

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-76-82>

Андрогеновые рецепторы в развитии и прогрессировании доброкачественной гиперплазии предстательной железы

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. Есин¹, О.В. Золотухин^{1,2}, Ю.Ю. Мадыкин^{1,2}, А.И. Авдеев^{1,2}

¹ БУЗВО «Воронежская областная клиническая больница №1»; д. 151, Московский проспект, Воронеж, 394066, Россия

² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; д. 10, ул. Студенческая, Воронеж, 394036, Россия

Контакт: Есин Александр Владимирович, aleksandr-esin@mail.ru

Аннотация:

Введение. Одним из наиболее распространенных урологических заболеваний стареющих мужчин является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Андрогены и андрогеновые рецепторы (АР) необходимы для правильного развития и функционирования предстательной железы (ПЖ) взрослого человека, и в настоящее время продолжают исследоваться, направленные на понимание механизмов, участвующих в доступности андрогенов, транспорте и активности АР в ПЖ.

Цель. Провести обзор современных исследований, посвященный доказательствам участия андрогеновых рецепторов в развитии и прогрессировании ДГПЖ.

Материалы и методы. С использованием баз данных eLibrary, PubMed, Cochrane Collaboration и Embase проведены поиск и анализ публикаций за последние 20 лет по ключевым словам: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДГПЖ; предстательная железа; андрогены; андрогеновые рецепторы (benign prostatic hyperplasia; BPH; prostate; androgens; androgen receptors). Критериями включения были: проспективные (когортные) исследования и рандомизированные клинические исследования. Общее количество источников, включенных в настоящий обзор, составило 40.

Результаты. В обзоре выделены следующие разделы: анатомия и функция ПЖ, роль андрогенов (А) и АР в развитии и прогрессировании ДГПЖ, нерешенные вопросы патогенеза ДГПЖ. Анализ работ показал, что важную роль в патогенезе ДГПЖ играют изменения в экспрессии или передаче сигналов АР. Однако остаются вопросы, требующие ответа. Вызвана ли ДГПЖ «пробуждением» стромы ПЖ с повышенной экспрессией АР? Может ли ДГПЖ быть инициирована нарушением передачи сигналов АР в клетках стромы ПЖ? С одной стороны, многие работы доказали положительную связь между активностью АР и прогрессированием ДГПЖ, однако, есть работы, демонстрирующие альтернативные выводы, состоящие в том, что подавление активности АР, усиление воспаления в ПЖ способствуют усиленной клеточной пролиферации и прогрессированию ДГПЖ.

Заключение. Механизмы участия АР в развитии и прогрессировании ДГПЖ до настоящего времени не выяснены. Необходимы новые исследования в этой области.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДГПЖ; предстательная железа; андрогены; андрогеновые рецепторы.

Для цитирования: Есин А.В., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Авдеев А.И. Андрогеновые рецепторы в развитии и прогрессировании доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):76-82; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-76-82>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-76-82>

Androgen receptors in the development and progression of benign prostatic hyperplasia

LITERATURE REVIEW

A. V. Yesin¹, O. V. Zolotukhin^{1,2}, Yu. Yu. Madykin^{1,2}, A. I. Avdeev^{1,2}

¹ Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1; 151, Moskovsky Prospekt, Voronezh, 394066, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10, Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia

Contacts: Alexander V. Esin, aleksandr-esin@mail.ru

Summary:

Introduction. One of the most common urological diseases of aging men is benign prostatic hyperplasia (BPH). Androgens and androgen receptors (AR) are essential for the proper development and functioning of the prostate of an adult, and research is ongoing to understand the mechanisms involved in androgen availability, transport and activity of AR in the prostate.

The aim. To review current research on evidence of the involvement of androgen receptors in the development and progression of BPH.

Materials and methods. Using the databases eLibrary, PubMed, Cochrane Collaboration and Embase, the search and analysis of publications over the past 20 years have been carried out. The key words were: benign prostatic hyperplasia; BPH; prostate; androgens; androgen receptors. The inclusion criteria were: prospective (cohort) studies and randomized clinical trials. The total number of sources included in this review was 40.

Results. The review highlights the following sections: anatomy and function of pancreas, the role of androgens (A) and AR in the development and progression of BPH, unresolved issues of BPH pathogenesis, conclusions. An analysis of the work showed that changes in the expression/transmission of AR signals play an important role in the pathogenesis of BPH. However, there are still questions that need to be answered. Is BPH caused by the «awakening» of the pancreatic

stroma with increased AR expression? Can BPH be initiated by a violation of AR signaling in the cells of the pancreatic lumen? On the one hand, many studies have proven a positive relationship between AR activity and the progression of BPH, however, there are works demonstrating alternative conclusions, consisting in the fact that suppression of AR activity, increased inflammation in the pancreas contribute to increased cell proliferation, and the progression of BPH.

