Vaupel P. et al. свидетельствуют, что хотя в патологически измененной ПЖ объемный кровоток может несколько возрасть (у здоровых мужчин – 0,21 мл/мин/г ткани, а при ДГПЖ – 0,28 мл/мин/г), но парциальное давление кислорода в ткани измененной ПЖ составляет всего 6 мм рт. ст., тогда как в неизменной железе – 26 мм рт.ст. [35]. Vignozzi L. et al. в опытах на кроликах показали, что при содержании на жировой диете в течение 12 недель у них развивался гипогонадизм, сочетающийся с основными нарушениями метаболизма, характерными для метаболического синдрома – гипергликемия, резистентность к инсулину, дислипидемия, гипертония и абдоминальное ожирение [36]. При ги-

стологическом исследовании ПЖ выявили признаки ее гипоксии, воспаления и фиброобразования, что проявлялось в повышении экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 6, 8 и  $1\beta$ , а также фактора некроза опухолей), инфильтрацией ткани ПЖ клетками воспаления (активированные Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы), увеличением активности циклооксигеназы-2 и экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta$ ,  $\alpha$ -актина гладкомышечных клеток и других маркеров активации мифибробластов и фиброобразования. Терапия этих кроликов тестостероном уменьшала метаболические нарушения, характерные для метаболического синдрома, и патологические изменения в ПЖ. Авторы также установили, что отношение концентраций тестостерон/эстрадиол в плазме крови негативно коррелирует с высокой степенью достоверности с активностью маркеров воспаления и фиброза ткани ПЖ. Эти данные свидетельствуют, что дефицит тестостерона сопровождается развитием гипоксии ПЖ, сопровождающейся асептическим воспалением и склерозированием, а терапия этим гормоном защищает этот орган от гипоксии.

Состояние гипоксии гиперплазированной ПЖ подтверждают данные Vaurel P. et al., выявившие усиление экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), относящегося к провоспалительным цитокинам, в ткани гиперплазированной предстательной железы [35]. Полагают, что цитокины, секретлируемые макрофагами, инфильтрирующими ПЖ при ее воспалении, стимулируют образование HIF-1 $\alpha$ , что ведет к пролиферации клеток ПЖ и увеличению ее размеров [21]. Эти авторы установили, что инъекция липополисахарида в ткань ПЖ, вызывающая ее воспаление, ведет к увеличению экспрессии в ее ткани HIF-1 $\alpha$  и выраженной пролиферации железистого эпителия. В культуре макрофагов, стимулированных липополисахаридом, добавление интерлейкинов  $1\beta$  и 6, а также фактора некроза опухолей ведет к секреции HIF-1 $\alpha$ . Авторы полагают, что HIF-1 $\alpha$  опосредует гиперплазию ПЖ в условиях ее воспаления.

Воспалительные изменения в ПЖ кроликов с метаболическим синдромом, проявляющиеся в повышении экспрессии генов, связанных с воспалением, лейкоцитарной инфильтрацией и активацией фибробластов, а также склерозировании органа, обнаружили Morelli A. et al. [37]. У этих животных выявляли также увеличение экспрессии в ткани ПЖ фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), регулирующей сигнальный путь цГМФ-NO, ответственный за тонус сосудов. Терапия этих животных ингибитором ФДЭ-5 тадалафиллом в течение 1-2 недель приводила к уменьшению признаков гипоксии ПЖ, ее инфильтрации CD45+-лейкоцитами и степени склерозирования.

Индекс резистивности простатических артерий может служить не только индикатором значимости сосудистого фактора в развитии ДГПЖ и СНМП, но и служить прогностическим показателем выраженности развившихся нарушений и эффективности оперативного лечения этих больных. При обследовании 560 мужчин с ДГПЖ до и после оперативного лечения Shinbo H. et al. [38] установили, что высокий индекс резистивности простатических артерий может быть важным прогностическим параметром, указывающим на риск сохранения нарушений мочеиспускания после трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ. В исследовании Mitterberger M. et al. [39] показано, что у 15 из 50 больных ДГПЖ (30%) после ТУР ПЖ сохранились симптомы гиперактивности мочевого пузыря, значительно ухудшающие качество жизни этих пациентов, несмотря на полную ликвидацию обструктивных симптомов. У этих больных выявили достоверно более высокий индекс резистивности сосудов мочевого пузыря по сравнению с больными, у которых операция привела к хорошему функциональному эффекту ( $0,86 \pm 0,07$  по сравнению с  $0,68 \pm 0,06$ ). Авторы делают вывод, что сохранение симптомов гиперактивности мочевого пузыря связано с оставшимся нарушением кровообращения в этом органе, приводящем к тканевой гипоксии.

