

Андрогенный дефицит и прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных с метаболическим синдромом: нет ли противоречия? (обзор литературы)

В.И. Кирпатовский, Е.В. Фролова, О.Н. Надточий, О.С. Чочуев, А.В. Казаченко

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51

Контакты: Владимир Игоревич Кирпатовский vladkirp@yandex.ru

В обзоре литературы рассматриваются механизмы развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у больных с метаболическим синдромом (МС) и их связь с андрогенным дефицитом, который часто имеет место у этих пациентов. Приведены данные литературы, свидетельствующие, что, несмотря на сниженный уровень тестостерона в крови у больных с МС, у них чаще диагностируется ДГПЖ, выявляется более значительное увеличение предстательной железы, более быстрое прогрессирование ДГПЖ, ухудшение состояния мочеиспускания по сравнению с пациентами аналогичных возрастных групп без МС. В качестве факторов, способствующих прогрессированию ДГПЖ при наличии МС, рассматриваются изменение тканевого метаболизма половых гормонов с увеличением концентрации как андрогенов, так и эстрогенов в предстательной железе, несмотря на сниженную концентрацию андрогенов в крови, относительное преобладание эстрогенных воздействий, фактор хронической ишемии тазовых органов, стимуляция пролиферации клеток предстательной железы вследствие повышенной концентрации инсулина и усиления секреции факторов роста, а также развивающегося хронического низкоинтенсивного воспаления. Особенности патогенеза ДГПЖ при МС предполагают коррекцию подходов к лечению больных ДГПЖ при наличии МС, поскольку традиционная терапия этих больных оказывается менее эффективной, чем у пациентов с ДГПЖ без МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, андрогенный дефицит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, патогенез, хроническая ишемия, инсулинорезистентность, хроническое низкоинтенсивное воспаление

DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-10-19

Androgen deficiency and progression of benign prostatic hyperplasia in patients with metabolic syndrome: is there any controversy? (a literature review)

V.I. Kirpatovskiy, E.V. Frolova, O.N. Nadtochiy, O.S. Chochuev, A.V. Kazachenko

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 513rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

The present review describes the mechanisms of benign prostatic hyperplasia (BPH) development in patients with metabolic syndrome (MS) and its association with androgen deficiency, which is frequently observed in these patients. We cover the data indicating that despite a reduced serum level of testosterone in patients with MS, they are more likely to be diagnosed with BPH, have more significant prostate enlargement, more rapid BPH progression, as well as deterioration of urination problems compared to patients of similar age without MS. The following factors are considered to trigger BPH in patients with MS: changes in the tissue metabolism of sex hormones with increased androgens and estrogens concentrations in the prostate gland despite the reduced serum androgen levels, relative prevalence of the estrogenic effects, chronic pelvic ischemia, stimulation of prostate cells proliferation due to the elevated insulin level and the increased secretion of growth factors, and developing chronic low-intensity inflammation. Specific features of BPH pathogenesis in individuals with MS suggest a correction of therapeutic approaches to BPH in such cases, because conventional therapy in patients with BPH and MS is less effective than in patients with BPH only.

Key words: metabolic syndrome, androgen deficiency, benign prostatic hyperplasia, pathogenesis, chronic ischemia, insulin resistance, chronic low-intensity inflammation

Введение

Метаболический синдром (МС) – совокупность нарушений обмена веществ и ряда функций внутренних органов, таких как абдоминальное ожирение,

гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия, – частое состояние, выявляемое приблизительно у 1/3 взрослого населения [1, 2]. У большинства пациентов с МС выявляется

также андрогенная недостаточность со снижением уровня тестостерона и дигидротестостерона в крови и развитием нарушений в сексуальной сфере [3–5]. Помимо значительного увеличения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа у больных с МС также возрастает риск развития заболеваний органов мочеполовой сферы, в том числе доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [6].