Conclusion. *The mechanisms of AR involvement in the development and progression of BPH have not yet been clarified. New research in this area is needed.*

Key words: *benign prostatic hyperplasia; BPH; prostate; androgens; androgen receptors.*

For citation: *Esin A.V., Zolotukhin O.V., Madykin Yu.Yu., Avdeev A.I. Androgen receptors in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. Experimental and Clinical Urology 2024;17(4):76-82; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-76-82>*

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия (ДГПЖ) является одним из самых распространенных заболеваний стареющих мужчин. ДГПЖ страдают около 42% мужчин в возрасте от 50 лет и более 80% мужчин восьмидесятилетнего возраста [1, 2]. Более 30% мужчин после 60 лет имеют симптомы нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) средней и тяжелой степени, требующих лечения. Доминирующая роль андрогенной системы и андрогенных рецепторов (АР) четко определена, однако до настоящего времени остается не до конца изученной этиология возникновения и прогрессирования ДГПЖ [3, 4].

Цель настоящей статьи – провести обзор литературы, посвященной доказательствам участия андрогеновых рецепторов в развитии и прогрессировании ДГПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы проведен с использованием баз данных eLibrary, PubMed, Cochrane и Embase по ключевым словам: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДГПЖ; предстательная железа; андрогены; андрогеновые рецепторы (benign prostatic hyperplasia; BPH; prostate; androgens; androgen receptors). Анализировались источники давностью не более 20 лет. Критерии включения: проспективные (когортные) исследования и рандомизированные клинические исследования (РКИ). Общее количество источников, включенных в настоящий обзор, составило 40. Обзор включает следующие разделы: анатомия и функция ПЖ, роль андрогенов (А) и АР в развитии и прогрессировании ДГПЖ, нерешенные вопросы патогенеза ДГПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анатомия и функция ПЖ

Предстательная железа (ПЖ) представляет собой мужской уrogenитальный орган, расположенный у основания мочевого пузыря. В строении ПЖ принято выделять три железистые зоны: центральную, периферическую и переходную – и одну нежелезистую, представленную переходной частью ПЖ и состоящую из фиброзно-мышечной стромы [5, 6]. И железистая, и

фиброзно-мышечная ткани выполняют свои функции. Функция фиброзно-мышечной стромы связана с разделением жидкостей во время мочеиспускания и эякуляции, в результате чего предотвращаются попадание мочи в протоки ПЖ и обратный отток спермы в мочевой пузырь [7]. Железистая ткань участвует в синтезе семенной жидкости, а именно таких ее компонентов, как ионы (особенно цинка), белки (простатическая кислая фосфатаза, β -микросеминопротеин и простат-специфический антиген (ПСА)) [5]. Следует отметить, что доброкачественное увеличение ПЖ связано с увеличением количества клеток стромальной и железистой ткани этого органа, а не с их гипертрофией.

Основным местом возникновения ДГПЖ является препростатическая область ПЖ, расположенная дистальнее мочевого пузыря и окружающая препростатический сфинктер [8]. Препростатическая область делится на периуретральные железы и переходную зону. Периуретральные железы окружают уретру в пределах рукава препростатического сфинктера, а переходная зона, в свою очередь, окружает сфинктер. J.E. McNeal доказал, что местом возникновения ДГПЖ является как периуретральная, так и переходная зоны, хотя эта ограниченная область составляет менее 5% от общего объема нормальной ПЖ молодых мужчин [8].

Узлы переходной зоны при ДГПЖ обычно состоят из железистой ткани, происходящей из недавно сформированных мелких ветвей протоков. Исследователями доказано, что эти ветви отпочковываются от ранее существовавших протоков, вращаясь в соседнюю строму и многократно разветвляясь, создают новую архитектурную систему внутри узла. Однако узлы у разных пациентов имеют неодинаковое строение, и могут быть железистыми, стромальными или смешанными. Разное строение узлов при ДГПЖ связано с фенотипической гетерогенностью, при этом исследователи отмечают, что один или несколько узлов могут реагировать на таргетную терапию, а другие узлы могут быть резистентными к ней [8].

ДГПЖ – это гистологический диагноз, и не у всех мужчин со старением происходит клиническая манифестация ДГПЖ.

Одним из методов лечения ДГПЖ, направленных на облегчение симптомов нижних мочевых путей (СНМП), является уменьшение размеров ПЖ как следствие снижения активности АР. ■

Роль андрогенов и андрогеновых рецепторов в развитии ДГПЖ

Андрогеновый рецептор является одним из рецепторов стероидных гормонов, активируемых андрогенами. АР выступают как транскрипционный фактор в контроле роста клеток, в дифференциации, пролиферации и апоптозе в клетках-мишенях для андрогенов не только у мужчин, но и у женщин [9].