Дополнительным подтверждением взаимосвязи нарушения кровотока в ПЖ и развитием ДГПЖ

являются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие, что искусственно вызванное или развившееся в результате каких-либо заболеваний ухудшение кровоснабжения тазовых органов ведет к гистологическим изменениям в ПЖ, характерным для ДГПЖ. При моделировании хронической ишемии ПЖ у кроликов, вызванной стойким нарушением кровотока по подвздошным артериям (вызывали повреждением эндотелия подвздошных артерий баллончиковым катетером с последующей диетой, обогащенной 0,5% холестерина – имитация атеросклеротического поражения артерии), выявили достоверно снижение кровотока как в подвздошной артерии, так и в ПЖ. Гистологическое исследование ПЖ у этих животных выявило увеличение массы железы, утолщение и склероз стромы при атрофии железистого эпителия [40].

В клинических исследованиях было замечено, что у мужчин с заболеваниями, ведущими к нарушению кровотока в сосудах таза (артериальная гипертония, атеросклероз аорты и магистральных сосудов, сахарный диабет 2-го типа), частота развития ДГПЖ превышает таковую в популяции мужчин, не страдающих этими заболеваниями [32, 41]. При этом, по данным ультразвуковой доплерографии и цветового доплеровского картирования ПЖ, у этих больных достоверно ухудшается ее кровоснабжение. При обследовании 130 больных с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертония, гиперлипидемия и кардиологический анамнез) Chen I.H. et al. выявили достоверную положительную корреляцию между количеством этих факторов у больных и значением резистивного индекса периуретральных артерий и правого сосудисто-нервного пучка, который также коррелировал с увеличением объема ПЖ и ее переходной зоны [42].

Ряд исследований свидетельствует, что действие фармакологических препаратов, используемых для консервативной терапии ДГПЖ, по крайней мере, частично связано с улучшением кровотока в ПЖ и мочевом пузыре. В настоящее время

«золотым стандартом» медикаментозной терапии ДГПЖ является использование альфа1-адреноблокаторов и ингибиторов 5-АР, хотя перспективными методами считают применение антихолинэргических средств в качестве монотерапии или в комбинации с альфа-блокаторами, а также ингибитора 5-ФДЭ. Yono et al. сравнивали действие  $\alpha 1$ -адреноблокаторов с различной селективностью нафтопидила (блокатор  $\alpha 1$  A/D рецепторов), циклозаина (блокатор  $\alpha 1$  В-рецепторов) и неселективного блокатора празозина на кровоток в тазовых органах и активность синтазы оксида азота у спонтанно гипертензивных крыс, сравнивая эти данные с группой нормальных крыс Wistar-Kyoto [43]. Результаты показали, что у спонтанно гипертензивных крыс до начала терапии адреноблокаторами кровоток в вентральном и дорзолатеральном отделах ПЖ, мочевом пузыре и половом члене был достоверно снижен по сравнению с крысами Wistar-Kyoto. Терапия нафтопидилом не оказывала влияния на кровоток в этих органах, тогда как празозин и циклозаин способствовали увеличению кровотока. С использованием методики флуоресцирующих микросфер было показано, что у спонтанно гипертензивных крыс введение доксазозина приводило к возрастанию ранее сниженного, по сравнению с нормой, кровотока в предстательной железе, мочевом пузыре и половом члене, а также к увеличению исходно сниженной активности нейронального изофермента синтазы оксида азота в этих органах [44].

В обзоре Giuliano F. et al. показано, что в сосудистом русле и ткани мочевого пузыря и ПЖ гистохимически выявляется высокая активность изоферментов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), которая катализирует деградацию цГМФ и таким образом регулирует активность сигнального пути NO/цГМФ, участвующего в регуляции тонуса гладкомышечных клеток этих органов и кровоснабжающих их артерий [45]. В экспериментах на животных установлено, что при искусственно вызванной ишемии/гипоксии органов мочеполовой системы, терапия ингибиторами ФДЭ-5 приводила к увеличению степени оксигенации ткани

мочевого пузыря и ПЖ, что сопровождалось уменьшением спонтанных сокращений, не связанных с мочеиспусканием, а также импульсации афферентных нервов. Ингибиторы ФДЭ-5 также уменьшали активность механочувствительных А $\delta$ - и С-волокон в экспериментах с гиперактивным или перерастянутым мочевым пузырем.