Частота развития МС, как и ДГПЖ, увеличивается с возрастом [7], несмотря на то, что соответственно увеличивается число пациентов с возрастным андрогенным дефицитом. Этот факт заставляет пересматривать точку зрения о роли андрогенной стимуляции в усилении пролиферации клеток предстательной железы (ПЖ) как основного механизма развития ее гиперплазии и учитывать действие других патогенетических факторов, таких как хроническая ишемия, хроническое системное низкоинтенсивное воспаление, действие эстрогенов, а также других стимуляторов клеточной пролиферации (инсулин, факторы роста, цитокины) [8, 9]. Особенно интересен этот вопрос в плане патогенеза ДГПЖ у больных с МС. Частота выявления бессимптомной ДГПЖ у мужчин в возрасте 35–64 лет с МС в 1,6 раза выше, чем в популяции мужчин такого же возраста без этой патологии [3]. При этом у больных с МС чаще выявляется андрогенная недостаточность, но в то же время регистрируется более частое и более быстро прогрессирующее развитие ДГПЖ и сопутствующих расстройств мочеиспускания, что может указывать на активное влияние других (помимо андрогенных) факторов, усиливающих клеточную пролиферацию [10, 11]. Анализ литературы по этому вопросу посвящен данный обзор.

Метаболический синдром и динамика развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы и нарушений мочеиспускания

При сопоставлении частоты наличия МС у больных с ДГПЖ и без этого заболевания в популяции мужчин Великобритании J. R. Di Bello и соавт. [12] выявили наличие МС у 26,5 % больных с ДГПЖ, тогда как у мужчин без клинических проявлений этого заболевания МС выявлялся в 20,9 % случаев. При этом аналогичная зависимость обнаружена и в отношении отдельных компонентов МС. Риск прогрессирования ДГПЖ был выше на 37 % при наличии МС, чем без него.

В другом исследовании, проведенном в Польше [13], также было продемонстрировано более частое выявление МС у больных ДГПЖ по сравнению с мужчинами того же возраста, не имеющими ДГПЖ (60,3 % по сравнению с 46,1 %). Более высокая выявляемость ДГПЖ сохранялась в группах больных с гипергликемией, повышенным уровнем общего холестерина и гипергликемией, а также при наличии гипертонии.

Авторы делают вывод, что метаболические нарушения могут приближать необходимость в проведении хирургического лечения больных ДГПЖ и для профилактики этого необходимо назначать терапию, корригирующую эти нарушения.

У больных с ДГПЖ на фоне МС регистрируется более быстрое увеличение массы ПЖ по сравнению с популяцией мужчин с ДГПЖ без МС — на 0,55–0,68 см³/год [14, 15]. По данным S. Loeb и соавт. [16], у пациентов старше 65 лет с исходно большими размерами ПЖ ее рост практически в 2 раза превышал рост железы при ее исходно небольших размерах (2 см³/год по сравнению с 1 см³/год). Соответственно средние значения массы ПЖ в сопоставимых по возрасту группах мужчин, по данным ряда авторов, оказались достоверно выше при сопутствующем МС: у мужчин с МС масса железы была на 5,27–9,27 см³ больше, чем у мужчин с ДГПЖ без МС. В то же время различия по уровню простатического специфического антигена (ПСА) в плазме крови были минимальными: при наличии МС он был выше в среднем на 0,15–0,32 нг/мл при пограничных значениях достоверности различий [17]. При этом в азиатской популяции больных при наличии МС уровень ПСА был достоверно выше (на 0,53 нг/мл), чем у больных без МС [14, 18, 19], тогда как у европейцев различия практически отсутствовали [20, 21].

При анализе влияния различных факторов МС на прогрессию ДГПЖ у 530 мужчин среднего возраста S. Zhao и соавт. [15] установили, что больные с МС в среднем были моложе, у них был более низкий уровень тестостерона (но в пределах возрастной нормы), но выявлялись достоверно большие объем ПЖ (32,6 см³ по сравнению с 23,9 см³) и концентрация ПСА в крови (1,16 и 0,50 нг/мл), а также более выраженные расстройства мочеиспускания, оцененные по Международной системе оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score, IPSS): 20–35 баллов было у 14,5 % больных с МС по сравнению с 0,6 % в контрольной группе. Различия касались преимуществе выраженности обструктивной симптоматики, тогда как выраженность симптомов накопления в обеих группах оказалась примерно одинаковой. В соответствии с этим у больных с МС отмечались более низкие значения Q_{\max} и более значительный остаточный объем мочи. При анализе влияния МС на факторы прогрессирования ДГПЖ эти авторы выявили увеличение доли больных с наличием таких факторов прогрессии, как объем ПЖ >31 см³, объем остаточной мочи >39 мл, максимальная объемная скорость потока мочи (Q_{\max}) <10,6 мл/с, при наличии МС. Аналогичные результаты получили H. Kwon и соавт. [22], обследовав 778 мужчин с показателем IPSS более 7 баллов, используя такие же критерии риска прогрессирования ДГПЖ. Они выявили достоверное увеличение риска прогрессирования заболевания у пациентов