Ген АР находится на высококонсервативном участке X хромосомы млекопитающих (Xq11-12) и состоит из 8 экзонов, кодирующих 3 структурно-функциональных белковых домена. N-концевой домен представлен экзоном 1 и участвует в гомодимеризации рецептора и связывании с ко-активаторами или ко-репрессорами. Второй домен, ДНК-связывающий, содержит петлевой участок из двух «цинковых пальцев» (экзоны 2 и 3). И, наконец, третий домен, C-концевой, обеспечивает связывание со стероидными гормонами и представлен экзонами с 4 по 8. Последние исследования сосредоточены на изучении экзона 1 гена АР, поскольку для него характерны повторы последовательности из трех нуклеотидов — цитозина, аденина и гуанина – САG. При меньшем числе САG-повторов связь тестостерона (Т) и АР становится более прочной и приводит к повышению транскрипционной активности АР. Напротив, с увеличением числа САG-повторов связь андрогенов и АР становится менее прочной, транскрипционная активность АР снижается и слабее становится эффект андрогенов при одинаковом уровне Т [10]. Эпителиальный АР автономно контролирует рост клеток просвета ПЖ, тогда как стромальный АР регулирует синтез факторов роста, которые способствуют выживанию и пролиферации клеток просвета ПЖ. С помощью математической модели было показано, что инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1), функционирующий как ключевой андрогензависимый фактор роста, координирует паракринную связь между стромой и эпителием, регулируя процессы регрессии и регенерации ПЖ [11].

В патогенезе ДГПЖ можно выделить следующие известные ведущие механизмы действия А на клетку-мишень. Один из них – вероятно регулируемая диффузия Т в клетку благодаря наличию положительного градиента концентрации. Второй механизм – превращение Т под действием 5 α -редуктазы (5 АРИ) в 5 α -дигидротестостерон (ДТС). Один из потенциальных механизмов патогенеза ДГПЖ может включать измененную экспрессию генов, связанных с апоптозом и пролиферацией, т.к. снижение гибели клеток и усиление пролиферации способствуют увеличению ПЖ [12]. Белковый продукт гена АР участвует в регуляции большого числа биологических функций, среди которых развитие и поддержание нормальной ПЖ, а также систем организма: сердечно-сосудистой, опорно-двига-

тельной и иммунной. Опосредованная белком АР передача сигналов А играет ведущую роль в развитии рака предстательной железы (РПЖ), участвует в других видах раковых опухолей, таких как рак молочной железы, мочевого пузыря, печени и почек [13]. АР играет решающую роль в нормальном росте и поддержании эпителиальных клеток ПЖ путем трансактивации регуляторов клеточного роста, клеточной дифференцировки и апоптоза [14]. Одним из наиболее хорошо документированных генов-мишеней АР является простатспецифический антиген (ПСА). АР в ПЖ взрослых мужчин экспрессируются, преимущественно, в эпителиальных клетках ПЖ, а не в стромальных [5, 14]. Однако до настоящего времени не ясна роль молекулярных изменений АР в виде его изоформ в патогенезе ДГПЖ [15].

Доказано, что циркулирующие А в основном связываются белками сыворотки [5, 14]. Но предполагается, что только А, свободные от ассоциации с белками, способны диффундировать в клетки тканей-мишеней, обеспечивая клеточный ответ на циркулирующие гормоны [5]. Андрогены, Т или ДТС, связанные с белками, связывающими половые гормоны (SHBG), обеспечивают увеличенный период полувыведения, в результате которого повышается уровень А в сыворотке крови, что предотвращает гипертрофию репродуктивных органов [16]. Было продемонстрировано, что уровни циркулирующего Т снижаются с возрастом, в то время как уровни Т или ДТС, связанные с глобулином, связывающим половые гормоны, увеличиваются с возрастом, что означает, что свободный Т становится менее доступным [5]. С другой стороны, ДГПЖ становится все более распространенной с возрастом, и А играют важную роль в прогрессировании ДГПЖ, что указывает на то, что клетки ПЖ при этом заболевании все еще способны функционировать в условиях более низкого уровня циркулирующего Т у пожилых мужчин. Оригинальные исследования уровня Т и ДТС у мужчин с ДГПЖ и без ДГПЖ продемонстрировали следующие результаты. Уровни Т в ПЖ оказались схожими у пациентов с ДГПЖ и у молодых здоровых мужчин. Напротив, уровни циркулирующих андрогенов имели тенденцию к снижению с возрастом и обратно коррелировали с ДГПЖ [5, 14]. Изучение эффектов заместительной терапии Т у стареющих мужчин продемонстрировало повышенный уровень Т в сыворотке при отсутствии изменения уровня Т и ДТС в ПЖ. Авторы сделали вывод, что титры андрогенов в ПЖ, возможно, не связаны напрямую с уровнями в сыворотке [5]. Кроме того, есть исследования, показавшие, что уровень циркулирующего ДТС существенно не изменяется на протяжении старения, поддерживая роль 5 АРИ в периферических тканях [5]. Было показано, что уровни ПСА в сыворотке крови коррелируют с размером ПЖ, особенно переходной

зоны, что подтверждает участие AP в клеточной пролиферации при ДГПЖ [5].