Таким образом, при хронической ишемии тазовых органов в ПЖ формируются структурные и функциональные изменения, схожие с ДГПЖ, а улучшение их кровоснабжения при терапии тестостероном,  $\alpha$ -адреноблокаторами, ингибиторами ФДЭ-5 уменьшает признаки ДГПЖ и СНМП. Учитывая эти факты, Berger A.D. et al. вообще ставят вопрос: не является ли ДГПЖ сосудистым заболеванием? [32].

### МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЭСТРОГЕНОВ

Неоднозначное влияние тестостерона на пролиферацию клеток ПЖ и развитие ДГПЖ может быть связано с выраженным моделирующим процессом пролиферации действием эстрогенов, содержание которых в крови мужчин с возрастом увеличивается. Увеличение относительного и абсолютного содержания эстрогенов с возрастом может быть связано с тем, что тестостерон, основной циркулирующий андроген в крови мужчин, может метаболизироваться через путь СYP19/ароматаза в эстрадиол-17 $\beta$ , обладающий эстрогенным действием [46].

В отношении влияния эстрогенов на развитие ДГПЖ также имеются разноречивые данные, как и в отношении тестостерона. С одной стороны, эти гормоны являются как бы антагонистами андрогенов в отношении влияния на мужские половые органы. Показано, что эстрогены (эстрадиол бензоат, этинил эстрадиол или диэтилстильбэстрол) блокируют расслабляющее сосуды действие тестостерона [47]. Имплантация крысам капсул с медленно высвобождающимися эстрогенами приводила к уменьшению массы вентральной ПЖ и к увеличению концентрации как эстрогенов, так и 5 $\alpha$ -дигидротестостерона, но отношение этих гормонов оставалось неизменным [48].

В то же время имеется ряд публикаций, демонстрирующих, что действие эстрогенов может усиливать действие тестостерона на ПЖ, способствуя усилению процессов пролиферации и нарушению мочеиспускания, причем наличие и выраженность этого эффекта зависит не только от концентраций этих гормонов, но и от их соотношения.

При исследовании динамики половых гормонов у 320 мужчин с ДГПЖ в течение 12 лет Roberts R.O. et al. установили, что концентрация биодоступного тестостерона в крови больных с возрастом прогрессивно снижается с 53,8 нг/дл у мужчин моложе 60 лет до 50,2 нг/дл в возрасте 60-69 лет и до 41,2 нг/дл старше 69 лет [16]. При этом отношение эстрадиол/свободный тестостерон увеличивалось с 0,042 до 0,044 и 0,050 соответственно. При высоких значениях биодоступного тестостерона (выше среднего уровня) выявили дозо-зависимую корреляцию между уровнем эстрадиола и размерами предстательной железы, тогда как при более низких значениях такой зависимости не было выявлено.

На модели индукции ДГПЖ у крыс введением тестостерона показали, что введение им эстрадиола 17 $\beta$  наряду со снижением концентрации тестостерона в крови приводило к увеличению массы вентральной и дорзолатеральных отделов ПЖ и увеличению уровня ПСА [49]. Имплантация самцам мышей капсул с тестостероном и эстрадиолом, обеспечивающих длительное постоянное выделение этих гормонов, усиливала формирование ДГПЖ и через 2-4 недели приводила к выраженной ИВО, проявляющейся в значительной гипертрофии мочевого пузыря с образованием его дивертикулов и мочевых камней, а в ряде случаев – выраженному гидронефрозу. Инфравезикальная обструкция (ИВО) вызывалась значительным увеличением объема ПЖ, приводящим к сужению просвета уретры. У этих животных происходило значительное уменьшение объема мочеиспусканий, уменьшение их длительности, часто наблюдалось мочеиспускание по каплям [50]. Изучая значение отношения тестостерон/эстрадиол для развития ДГПЖ у крыс, вводя им эти

гормоны в разных концентрациях, Xiang-Yun et al. установили, что при низких (0,15 мг/кг) или при высоких (3,7-92,6 мг/кг) дозах вводимого тестостерона выраженность гиперплазии ПЖ не зависела от концентрации вводимого эстрадиола [51]. При концентрации тестостерона 0,74 мг/кг выраженность гиперплазии ПЖ возрастала с увеличением дозы вводимого эстрадиола. Эти данные свидетельствуют о сложных взаимоотношениях андрогенов и эстрогенов в отношении их влияния на пролиферацию клеток ПЖ и развития ДГПЖ. Неоднозначность эффектов эстрогенов может быть связана с тем, что рецепторы эстрогенов  $\alpha$  и  $\beta$  обладают пролиферативным и антипролиферативным действием соответственно, и итоговый результат является следствием соотношений функциональных активностей этих рецепторов [52]. Возможно, что пролиферативный ответ на эстрогены связан с их влиянием на резидентные простатические стволовые клетки. Hu W.Y. et al. выделили из ПЖ человека стволовые/прогениторные клетки и выявили наличие на них рецепторов эстрогенов  $\alpha$  и  $\beta$ , а также рецепторы G-белка [53]. Воздействие на эти клетки эстрадиолом  $17\beta$  в трехмерной культуре вызывало увеличение числа и размеров клеточных агрегатов, то есть способствовало их пролиферации.