с МС как в общей группе обследованных мужчин, так и в подгруппах с разным возрастом и уровнем тестостерона в крови.

Л.Н. Рап и соавт. [14] также установили, что у мужчин с МС объем ПЖ и скорость ее увеличения с возрастом достоверно превышают эти значения у мужчин без МС (объем ПЖ 69,01 и 57,26 см³, скорость роста 1,92 и 1,23 см³/год соответственно). Такая закономерность сохраняется во всех анализируемых возрастных подгруппах (до 60 лет, 60–70 лет, 70–80 лет и 80–90 лет). Примерно такие же данные опубликованы в работах S.E. Dahle и соавт. [23] и J. Hammarsten и соавт. [24]. Эти авторы установили достоверную взаимосвязь между наличием гиперинсулинемии и скоростью увеличения массы ПЖ у больных с МС.

У большинства больных ДГПЖ имеются более или менее выраженные расстройства мочеиспускания. При этом если относительно влияния МС на рост ПЖ существенных разногласий не имеется, то в отношении влияния МС на выраженность симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП) данные разнятся. С. De Nunzio и соавт. [20] не выявили достоверного влияния МС на выраженность СНМП, оцененную по сумме баллов IPSS, а также на выраженность обструктивной симптоматики, но обнаружили негативное влияние МС на выраженность симптомов накопления у больных с повышенным индексом массы тела и увеличенной окружностью живота. В аналогичном исследовании S.A. Martin и соавт. [25] также выявили взаимосвязь между степенью увеличения массы абдоминального жира и выраженностью симптомов накопления, но не обнаружили взаимосвязи дисфункции мочеиспускания с индексом массы тела. Они также выявили негативное влияние сниженной концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП).

О. Telli и соавт. [26] провели сравнение распределения пациентов по выраженности расстройств мочеиспускания: с нерезко (0–7 баллов IPSS), умеренно (8–20 баллов) и сильно выраженными (>20 баллов) расстройствами в группах больных с ДГПЖ и МС и без метаболических нарушений и не выявили различий между этими группами. Также не было зарегистрировано различий по частоте выявления таких компонентов МС, как уровень холестерина, глюкозы натощак, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) и триглицеридов. М. Gacci и соавт. [21] также не обнаружили различий по сумме баллов IPSS и ирритативному домену у больных с МС и без него, хотя средний объем ПЖ был достоверно выше у пациентов с МС. В то же время J.G. Rap и соавт. [14] сообщили о более высоких значениях показателя качества жизни (quality of life, QoL) в шкале IPSS у больных с МС (4,94 ± 1,06) по сравнению с пациентами без МС (3,31 ± 0,95; $p < 0,001$), хотя С. De Nunzio и соавт. [20]

не выявили достоверных различий по этому показателю. По данным урофлоуметрии значения Q_{\max} у больных ДГПЖ при наличии МС и без него достоверно не различались [14, 18, 21].

Различия в оценке влияния МС на выраженность СНМП, по данным разных авторов, могут быть связаны с этническим фактором, так как негативное влияние МС выявлялось при обследовании мужчин-европейцев, тогда как в популяции мужчин азиатской принадлежности этой взаимосвязи не обнаруживали, что может быть обусловлено различиями в образе жизни и характере питания европейского и азиатского населения [27, 28].

Таким образом, у больных с МС, несмотря на сопутствующий андрогенный дефицит, отмечается ускоренный рост ПЖ, что, по всей видимости, связано с особенностями гормонального статуса у этих больных, а также влиянием других митогенных факторов. Выраженность СНМП при этом также связана с наличием МС у мужчин-европейцев, тогда как у мужчин азиатской популяции такой зависимости нет.