Эпителиальный и стромальный AP в настоящее время продолжают активно изучаться. До настоящего времени остается неясным, как стромальный и эпителиальный AP регулируют гомеостаз ПЖ. Несколько факторов транскрипции влияют на экспрессию генамишени AP или играют роль в фенотипе гиперплазии ПЖ, например, антитело FOX A1 и антитело к SOX 2? Антитело FOX A1 (антитело Forkhead box A1), представляющее собой фактор транскрипции, экспрессирующий в нормальном эпителии протоков, в том числе ПЖ, в эпителии просвета взрослых мышей, вызывает разрастание базальных клеток и прогрессирующую гиперплазию в передней части ПЖ [17]. До сих пор не изучен точный механизм вклада этих факторов в патогенез ДГПЖ, однако представляется, что изменения в экспрессии этих факторов влияют на транскрипционную активность AP и/или гиперпластический ответ в ПЖ. У больных ДГПЖ с большим размером ПЖ экспрессия гена AP ($p < 0,05$) и белка ($p = 0,03$) оказалась достоверно выше, чем у пациентов ДГПЖ с меньшим размером ПЖ. Экспрессия AP, по результатам иммуногистохимического анализа, преобладала в протоковых клетках тканей ПЖ большего объема, а у пациентов с меньшим размером ПЖ доминирующей была экспрессия AP в стромальной ткани [18].

Известно, что AP необязателен для поддержания базальных клеток, но необходим для дифференцировки редких базальных стволовых клеток. С другой стороны, делеция AP в клетках просвета приводит к изменению морфологии клеток и запускает временную сверхпролиферацию, при этом не влияя на выживание или регенерацию клеток просвета, опосредованные A [19]. Выявлены различные роли эпителиального AP, зависящие от типа клетки, в управлении гомеостазом ПЖ. Известно, что экспрессия стромального AP может оказывать противоположные и/или однонаправленные эффекты. Например, значительное уменьшение или потеря стромального AP, возможно, из-за снижения экспрессии белка внеклеточного матрикса, вызывающего повышенный метастатический потенциал, коррелирует с неблагоприятным клиническим исходом у пациентов с РПЖ [20]. И наоборот, активность стромального AP может способствовать канцерогенезу из-за способности стимулировать ПСА на ранних стадиях [21]. Есть предположение о существовании эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), благодаря которому могут формироваться стромальные клетки в первичных и органоидных культурах ПЖ. Возможно, механизм высокой чувствительности ткани ПЖ к злокачественной трансформации и метастазированию связан со спонтанным ЭМП эпителия ПЖ, и понимание данного механизма может способствовать разработке эффективной противоопухолевой терапии РПЖ [22, 23].

Было установлено, что лечение A ингибирует активность AP в стромальных клетках и усиливает их активность в эпителиальных клетках [24]. Исследование перекрытия генов-мишеней AP в стромальных и эпителиальных клетках с использованием первичных эмбриональных фибробластов ПЖ и клеточных линий ПСА выявило очень небольшое перекрытие сайтов связывания AP [25]. Следовательно, профиль генов-мишеней AP очень отличается в эпителиальных и стромальных клетках, и стромальные мишени AP только начинают изучаться. Различия в генах, регулируемых андрогенами, между эпителиальными и стромальными клетками ПЖ могут быть обусловлены различным профилем факторов транскрипции в этих типах клеток в зависимости от их специфической функции. В качестве примера, FOXA 1 является доминирующим первичным фактором в эпителиальных клетках ПЖ, а комплекс JUN/ AP-1 или белок цинкового пальца X-сцепленный (ZFX), в первую очередь ассоциируется с AP в фибробластах ПЖ [25]. Профиль генов, регулируемых андрогенами, в эпителиальных клетках ПЖ отличается от профиля генов в эпителиальных клетках семенных пузырьков [17]. Было показано, что AP усиливает пролиферацию стромальных клеток как в ответ на инфильтрацию макрофагами, так и через инсулиноподобный фактор роста (IGF)-1, что подтверждает участие стромального AP в развитии и прогрессировании ДГПЖ [26]. Скорость пролиферации эпителия и стромы ПЖ при ДГПЖ увеличивается примерно в 9 и 37 раз соответственно, по сравнению с нормальной ПЖ, что позволяет предположить, что решающее значение пролиферации стромы в патогенезе ДГПЖ [26]. Необходимы дополнительные исследования для полного понимания роли стромального AP в заболеваниях ПЖ.

В здоровой предстательной железе AP экспрессируется в более чем 99% клеток просвета, 51% базальных клеток и в 61% фибробластов [27]. До настоящего времени не ясно, изменяется ли передача сигнала AP на протяжении прогрессирования ДГПЖ. Как эпителиальные, так и стромальные AP участвуют в прогрессировании ДГПЖ. При ДГПЖ, вероятно, происходит увеличение соотношения стромальные/эпителиальные AP, по сравнению с нормальной ПЖ взрослого человека, что влияет на исход заболевания. Показано, что экспрессия мРНК AP была повышена в стромальных клетках, но снижена в эпителиальных клетках ДГПЖ, по сравнению с нормальной ПЖ [5, 28].