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ, УХУЖДЕНИЯ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И ДГПЖ

Важным является вопрос о взаимоотношениях изменения интраорганного кровотока и уровня половых гормонов. Сосудорасширяющий эффект тестостерона широко известен, и именно с его недостаточной концентрацией в крови у пожилых больных и пациентов с андрогенным дефицитом, вызванным системными заболеваниями (сахарный диабет, метаболический синдром), связывают более частое развитие сердечно-сосудистых заболеваний (стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт). В то же время в отношении простатических артерий данные экспериментальных и клинических исследований довольно ограничены, но и они позво-

ляют сделать вывод о выраженной взаимосвязи между изменением уровня половых гормонов и состоянием кровотока в предстательной железе, что может играть важную роль в развитии ДГПЖ.

В экспериментальных исследованиях выявлено прямое вазоактивное действие тестостерона на артерии предстательной железы. Navarro-Dorado J. et al. [54] в исследованиях на кольцевых фрагментах мелких артерий предстательной железы свиньи, проведенных на стеновой установке, выявили сосудорасширяющий эффект тестостерона и его метаболита дигидротестостерона и установили, что он обусловлен прямым вазодилатирующим эффектом, предположительно связанным с блокадой вольтаж-зависимых  $Ca^{2+}$ -селективных каналов. Сосудорасширяющий эффект этих гормонов не был связан с факторами, выделяемыми эндотелием, оксидом азота, простаноидами,  $K^+$ -каналами, а также активностью андрогенных рецепторов, ароматазы и 5- $\alpha$ -редуктазы.

Снижение концентрации тестостерона в крови самцов крыс, вызванное кастрацией, ведет к ухудшению кровотока в предстательной железе: уже через 24 часа он уменьшался до 30% от нормы, а через 48 и 72 часа – до 23 и 21% от нормы [55]. Схожие результаты представлены в публикации Ono Y. et al., где было показано, что через 2 суток после кастрации кровотока в ПЖ, по данным лазерной доплерографии, уменьшался с 40,5 до 27,7 мл/мин/100 г, а просвет капилляров уменьшался с 13,5 до 4,5 мкм<sup>2</sup> [56]. Восполнение андрогенного дефицита инъекцией тестостерона уменьшало нарушение интраорганного кровотока, восстанавливая его до 74-98% от нормального уровня.

Кастрация крыс приводила не только к уменьшению кровотока в ПЖ, но и вызывала инволюцию сосудистого русла, что сопровождалось уменьшением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов. Введение тестостерона кастрированным животным стимулировало пролиферацию железистого эпителия и восстановление микрососудов, что предшествовало увеличению массы железы [57].

Учитывая действие тестостерона на сосудистое русло ПЖ, Navarro-Dorado J. et al. полагают, что терапия препаратами тестостерона может предотвращать состояние гипоксии предстательной железы, имеющее место при ДГПЖ [54].

### ВЛИЯНИЕ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ НА РАЗВИТИЕ ДГПЖ

Развитие метаболического синдрома у мужчин часто сопровождается ДГПЖ, несмотря на то, что одним из наиболее важных компонентов этого синдрома является снижение уровня тестостерона [58]. Современные исследования свидетельствуют, что в этой ситуации важную роль играет развитие инсулинорезистентности с компенсаторным увеличением продукции инсулина и его концентрации в крови.

В экспериментах на крысах и кроликах показано, что индукция метаболического синдрома высококалорийной диетой, ведущей к развитию гиперинсулинемии, сопровождается увеличением массы ПЖ и гистологическими изменениями, характерными для ДГПЖ, как и после терапии препаратами тестостерона (несмотря на снижение его концентрации в крови животных), тогда как индукция диабета введением крысам стрептозотоцина сопровождается уменьшением массы ПЖ в такой же степени, как и после кастрации (более чем на 80%) [37,59]. Клинические наблюдения также свидетельствуют, что увеличение уровня инсулина в крови ведет к усилению процессов пролиферации в ткани ПЖ, способствуя развитию ДГПЖ и даже рака ПЖ [59-61]. Гиперинсулинемия стимулирует также синтез инсулиноподобного фактора роста в печени, являющегося митогеном с антиапоптотическим действием, который также ведет к увеличению размеров ПЖ. Уровни инсулиноподобного фактора роста и белка, его связывающего, в ткани ПЖ и в крови коррелируют с риском развития ДГПЖ [61].