Влияние отдельных факторов метаболического синдрома на прогрессирование гиперплазии предстательной железы и симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей

Степень влияния МС на динамику роста ПЖ и выраженность СНМП зависит от количества факторов, входящих в этот синдром, и его набора у каждого пациента. Рядом авторов установлено возрастание риска прогрессирования нарушений функции нижних мочевыводящих путей при увеличении количества имеющихся факторов МС: с 73 % при наличии 1 компонента до 100 % при наличии 4–5 компонентов [14, 29]. При этом с увеличением числа компонентов МС возрастает и выраженность СНМП [14, 30, 31].

Основными компонентами МС, негативно влияющими на ПЖ и мочеиспускание, являются нарушения липидного и углеводного обмена, причем к наиболее значимым показателям относятся индекс массы тела, окружность живота, наличие инсулинорезистентности и дислипидемия, проявляющаяся в увеличении уровня ХЛПНП и снижении ХЛПВП [14, 18, 21, 23, 31].

Нарушения липидного и углеводного обмена, как правило, оказываются взаимосвязанными. S. Zhao и соавт. [15] установили достоверное влияние гипергликемии на объем ПЖ, а также выраженности абдоминального ожирения на объем остаточной мочи, что указывает на взаимосвязь механизмов нарушения липидного и углеводного обмена. Об этом же свидетельствуют данные S.J. Yim и соавт. [32], которые на основании обследования 968 мужчин старше 50 лет с МС и без него не выявили достоверных различий по объему ПЖ в целом по сравниваемым группам, однако у пациентов с повышенным уровнем глюкозы крови

и увеличенной окружностью живота объем ПЖ оказался достоверно выше, чем у мужчин с нормальными значениями этих параметров. Согласно данным G.I. Russo и соавт. [33], инсулинорезистентность ведет к дислипидемии, проявляющейся в увеличении концентрации триглицеридов и снижении уровня ХЛПВП, что может приводить к развитию СНМП.

Гипоандрогенемия

МС у пожилых мужчин, как правило, сопровождается андрогенным дефицитом. У больных с МС при наличии ДГПЖ или рака ПЖ выявляли более низкую концентрацию тестостерона крови [3, 4]. Значимость андрогенного дефицита для развития ДГПЖ у больных с МС подтверждает исследование И.А. Тюзикова и соавт. [34], в котором сравнивали состояние ПЖ и параметры уродинамики у больных ДГПЖ с ожирением (1-я группа), с ожирением в сочетании с инсулинорезистентностью (2-я группа) и с ожирением, инсулинорезистентностью и андрогенной недостаточностью (3-я группа) и выявили, что в 3-й группе имелись наибольшие размеры ПЖ и объем остаточной мочи по сравнению с другими группами.

Эти данные указывают на то, что андрогенный дефицит у больных с МС не только негативно влияет на половую систему мужчин, что проявляется в развитии эректильной дисфункции и снижении фертильности, но и может индуцировать каскад метаболических и гемодинамических изменений, стимулирующих пролиферацию клеток ПЖ и нарушающих функцию мочевого пузыря. Основными звеньями этого каскада могут быть: усиление трансформации тестостерона в биологически более активный дигидротестостерон, изменение баланса андрогены/эстрогены, развитие хронической гипоксии ПЖ, вызывающей низкоинтенсивное воспаление ее ткани и митогенный эффект провоспалительных цитокинов, а также действие таких стимуляторов клеточной пролиферации, как инсулин и факторы роста, секреция которых значительно возрастает.