Полученные данные указывают на значимость экспрессии прогестероновых рецепторов в развитии патологических изменений ПЖ, т.к. уровень экспрессии AP зависит от уровня экспрессии прогестероновых рецепторов и влияет на перекрестное взаимодействие между рецепцией стероидных гормонов и передачей сигнала [29]. ■

Анализ 26 запущенных и 37 ранних случаев ДГПЖ не выявил существенных изменений в экспрессии АР, но подтвердил снижение уровня ПСА у пациентов, принимавших 5 АРИ, по сравнению с больными, не принимавшими эти препараты. Исследователи предположили, что в подгруппе пациентов, принимавших 5 АРИ, даже несмотря на то, что препараты, по-видимому, были функционально успешными в снижении СНМП, сохранялся риск оперативного вмешательства из-за продолжающегося увеличения ПЖ [30]. Эти данные подтверждаются развитием гиперплазии ПЖ в эксперименте на модели мышей с диабетом без ожирения, где очаговый рост сохраняется у животных с диабетом, даже несмотря на то, что у этих мышей наблюдается атрофия яичек [31]. В одном из исследований показано, что АР и факторы роста (VEGF, IGF-1, FGF, TGF- β) являются важными факторами созревания стромальных узелков в ДГПЖ, однако на них не влияло введение ингибитора 5 АРИ [32]. Ингибиторы 5 АРИ, финастерид (специфический ингибитор 5 АРИ), дутастерид (двойной ингибитор 5 АРИ) широко используются для облегчения СНМП у больных ДГПЖ. В основе лечения препаратами данной группы лежит уменьшение СНМП, обусловленное уменьшением объема ПЖ путем ингибирования активности АР. Доказано, что лечение финастеридом снижает риск хирургических вмешательств и риск задержки мочи в связи с его способностью уменьшать объем ПЖ [5, 33]. Ингибиторы 5 АРИ могут уменьшать размер ПЖ примерно на 20-30% за 4-6 месяцев, благодаря снижению концентрации ДГТ в ПЖ, с последующим апоптозом и некрозом АР [34, 35]. На фоне терапии дутастеридом после 6 месяцев лечения отмечено умеренное снижение пролиферативной активности эпителия ПЖ при незначительном нарастании экспрессии АР [36].

Доказано, что А и АР необходимы для правильного развития и функционирования ПЖ взрослого человека, однако до конца не изучены механизмы, участвующие в доступности и транспорте А, активности АР в ПЖ. Несколько исследований предполагают роль АР в локализованном воспалении. На модели мышей без ожирения, с сахарным диабетом и без него была выявлена связь между местным воспалением и ухудшением течения ДГПЖ [31]. В других исследованиях с использованием мышинной модели с условным подавлением АР в эпителиальных клетках просвета, В. Zhang и соавт. показали, что потеря передачи сигналов АР в клетках просвета увеличивает пролиферацию эпителия за счет усиления локального вовлечения IL-1-зависимым образом [5]. Было показано, что стромальный АР также вовлечен в воспалительный процесс. Стромальный АР может усиливать миграцию макрофагов и опосредованную макрофагами пролиферацию стромальных клеток. [37]. В этом

случае патогенез ДГПЖ в ее переходной зоне может быть объяснен повышенной экспрессией АР в фибробластах переходной зоны, по сравнению с фибробластами периферической зоны [37].

Нерешенные вопросы патогенеза ДГПЖ

Таким образом, очевидно, что изменения в экспрессии или передаче сигналов АР, по-видимому, играют важную роль в патогенезе ДГПЖ. Однако остается много нерешенных вопросов. Действительно ли ДГПЖ вызвана «пробуждением» стромы ПЖ с повышенной экспрессией АР? Является ли ДГПЖ следствием измененных паракринных сигнальных взаимодействий внутри ПЖ или может быть инициирована нарушением передачи сигналов АР в клетках просвета ПЖ? С одной стороны, многие исследования доказали положительную связь между активностью АР и прогрессированием ДГПЖ, однако другие исследования демонстрируют альтернативную гипотезу, заключающуюся в том, что подавление активности АР, усиление воспаления в ПЖ способствуют усиленной клеточной пролиферации и прогрессированию ДГПЖ. Вполне вероятно, что воспаление ПЖ способствует прогрессированию ДГПЖ способами, которые еще не изучены [5, 13,14, 38-40].

Выводы

Активность АР необходима для развития ПЖ и связана с формированием и прогрессированием ДГПЖ и других заболеваний ПЖ. Одним из основных подходов в попытке облегчить СНМП остается лечение пациентов с ДГПЖ 5 АРИ с целью снижения активности АР, но не все пациенты реагируют на 5 АРИ. Доказана роль повышения активности АР в развитии ДГПЖ, но механизмы требуют изучения. Часть исследований указывают на повышенную экспрессию АР в ДГПЖ по сравнению с нормальной тканью, а другие предполагают, что при ДГПЖ АР теряют свою активность в эпителиальных клетках просвета ПЖ, и эпителиально-стромальное соотношение экспрессии АР/ активности снижается. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что стромальный АР может играть положительную роль в прогрессировании ДГПЖ, и избирательное воздействие на стромальный АР позволит разработать более эффективные методы лечения ДГПЖ.