Некоторые данные свидетельствуют, что пролиферативное действие инсулина может опосредоваться действием других гормонов. Так, по мнению Vikram A. et al.,

гиперинсулинемия усиливает пролиферативное действие тестостерона на ПЖ, так как у кастрированных крыс индукция метаболического синдрома с гиперинсулинемией не вызывает гиперплазии [59]. У крыс с метаболическим синдромом, наряду с ожирением, отмечалось уменьшение концентрации тестостерона в крови на 70%, что сопровождалось атрофией железистого эпителия в промежуточной зоне ПЖ и расширением просвета желез, но в то же время выявляли относительное увеличение частоты выявления  $\alpha$ -актина гладкомышечных клеток в клетках ПЖ на 67%, экспрессии фактора роста фибробластов-2, жировую дистрофию железистого эпителия и утолщение подлежащего фибромускулярного слоя. Терапия этих крыс ингибитором ароматазы (препарат «летрозоль») уменьшала выраженность этих нарушений в ПЖ [62]. Авторы делают вывод, что ожирение провоцирует структурные изменения в ПЖ и способствует гиперплазии эпителиальных и гладкомышечных клеток с участием эстрогенов, что может объяснить высокую частоту развития ДГПЖ у мужчин с инсулинорезистентностью.

Среди больных диабетом частота выявления ДГПЖ и СНМП на 37% выше, чем в популяции мужчин такого же возраста, не страдающих

диабетом, причем у диабетиков, не получавших противодиабетической терапии, эти состояния выявлялись еще чаще [63]. Авторы делают вывод, что недостаточный контроль уровня гликемии влияет на рост ПЖ и в большей степени на динамический компонент нарушения мочеиспускания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы, представленной в этом обзоре, свидетельствует, что уровень тестостерона в крови не является основополагающим фактором развития ДГПЖ, хотя искусственное его повышение за счет экзогенного введения больших доз гормона используется для индукции у экспериментальных животных изменений состояния ПЖ, характерных для этого заболевания. Более того, возрастание частоты развития ДГПЖ связано со снижением уровня тестостерона в крови, обусловленным возрастными изменениями или сопутствующими патологическими состояниями, такими как метаболический синдром, сахарный диабет. Более существенную роль играет увеличение трансформации тестостерона в дигидротестостерон, обладающий значительно более выраженной способностью усиливать клеточную пролиферацию, что вызвано увеличением активности 5-

AR в ткани ПЖ. Наряду с гормональными факторами развитие ДГПЖ сопровождается ухудшением кровоснабжения ПЖ, и возможна причинно-следственная связь между развивающейся при этом тканевой гипоксией и возрастанием активности 5-AR. Важным фактором, ведущим к ДГПЖ, является усиление трансформации тестостерона в 17- $\beta$ -эстрадиол, и это ведет к увеличению отношения тестостерон/эстрадиол, что является характерным для больных ДГПЖ. Однако действие эстрогенов на пролиферацию клеток предстательной железы неоднозначно и зависит как от соотношения активностей  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторов, так и соотношения андрогены/эстрогены. У больных с метаболическим синдромом с андрогенной недостаточностью и нарушением углеводного обмена дополнительным фактором, способствующим развитию ДГПЖ, может быть гиперпродукция инсулина и инсулиноподобного фактора роста.

Интересны данные литературы о способности экзогенно введенного тестостерона больным ДГПЖ с андрогенным дефицитом и СНМП уменьшать выраженность дизурической симптоматики, что может быть связано с улучшением нарушенного кровоснабжения ПЖ. Однако этот вопрос требует дополнительных исследований. ■