Трансформация тестостерона в дигидротестостерон осуществляется при участии фермента 5 α -редуктазы. Выявление повышенной активности 5 α -редуктазы в гиперплазированной ПЖ дало основание полагать, что развитие ДГПЖ связано с избыточной трансформацией тестостерона в дигидротестостерон [35]. На более высокую значимость дигидротестостерона в развитии ДГПЖ указывают исследования Н. Kobayashi и соавт. [36], в которых было показано, что введение самцам крыс дутастерида в дозе 0,3 или 1,0 мг/кг/сут в течение 14 дней наряду с уменьшением массы ПЖ на 34,9 и 37,0 % соответственно приводило к снижению интрапростатической концентрации дигидротестостерона, но в 20–40 раз увеличивало интрапростатическую концентрацию тестостерона. Данные R. Kumar и соавт. [37] также свидетельствуют, что финастерид у крыс

уменьшает концентрацию дигидротестостерона, но увеличивает концентрацию тестостерона и эстрадиола, а также отношение эстрогены/(тестостерон + дигидротестостерон).

Безусловно признан 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 α -редуктазы, приводящих к этому феномену. С точки зрения физиологической целесообразности причину повышения активности 5 α -редуктазы объясняют включением компенсаторного механизма, направленного на коррекцию андрогенного дефицита у стареющих мужчин [5]. Однако конкретные молекулярные механизмы, меняющие активность 5 α -редуктазы в ПЖ стареющего организма, пока не установлены. Одно из возможных объяснений может быть связано с изменением тканевой концентрации кофактора 5 α -редуктазы NADPH, необходимого для протекания реакции. Действие основных ингибиторов 5 α -редуктазы (финастерида, дутастерида) основано как раз на связывании NADPH-ферментного комплекса, что и блокирует трансформацию тестостерона в дигидротестостерон [35], в то время как увеличение доступности этого кофактора может стимулировать протекание данной реакции.

Одним из объяснений возрастания тканевой концентрации NADPH может быть хроническая гипоксия ПЖ, развивающаяся вследствие ухудшения ее кровоснабжения из-за возрастных или патологических изменений сосудов малого таза, а также уменьшения прямого вазодилаторного действия тестостерона, обусловленного снижением его концентрации.

Андрогенный дефицит и хроническая ишемия тазовых органов

В экспериментальном исследовании на крысах В.И. Кирпатовским и соавт. [38] показано, что при искусственно вызванном МС у животных развивается ДГПЖ, что сопровождается снижением концентрации тестостерона и дигидротестостерона в крови, однако при этом возрастает их концентрация в ткани гиперплазированной ПЖ. Кровообращение железы при этом существенно ухудшается, что указывает на связь хронической ишемии с изменением метаболизма половых гормонов, что может быть фактором развития ДГПЖ при МС. При хронической ишемии активизируются резервные пути синтеза аденозинтрифосфата, в том числе пентозомонофосфатный шунт, в реакциях которого происходит накопление NADPH, а также гликолиза, способствующего накоплению NADH с последующим переносом H⁺ на NADP с образованием NADPH [39].

Доказательства развития хронической ишемии гиперплазированной ПЖ представлены в многочисленных исследованиях [9, 40, 41]. При этом у больных с артериальной гипертензией и гипергликемией, являющимися



компонентами МС, также отмечается ухудшение кровоснабжения ПЖ, что сочетается с увеличением СНМП [42].

Снижение уровня тестостерона в крови при развитии МС может также негативно влиять на кровоснабжение ПЖ. Имеются данные о прямом вазодилаторном действии тестостерона и дигидротестостерона на артерии ПЖ [43]. Это позволяет предполагать, что при андрогенной недостаточности кровоснабжение ПЖ может ухудшаться. Подтверждением этому являются данные, свидетельствующие, что при ингибировании синтеза тестостерона введением агониста гонадотропин-рилизинг-гормона деслорелина собакам наряду со снижением его концентрации в крови регистрировали ухудшение кровоснабжения гиперплазированной железы, оцененное доплерографией простатических и субкапсулярных артерий и картированием ПЖ [44]. В клиническом исследовании О.Б. Жуков и соавт. [45] установили, что у мужчин с возрастным дефицитом тестостерона снижается кровоток в ПЖ, половом члене и яичках и это может служить объективным показателем необходимости в заместительной гормональной терапии. Кроме того, возрастной андрогенный дефицит негативно влияет на состояние сердечно-сосудистой системы, что, в свою очередь, может вести к развитию сердечно-сосудистой патологии и вторичному ухудшению кровоснабжения органов половой системы мужчин [46].