Таким образом, вопросы развития и прогрессирования ДГПЖ до сих пор до конца не изучены, и новым исследованиям предстоит выяснить, как именно АР участвуют в прогрессировании ДГПЖ. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Красняк С.С. Патогенетическая терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы и простатической и интраэпителиальной неоплазии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020(4):66-74. [Krasnyak S.S. Pathogenetic therapy of benign prostatic hyperplasia and prostatic and intraepithelial neoplasia. *Experimental and clinical urology* 2020(4):66-74. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-66-74>.
2. Круглов В.А., Асфандияров Ф.Р., Сеидов К.С., Офлиди К.Г., Алиев Р.Т., Мурзагалиева А.Н., и соавт. Консервативное лечение недержания мочи после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(1):90-8. [Kruglov V.A., Asfandiayarov F.R., Seidov K.S., Ofliidi K.G., Aliyev R.T., Murzagaliev A.N., et al. Conservative treatment of urinary incontinence after transurethral resection of benign prostatic hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):90-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-90-98>.
3. Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology* 2019;65(5):458-64. <https://doi.org/10.1159/000496289>.
4. Choubey VK, Sankhwar SN, Carls SJ, Singh AN, Dalela D, Thangaraj K, Rajender S. SRD5A2 gene polymorphisms and the risk of benign prostatic hyperplasia but not prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(3):1033-6. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.3.1033>.
5. Vickman RE, Franco OE, Moline DC, Vander Griend DJ, Thumbikat P, Hayward SW. The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: a review. *Asian J Urol* 2020;7(3):191-202. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.10.003>.
6. Cunha GR, Vezina CM, Isaacson D, Ricke WA, Timms BG, Cao M, et al. Development of the human prostate. *Differentiation* 2018;103:24-45. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2018.08.005>.
7. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin N Am* 2016;43:279-88. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.012>.
8. McNeal J.E. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res* 1984;145:27-53.
9. Shukla GC, Plaga AR, Shankar E, Gupta S. Androgen receptor-related diseases: what do we know? *Andrology* 2016;4(3):366-81. <https://doi.org/10.1111/andr.12167>.
10. Хрипун И.А., Воробьев С.В. Чувствительность к андрогенам: за пределами общеизвестного. *Проблемы Эндокринологии* 2018;64(5):315-20. [Khripun I.A., Vorobyev S.V. Sensitivity to androgens: beyond the well-known facts. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2018;64(5):315-20. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14341/probl9596>.
11. Woodman IL. Modelling the distinct roles of epithelial and stromal androgen receptor in the regulation of prostate epithelial dynamics. *FEBS J* 2023;290(22):5270-91. <https://doi.org/10.1111/febs.16900>.
12. Li F, Pascal LE, Zhou J, Zhou Y, Wang K, Parwani AV, et al. BCL-2 and BCL-XL expression are down-regulated in benign prostate hyperplasia nodules and not affected by finasteride and/or celecoxib. *Am J Clin Exp Urol* 2018;6(1):1-10.
13. Likos E, Bhattarai A, Weyman CM, Shukla GC. The androgen receptor messenger RNA: what do we know? *RNA Biol* 2022;19(1):819-828. <https://doi.org/10.1080/15476286.2022.2084839>.
14. Vickman RE, Franco OE, Moline DC, Vander Griend DJ, Thumbikat P, Hayward SW. The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. *Asian J Urol* 2020;7(3):191-202. [https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.10.00320207\(3\):191-202](https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.10.00320207(3):191-202).
15. Hillebrand AC, Pizzolato LS, Neto BS, Branchini G, Brum IS. Androgen receptor isoforms expression in benign prostatic hyperplasia and primary prostate cancer. *PLoS One* 2018;13(7):e0200613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200613>.
16. Laurent MR, Hammond GL, Blokland M, Jardi F, Antonio L, Dubois V, et al. Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. *Sci Rep* 2016;6:35539. <https://doi.org/10.1038/srep35539>.
17. DeGraff DJ, Grabowska MM, Case TC, Yu X, Herrick MK, Hayward WJ, et al. FOXA1 deletion in luminal epithelium causes prostatic hyperplasia and alteration of differentiated phenotype. *Lab Invest* 2014;94:726-39. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.64>.
18. Sreenivasulu K, Nandeesh H, Dorairajn LN, Rajesh NG. Association of receptor expression with prostate volume in benign prostatic hyperplasia. *Indian J Pathol Microbiol* 2019;62(1):99-102. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_315_18.
19. Xie Q, Liu Y, Cai T, Horton C, Stefanson J, Wang ZA. Dissecting cell-type-specific roles of androgen receptor in prostate homeostasis and regeneration through lineage tracing. *Nat Commun* 2017;8:14284. <https://doi.org/10.1038/ncomms14284>.
20. Leach DA, Need EF, Toivanen R, Trotta AP, Palethorpe HM, Tamblin DJ, et al. Stromal androgen receptor regulates the composition of the microenvironment to influence prostate cancer outcome. *Oncotarget* 2015;6:16135-50. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3873>.
21. Lai KP, Yamashita S, Vitkus S, Shyr CR, Yeh S, Chang C. Suppressed prostate epithelial development with impaired branching morphogenesis in mice lacking stromal fibromuscular androgen receptor. *Mol Endocrinol* 2012;26:52-66. <https://doi.org/10.1210/me.2011-1189>.
22. Рябов В.М., Георгиева А.О., Воскресенский М.А., Комяков Б.К., Рогоза О.В., Грозов Р.В., и соавт. Органоидные и первичные эпителиальные культуры предстательной железы человека показывают ключевую роль эпителиально-мезенхимного перехода в формировании тканеспецифических стромальных клеток. *Цитология* 2021;63(4):352-62. [Ryabov V.M., Georgieva A.O., Voskresensky M.A., Komyakov B.K., Rogoz O.V., Grozov R.V., et al. Organoid and primary epithelial cultures of the human prostate gland show the key role of epithelial-mesenchymal transition in the formation of tissue-specific stromal cells. *Citologiya = Cytology* 2021;63(4):352-62. (In Russian)]. <https://doi.org/10.31857/S0041377121040088>.
23. Lee DH, Olson AW, Wang J, Kim WK, Mi J, Zeng H, et al. Androgen action in cell fate and communication during prostate development at single-cell resolution. *Development* 2021;148(1):dev196048. <https://doi.org/10.1242/dev.196048>.
24. Singh M, Jha R, Melamed J, Shapiro E, Hayward SW, Lee P. Stromal androgen receptor in prostate development and cancer. *Am J Pathol* 2014;184:2598-607. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.06.022>.
25. Nash C, Boufaied N, Mills IG, Franco OE, Hayward SW, Thomson AA. Genome-wide analysis of AR binding and comparison with transcript expression in primary human fetal prostate fibroblasts and cancer associated fibroblasts. *Mol Cell Endocrinol* 2018;471:1-14. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.006>.
26. Wang X, Lin WJ, Izumi K, Jiang Q, Lai KP, Xu D, et al. Increased infiltrated macrophages in benign prostatic hyperplasia (BPH): role of stromal androgen receptor in macrophage-induced prostate stromal cell proliferation. *Biol Chem* 2012;287:18376-85. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.355164>.
27. Derderian S, Benidir T, Scarlata E, Altaylouni T, Hamel L, Zouanat FZ, et al. Cell-by-cell quantification of the androgen receptor in benign and malignant prostate leads to a better understanding of changes linked to cancer initiation and progression. *J Pathol Clin Res* 2023;9(4):285-301. <https://doi.org/10.1002/cjp2.319>.
28. Song L, Shen W, Zhang H, Wang Q, Wang Y, Zhou Z. Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia. *Bosn J Basic Med Sci* 2016;16(3):201-8. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2016.1209>.
29. Spirina LV, Kovaleva IV, Usynin EA, Goorbunov AK, Kondakova IV. Expression in the Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer Tissues. Relation with Transcription, Growth Factors, Hormone Reception and Components of the AKT/mTOR Signaling Pathway. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(2):423-9. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.2.423>.
30. Lin-Tsai O, Clark PE, Miller NL, Fowke JH, Hameed O, Hayward SW, Strand DW. Surgical intervention for symptomatic benign prostatic hyperplasia is correlated with expression of the AP-1 transcription factor network. *Prostate* 2014;74(6):669-79. <https://doi.org/10.1002/pros.22785>.
31. Aaron-Brooks LM, Sasaki T, Vickman RE, Wei L, Franco OE, Ji Y, et al. Hyperglycemia and T Cell infiltration are associated with stromal and epithelial prostatic hyperplasia in the nonobese diabetic mouse. *Prostate* 2019;79:980-93. <https://doi.org/10.1002/pros.23809>.
32. Park H, Park S, Kim KH, Cho MS, Sung SH, Ro JY. Stromal nodules in benign prostatic hyperplasia: morphologic and immunohistochemical characteristics. *Prostate* 2014;74(14):1433-43. <https://doi.org/10.1002/pros.22859>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