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, патогенез, метаболический синдром, андрогенный дефицит, тестостерон, кровоснабжение.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, pathogenesis, metabolic syndrome, androgen deficiency, testosterone, blood supply.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М. 1999, 216 с.
2. Пытель Ю.А., Винаров А.З. Этиология и патогенез доброкачественной гиперплазии предстательной железы. // Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М. 1999. С.21-36.
3. Kirby R. Improving lower urinary tract symptoms in BPH. // Practitioner. 2011 Vol. 255, N 1739. P. 15-19.
4. Stroup SP, Palazzi-Churas K, Kopp RP, Parsons JK. Trends in adverse events of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the USA, 1998 to 2008. // BJU Int. 2012. Vol. 109, N 1. P. 84-87.
5. Jang H, Ha US, Kim SJ, Yoon BI, Han DS, Yuk SM, Kim SW. Anthocyanin extracted from black soybean reduces prostate weight and promotes apoptosis in the prostatic hyperplasia-induced rat model. // J Agric Food Chem. 2010. Vol. 58, N 24. P.12686-12691.
6. Shin IS, Lee MY, Ha HK, Seo CS, Shin HK. Inhibitory effect of Yukmijihwang-tang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. // BMC Complement Altern Med. 2012. Vol. 12. P. 48.
7. Nahata A, Dixit VK. Ganoderma lucidum is an inhibitor of testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. // Andrologia. 2012. Vol. 44, Suppl 1. P. 160-174.
8. Oudot A, Oger S, Behr-Roussel D, Caisey S, Bernabé J, Alexandre L, Giuliano F. A new experimental rat model of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: the testosterone-supplemented spontaneously hypertensive rat. // BJU Int. 2012. Mar 27. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11085.
9. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. // Adv Urol. 2012;2012:530121.
10. Сивков А.В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. // Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М. 1999. С. 91-116.
11. Лопаткин Н.А., Ройланс П.Д., Стонер Э. Длительное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы проscarом. // Урология и нефрология. 1996. № 1. С. 2-4.
12. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированной медикаментозной терапии больных с доброкачественной гиперплазией простаты финастеридом и альфузозином. // Урология. 2002. №1. С. 1-4.
13. Kobayashi H, Gotanda K, Shibata Y, Watanabe J, Nakano Y, Shinbo A, Suzuki K. Suppressing effects of the antiandrogen agent, chlormadinone acetate and the 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride on prostate weight and intraprostatic androgen levels in rats. // Arzneimittelforschung. 2011. Vol. 61, N 9. P. 515-520.
14. Andriole G, Bruchofsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, Russell D, Tindall D. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 2004. Vol. 172, N 4, Pt 1. P. 1399-1403.