Изменение баланса андрогены/эстрогены

На пролиферативную активность клеток ПЖ может влиять не только изменение уровня андрогенов, но и изменение баланса андрогены/эстрогены и биодоступности половых гормонов. По данным А. Ryl и соавт. [13], связь между МС и развитием ДГПЖ обусловлена в значительной степени изменением уровня эстрадиола и снижением концентрации белка, связывающего половые гормоны, что способствует нарушению баланса андрогены/эстрогены. Имеются данные о возрастании абсолютного или относительного содержания эстрогенов в крови пожилых мужчин, в том числе с МС [47], а также животных с искусственно вызванным МС [38]. При этом эстрогены блокируют вазодилатацию, вызываемую тестостероном [48], и могут потенцировать пролиферацию клеток ПЖ, вызываемую андрогенами, и это может реализоваться через α -рецепторы эстрогенов [49].

Р. Comeglio и соавт. [50] в опытах на кроликах показали, что индуцированный МС ведет к усилению экспрессии эстрогеновых α - и β -рецепторов в ткани мочевого пузыря и ПЖ, а также экспрессии генов, ответственных за формирование воспалительных изменений, ремоделирование и фиброзирование органов. Антиэстрогенный препарат тамоксифен способствует нормализации этих показателей, уменьшая признаки воспаления, в большей степени в мочевом пузыре. В модельных экспериментах на культуре клеток

гиперплазированной ПЖ человека эти авторы показали, что 17β -эстрадиол стимулирует секрецию клетками провоспалительного цитокина интерлейкина 8 (ИЛ-8) и этот эффект блокируется антагонистом белка рецепторов эстрогенов.

А. Ryl и соавт. [13] при иммуногистохимическом исследовании образцов ткани ПЖ у больных ДГПЖ при наличии андрогенной недостаточности с сопутствующим ожирением не выявили достоверных различий в экспрессии рецепторов андрогенов в эпителиальных и стромальных клетках ПЖ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тестостерона крови (35,8 и 30,5 % в эпителиальных клетках и 24,3 и 23,0 % в стромальных клетках соответственно) при существенном увеличении экспрессии α -рецепторов эстрогенов в эпителиальных клетках ПЖ больных с андрогенным дефицитом (2,88 и 0,04 % соответственно), тогда как в строме их экспрессия мало различалась (0,39 и 0,62 % соответственно).

В экспериментах на кроликах с индуцированным углеводной диетой МС А. Morelli и соавт. [51] выявили снижение отношения тестостерон/эстрадиол в плазме крови, что сочеталось с повышением экспрессии фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) в ткани ПЖ. Экспрессия мРНК ФДЭ-5 отрицательно коррелировала с отношением андрогены/эстрогены и положительно с экспрессией генов, ответственных за развитие воспаления, лейкоцитарной инфильтрации и фиброза ткани ПЖ. Поскольку известно, что ФДЭ-5 является регулятором сосудистого тонуса через систему циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) — NO, увеличение ее активности может вести к ускоренной деградации цГМФ и, соответственно, к уменьшению его вазодилаторного эффекта, повышению вазоконстриктивных реакций и ухудшению кровоснабжения органов половой сферы. Ингибиторы ФДЭ-5 не только улучшают эректильную функцию за счет усиления кровотока в половом члене, но и способствуют улучшению нарушенного кровоснабжения гиперплазированной ПЖ и мочевого пузыря [51–53]. Эти данные указывают на взаимное влияние дисгормональных нарушений и ухудшения кровоснабжения ПЖ в патогенезе ДГПЖ при МС.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия

Одним из основным компонентов МС является развитие инсулинорезистентности с гиперпродукцией инсулина. Хорошо известно, что инсулин обладает выраженным митогенным действием и может стимулировать клеточную пролиферацию, в том числе и клеток ПЖ [54, 55]. Гиперинсулинемия стимулирует также синтез инсулиноподобного фактора роста 1 в печени, являющегося митогеном с антиапоптотическим действием, который также ведет к увеличению размеров ПЖ. Уровни инсулиноподобного фактора роста 1 и белка, его связывающего, в ткани ПЖ и в крови коррелируют с риском развития ДГПЖ [55]. Но при этом имеют место

и непрямые эффекты инсулина, обусловленные его взаимодействием с половыми гормонами.