33. Спивак Л.Г., Платонова Д.В., Ягудаев Д.Д. Медикаментозная терапия ингибиторами 5 α -редуктазы пациентов с гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2019;4:175-9. [Spivak L.G., Platonova D.V., Yagudaev D.D. Drug therapy with 5 α -reductase inhibitors in patients with prostatic hyperplasia. *Urologiya = Urologiia* 2019;4:175-9. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.4.175-179>.
34. Мамаризаев А.А. Активация SRD5A2 связана со снижением экспрессии 5- α -редуктазы 2 типа при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Экономика и социум* 2023;6-2(109):835-8. [Mamarizaev A.A. Activation of SRD5A2 is associated with a decrease in the expression of type 2 5- α reductase in benign prostatic hyperplasia. *Economy and society* 2023;6-2(109):835-8. (In Russian)].
35. Золотухин О.В., Есин А.В., Мадькин Ю.Ю. Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(3)94-101. [Zolotukhin O.V., Esin A.V., Madykin Yu.Yu. Pathogenetic justification of the use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3)94-101. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101>.
36. Ломакин Д. В., Попков В.М., Маслякова Г.Н. Морфологические аспекты лечебного патоморфоза аденомы простаты под влиянием бивалентного ингибитора 5 α -редуктазы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2015;10(1):92-6. [Lomakin D. V., Popkov V.M., Maslyakova G.N. Morphological aspects of therapeutic pathomorphosis of prostate adenoma under the influence of a bivalent 5 α -reductase inhibitor. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research* 2015;10(1):92-6. (In Russian)].
37. Xu D, Wang X, Jiang C, Ruan Y, Xia S, Wang X. The androgen receptor plays different roles in macrophage-induced proliferation in prostate stromal cells between transitional and peripheral zones of benign prostatic hypertrophy. *EXCLI J* 2017;16:939-948. <https://doi.org/10.17179/excli2017-335>.
38. Wen S, Chang HC, Tian J, Shang Z, Niu Y, Chang C. Stromal androgen receptor roles in the development of normal prostate, benign prostate hyperplasia, and prostate cancer. *Am J Pathol* 2015;185(2):293-301. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.10.012>.
39. Song L, Shen W, Zhang H, Wang Q, Wang Y, Zhou Z. Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia. *Bosn J Basic Med Sci* 2016;16(3):201-8. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2016.1209>.
40. Roldán Gallardo FF, Quintar AA. The pathological growth of the prostate gland in atherogenic contexts. *Exp Gerontol* 2021;148:111304. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111304>.