15. Rick FG, Szalontay L, Schally AV, Block NL, Nadji M, Szepeshazi K, Vidaurre I, Zarandi M, Kovacs M, Rekasi Z. Combining growth hormone-releasing hormone antagonist with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist greatly augments benign prostatic hyperplasia shrinkage. // *J Urol*. 2012. Vol. 187, N 4. P. 1498-1504.
16. Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T, Klee GG, Leiber MM, Jacobsen SJ. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. // *Prostate*. 2004. Vol. 61, N 2. P. 124-131.
17. Favilla V, Cimino S, Castelli T, Madonia M, Barbagallo I, Morgia G. Relationship between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. // *BJU Int*. 2010. Vol. 106, N 11. P.1700-1703.
18. Berges R, Oelke M. Age-stratified normal values for prostate volume, PSA, maximum urinary flow rate, IPSS, and other LUTS/BPH indicators in the German male community-dwelling population aged 50 years or older. // *World J Urol*. 2011. Vol. 29, N 2. P.171-178.
19. van der Sluis TM, Meuleman EJ, van Moorselaar RJ, Bui HN, Blankenstein MA, Heijboer AC, Vis AN. Intraprostatic testosterone and dihydrotestosterone. Part II: concentrations after androgen hormonal manipulation in men with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. // *BJU Int*. 2012. Vol. 109, N 2. P.183-188.
20. Jannini EA, Gravina GL, Morgentaler A, Morales A, Incrocci L, Hellstrom WJ. Is testosterone a friend or a foe of the prostate? // *J Sex Med*. 2011. Vol. 8, N 4. P. 946-955.
21. Kim MK, Zhao C, Kim SD, Kim DG, Park JK. Relationship of sex hormones and nocturia in lower urinary tract symptoms induced by benign prostatic hyperplasia. // *Aging Male*. 2012. Vol. 15, N 2. P. 90-95.
22. Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D, Doumanis G, Fokitis I, Koritsiadis S, Constantinides C. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. // *BJU Int*. 2008. Vol. 101, N 12. P. 1542-1546.
23. Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H, Iijima M, Fukushima M, Maeda Y, Mizo-kami A, Koh E, Origasa H, Iwamoto T, Namiki M. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. // *Aging Male*. 2011. Vol. 14, N 1. P. 53-58.
24. Li J, Ding Z, Wang Z, Lu JF, Maity SN, Navone NM, Logothetis CJ, Mills GB, Kim J. Androgen regulation of 5 $\alpha$ -reductase isoenzymes in prostate cancer: implications for prostate cancer prevention. // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 12. P. 28840.
25. Chang KH, Li R, Papari-Zareei M, Watumull L, Zhao YD, Auchus RJ, Sharifi N. Dihydrotestosterone synthesis bypasses testosterone to drive castration-resistant prostate cancer. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. Vol.108, N 33. P. 13728-13733.
26. Вишнеvский А.Е. Роль нарушений энергетического метаболизма в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты и обоснование его медикаментозного лечения: Дисс. ... д-ра мед.наук. М., 2006. 240 с.
27. Shidaifat F, Lin YC. Testosterone effect on the expression of genes that mediate testosterone metabolism and genes that mediate the effect of those metabolites on the prostate. // *Life Sci*. 2012. Vol. 91, N 5-6. P. 194-198.
28. Kumar R, Verma V, Sarawat A, Maikhuri JP, Jain A, Jain RK, Sharma VL, Dalela D, Gupta G. Selective estrogen receptor modulators regulate stromal proliferation in human benign prostatic hyperplasia by multiple beneficial mechanisms--action of two new agents. // *Invest New Drugs*. 2012. Vol. 30, N 2. P. 582-593.
29. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. М., «Мир». 1974. С. 417-422.
30. Günzel-Apel AR, Möhrke C, Poulsen Nautrup C. Colour-coded and pulsed Doppler sonography of the canine testis, epididymis and prostate gland: physiological and pathological findings. // *Reprod Domest Anim*. 2001. Vol. 36, N 5. P. 236-240.
31. Kojima M, Ochiai A, Naya Y, Okihara K, Ukimura O, Miki T. Doppler resistive index in benign prostatic hyperplasia: correlation with ultrasonic appearance of the prostate and infravesical obstruction. // *Eur Urol*. 2000. Vol. 37, N 4. P. 436-442.
32. Berger AP, Horninger W, Bektic J, Pelzer A, Spranger R, Bartsch G, Frauscher F. Vascular resistance in the prostate evaluated by colour Doppler ultrasonography: is benign prostatic hyperplasia a vascular disease? // *BJU Int*. 2006. Vol. 98, N 3. P.587-590.
33. Abdelwahab O, El-Barky E, Khalil M.M, Kamar A. Evaluation of the resistive index of prostatic blood flow in benign prostatic hyperplasia. // *Int. Braz. J. Urol*. 2012. Vol. 38, N 2. P. 250-255.
34. Tsuru N, Kurita Y, Masuda H, Suzuki K, Fujita K. Role of Doppler ultrasound and resistive index in benign prostatic hypertrophy. // *Int J Urol*. 2002. Vol. 9, N 8. P. 427-430.
35. Vaupel P, Kelleher DK. Blood flow and oxygenation status of prostate cancers. // *Adv Exp Med Biol*. 2013. Vol. 765. P. 299-305.
36. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Cellai I, Maneschi E, Serni S, Gacci M, Carini M, Piccinini MP, Saad F, Adorini L, Vannelli GB, Maggi M. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. // *J Endocrinol*. 2012. Vol. 212, N 1. P. 71-84.
37. Morelli A, Comeglio P, Filippi S, Sarchielli E, Vignozzi L, Maneschi E, Cellai I, Gacci M, Lenzi A, Vannelli GB, Maggi M. Mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibition in metabolic syndrome-associated prostate alterations: An experimental study in the rabbit. // *Prostate*. 2013. Vol.73, N 4. P. 347-362.