Инсулинорезистентность как компонент МС негативно влияет на состояние мужских половых органов и может приводить к эректильной дисфункции, нарушениям сперматогенеза и мужскому бесплодию [3, 56]. С другой стороны, по данным А. Vikram и соавт. [54], гиперинсулинемия усиливает пролиферативное действие тестостерона на ПЖ, так как у кастрированных крыс индукция МС с гиперинсулинемией не вызывает гиперплазии ПЖ. У крыс с МС отмечали 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 пролиферации клеток стромы с утолщением фибромускулярного слоя, окружающего простатические железы, частоты обнаружения α -актина гладкомышечных клеток в клетках ПЖ, экспрессии фактора роста фибробластов 2 и жировую дистрофию железистого эпителия. Терапия этих крыс ингибитором ароматазы – фермента, участвующего в синтезе эстрогенов (препаратом летрозол), уменьшала выраженность этих нарушений в ПЖ [57]. Авторы делают вывод, что стимуляция гиперплазии эпителиальных и гладкомышечных клеток ПЖ при МС и гиперинсулинемии происходит с участием эстрогенов.

В экспериментах на крысах и кроликах показано, что индукция МС 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 стрептозотцина сопровождается уменьшением массы ПЖ в такой же степени (более чем на 80 %), как и после кастрации [51, 54].

Андрогенный дефицит у больных с МС может играть важную роль в патогенезе ДГПЖ также за счет индуцирования каскада метаболических изменений, ведущих к развитию оксидантного стресса и хронического низкоинтенсивного воспаления, что также может вносить вклад в пролиферацию клеток ПЖ [58, 59].

Хроническое низкоинтенсивное воспаление предстательной железы

В экспериментах на кроликах, у которых моделировали МС путем содержания в течение 12 нед на диете, обогащенной жирами, L. Vignozzi и соавт. [60] выявили достоверное снижение уровня тестостерона плазмы крови, что сочеталось с увеличением экспрессии в ПЖ маркеров воспаления (цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей, макрофагов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы TLR2 и TLR4, циклооксигеназы-2), маркеров тканевой гипоксии и фиброобразования

(трансформирующего фактора роста β и актина гладкомышечных клеток). Заместительная терапия тестостероном предотвращала развитие патологических изменений в ПЖ, но существенно не влияла на выраженность нарушений углеводного и липидного обмена. То есть именно ухудшение кровоснабжения ПЖ, связанное с дефицитом тестостерона, индуцировало развитие тканевого воспаления. В другой публикации L. Vignozzi и соавт. [61] показали, что возрастание экспрессии ИЛ-8 в ткани гиперплазированной ПЖ у больных с МС является реакцией на окисленные липопротеиды низкой плотности. Также было выявлено синергичное влияние других компонентов МС, в частности гиперинсулинемии, на маркеры воспаления и ремоделирование ткани ПЖ [60, 62].

Исследования последних лет свидетельствуют, что хроническое воспаление является важным компонентом ДГПЖ, возможно, определяющим гиперплазию простатических клеток независимо от причины ее развития. Клетки воспаления продуцируют факторы роста, которые стимулируют рост фибромускулярных структур гиперплазированной ПЖ [63]. У больных с МС имеются все предпосылки для действия этого фактора, что подтверждено рядом исследований [64, 65]. В обзоре Q. He и соавт. [66] показано, что у больных с МС имеется провоспалительное состояние, что приводит к инфильтрации ткани ПЖ и окружающей клетчатки клетками воспаления, ремоделированию ткани и избыточному росту ПЖ. В биоптатах ПЖ находят повышенный уровень клеток воспаления, который коррелирует с массой ПЖ и показателем IPSS. Исследуя взаимосвязь хронического системного воспаления, развития ДГПЖ и МС, K. Ozer и соавт. [67] установили, что отношение нейтрофилы/лимфоциты в периферической крови, которое является маркером системной воспалительной реакции, оказалось выше у больных с более высоким индексом IPSS, при возрасте старше 60 лет, большей массе тела и объеме ПЖ $>35\text{ см}^3$, что, по мнению авторов, указывает на целесообразность включения противовоспалительной терапии в схему лечения больных ДГПЖ с МС.