Сведения об авторах:

Есин А.В. – врач-уролог БУЗ ВО ВОКБ №1, Воронеж, главный внештатный специалист по урологии по городскому округу г. Воронеж, Министерства здравоохранения Воронежской области, Россия; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 1084191, <https://orcid.org/0000-0003-0064-1433>

Золотухин О.В. – д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части БУЗ ВО ВОКБ № 1, главный внештатный специалист по урологии Министерства здравоохранения Воронежской области, д.м.н., доцент заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 327877, <https://orcid.org/0000-0002-6742-3142>

Мадькин Ю.Ю. – врач-уролог БУЗ ВО ВОКБ № 1, к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Министерства здравоохранения Воронежской области; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 730862, <https://orcid.org/0000-0003-1178-2610>

Авдеев А.И. – врач-уролог БУЗ ВО ВОКБ № 1, к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 850892, <https://orcid.org/0000-0002-2725-4188>

Вклад авторов:

Есин А.В. – статистическая обработка, написание текста, 40%
Золотухин О.В. – концепция и дизайн исследования, 40%
Мадькин Ю.Ю. – сбор материала и обработка, 10%
Авдеев А.И. – сбор материала и обработка, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 13.06.24

Результаты рецензирования: 18.09.24

Исправления получены: 05.11.24

Принята к публикации: 17.11.24

Information about authors:

Esin A.V. – Urologist of the Department of Public Health No. 1; Voronezh, Chief freelance specialist in urology in the Voronezh City District, Ministry of Health of the Voronezh Region, Russia; Voronezh, Russia; RSCI Author ID 1084191, <https://orcid.org/0000-0003-0064-1433>

Zolotukhin O.V. – Dr. Sci., Deputy Chief Physician for the medical part of the Department of Medical Education No. 1, Chief Freelance Specialist in Urology of the Ministry of Health of the Voronezh Region, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Urology of the N.N.Burdenko VSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation; Voronezh, Russia; RSCI Author ID 327877, <https://orcid.org/0000-0002-6742-3142>

Madykin Yu.Yu. – urologist of the Department of Public Health No. 1, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology of the N.N.Burdenko State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief freelance specialist in Reproductive Health of the Ministry of Health of the Voronezh Region; Voronezh, Russia; RSCI Author ID 730862, <https://orcid.org/0000-0003-1178-2610>

Avdeev A.I. – urologist of the Department of Medical Sciences No. 1, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology of the N.N.Burdenko State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Voronezh, Russia; RSCI Author ID 850892, <https://orcid.org/0000-0002-2725-4188>

Authors' contributions:

Esin A.V. – statistical processing, text writing, 40%
Zolotukhin O.V. – concept and design of research, 40%
Madykin Yu.Yu. – material collection and processing, 10%
Avdeev A.I. – material collection and processing, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 13.06.24

Peer review: 18.09.24

Corrections received: 05.11.24

Accepted for publication: 17.11.24