38. Shinbo H, Kurita Y, Nakanishi T, Imanishi T, Otsuka A, Furuse H, Mugiya S, Ozono S. Resistive index: a newly identified predictor of outcome of transurethral prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. // *Urology*. 2010. Vol. 75, N 1. P. 143-147.
39. Mitterberger M, Pallwein L, Grall J, Frauscher F, Neuwirt H, Leunhartsberger N, Strasser H, Bartsch G, Pinggera GM. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. // *BJU Int*. 2007. Vol. 99, N 4. P. 831-835.
40. Azadzi K.M. Effect of chronic ischemia on bladder structure and function. *Adv Exp Med Biol* 2003; 539 (Pt A): 271-280.
41. Ghafar MA, Puchner PJ, Anastasiadis AG, Cabelin MA, Buttyan R. Does the prostatic vascular system contribute to the development of benign prostatic hyperplasia? // *Curr Urol Rep*. 2002. Vol. 3, N 4. P.292-296.
42. Chen IH, Tsai YS, Tong YC. Correlations among cardiovascular risk factors, prostate blood flow, and prostate volume in patients with clinical benign prostatic hyperplasia. // *Urology*. 2012. Vol. 79, N 2. P. 409-414.
43. Yono M, Yamamoto Y, Imanishi A, Yoshida M, Ueda S, Latifpour J, J. Differential effects of prazosin and naftopidil on pelvic blood flow and nitric oxide synthase levels in spontaneously hypertensive rats. // *Recept Signal Transduct Res*. 2008. Vol. 28, N 4. P. 403-412.
44. Yono M, Yamamoto Y, Yoshida M, Ueda S, Latifpour J. Effects of doxazosin on blood flow and mRNA expression of nitric oxide synthase in the spontaneously hypertensive rat genitourinary tract. // *Life Sci*. 2007. Vol. 81, N 3. P. 218-222.
45. Giuliano F, Uckert S., Maggi M., Birder L., Kissel J., Viktrup L. The Mechanism of Action of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia. // *Eur Urol*. 2012. Sep 11. pii: S0302-2838(12)01029-9. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.006.
46. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. // *Differentiation*. 2011. Vol. 82, N 4-5. P. 184-199.
47. Daehlin L, Damber JE, Selstam G, Bergman B. Testosterone-induced decrement of prostatic vascular resistance in rats is reversed by estrogens. // *Prostate*. 1985. Vol. 6, N 4. P. 351-359.
48. Kusljic S, Exintaris B. The effect of estrogen supplementation on cell proliferation and expression of c-kit positive cells in the rat prostate. // *Prostate*. 2010. Vol. 70, N 14. P. 1555-1562.
49. Wu JH, Jiang XR, Liu GM, Liu XY, He GL, Sun ZY. Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats. // *Toxicol Ind Health*. 2011. Vol. 27, N 9. P. 810-819.
50. Nicholson TM, Ricke EA, Marker PC, Miano JM, Mayer RD, Timms BG, Vom Saal FS, Wood RW, Ricke WA. Testosterone and 17 $\beta$ -Estradiol Induce Glandular Prostatic Growth, Bladder Outlet Obstruction, and Voiding Dysfunction in Male Mice. // *Endocrinology*. 2012. Sep 4. [Epub ahead of print].
51. Xiang-Yun L, Ying-Wen X, Chen-Jing X, Jiu-Jiu W, Qi P, Bo G, Zu-Yue S. Possible mechanism of benign prostatic hyperplasia induced by androgen-estrogen ratios in castrated rats. // *Indian J Pharmacol*. 2010. Vol. 42, N 5. P. 312-317.
52. Ho CK, Habib FK. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. // *Nat Rev Urol*. 2011. Vol. 8, N1. P.29-41.
53. Hu WY, Shi GB, Lam HM, Hu DP, Ho SM, Madueke IC, Kajdacsy-Balla A, Prins GS. Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells. // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152, N 6. P. 2150-2163.
54. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedetto S, Martínez AC, García-Sacristán A, Prieto D, Hernández M. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. // *Life Sci*. 2008. Vol. 83, N 15-16. P. 569-573.
55. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, Fukabori Y, Suzuki K, Honma S, Yamanaka H. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. // *Urol Res*. 2004. Vol. 32, N 1. P. 44-48.
56. Ono Y, Suzuki K, Kashiwagi B, Shibata Y, Ito K, Fukabori Y, Yamanaka H. Androgen-dependent blood flow control and morphological changes of the capillaries in rat prostate. // *Int J Androl*. 2004. Vol. 27, N 1. P. 50-56.
57. Häggström S, Lissbrant IF, Bergh A, Damber JE. Testosterone induces vascular endothelial growth factor synthesis in the ventral prostate in castrated rats. // *J Urol*. 1999. Vol. 161, N 5. P. 1620-1625.
58. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. // *Eur Urol*. 2012. Vol. 61, N 3. P.560-570.
59. Vikram A, Jena G. Role of insulin and testosterone in prostatic growth: who is doing what? // *Med Hypotheses*. 2011. Vol. 76, N 4. P. 474-478.
60. Hammarsten J, Pecker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. // *Nat Rev Urol*. 2011. Vol. 8, N 9. P. 483-494.
61. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. // *Differentiation*. 2011. Vol. 82, N 4-5. P. 261-271.
62. Ribeiro DL, Pinto ME, Maeda SY, Taboga SR, Góes RM. High fat-induced obesity associated with insulin-resistance increases FGF-2 content and causes stromal hyperplasia in rat ventral prostate. // *Cell Tissue Res*. 2012. Vol. 349, N 2. P. 577-588.
63. Sarma AV, St Sauver JL, Hollingsworth JM, Jacobson DJ, McGree ME, Dunn RL, Lieber MM, Jacobsen S. Diabetes treatment and progression of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling black and white men. // *Urology*. 2012. Vol. 79, N 1. P. 102-108.