Длительно текущее воспаление у больных с МС ведет не только к усилению СНМП, но также к морфологическим изменениям в мочевом пузыре, включая фиброз (сниженное отношение мышцы/соединительная ткань), лейкоцитарную инфильтрацию, вызванную гипоксией, и экспрессию маркеров воспаления [51, 68]. При гистологическом исследовании периуретральной части ПЖ выявили более выраженный фиброз у пациентов с МС по сравнению с больными, не имеющими этих метаболических нарушений, и сделали заключение, что выраженный периуретральный фиброз, развившийся вследствие хронического воспаления у этих больных, может быть причиной формирования СНМП вследствие утраты эластичности уретры. Это может затруднять расширение уретры при мочеиспускании

и повышать ее сопротивление потоку мочи. Аналогичные данные об усилении фиброза периуретральных отделов ПЖ были получены М. Gharaee-Kermani и соавт. [69] в опытах на мышцах, содержащихся на диете, обогащенной жирами, у которых развились ожирение и диабет.

Заключение

Таким образом, различные компоненты МС могут независимо друг от друга способствовать более выраженному прогрессированию ДГПЖ и дисфункции мочеиспускания по сравнению с развитием этого заболевания у мужчин без метаболических расстройств. Действуя на исходно различные звенья патогенеза, они в конечном итоге замыкаются на клеточных механизмах

стимуляции пролиферации на уровне рецепторов, сигнальных молекул или митогенов. При этом андрогенный дефицит, несмотря на уменьшение андрогенных воздействий на ПЖ, может участвовать в патогенезе развивающихся расстройств за счет непрямых эффектов, связанных с нарушением интраорганной гемодинамики, андроген-эстрогенового баланса, взаимодействия с эффектами инсулина и участия в формировании хронического низкоинтенсивного воспаления ПЖ.

Эти особенности патогенеза ДГПЖ у больных с МС предполагают коррекцию терапии этих больных, особенно с учетом данных литературы о более низкой эффективности хирургического и медикаментозного лечения больных с ДГПЖ и МС по сравнению с пациентами без метаболических расстройств [70–72].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Golden S.H., Robinson K.A., Saldanha I. et al. Prevalence and incidence endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):1853–78. DOI: 10.1210/jc.2008-2291. PMID: 19494161.
2. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404. PMID: 16157765.
3. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2013;14(2):5–10. [Tyuzikov I.A. Metabolic syndrome and male infertility (review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2013;14(2):5–10. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2013-2-7-10.
4. Grossman H., Fabre B., Lopez M. et al. Complex relationship between sex hormones, insulin resistance and leptin in men with and without prostatic disease. *Aging Male* 2015;19(1):40–5. DOI: 10.3109/13685538.2015.1100600. PMID: 26526283.
5. Andriole G., Bruchoovsky N., Chung L.W. et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1399–403. PMID: 15371854.
6. Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D.G. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol* 2010;12(4):e157–80. PMID: 21234260.
7. Churilla J.R., Fitzhugh E.C., Thompson D.L. The metabolic syndrome: how definition impacts the prevalence and risk in U.S. adults: 1999–2004 NHANES. *Metab Syndr Relat Disord* 2007;5(4):331–42. DOI: 10.1089/met.2007.0010. PMID: 18370803.
8. Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Системный патогенез заболеваний предстательной железы (литературный обзор). *Андрология и генитальная хирургия* 2012;(2):4–12. [Tyuzikov I.A., Fomin A.M., Kalinchenko S.Yu., Martov A.G. Systemic pathogenesis of prostate diseases (a literature review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2012;(2):4–12. (In Russ.)].
9. Кирпатовский В.И., Мкртчян К.Г., Фролова Е.В., Казаченко А.В. Роль гормональных факторов и нарушения кровоснабжения предстательной железы в патогенезе ДГПЖ. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;(2):38–45. [Kirpatovskiy V.I., Mkrtychyan K.G., Frolova E.V., Kazachenko A.V. The role of hormonal factors and circulatory disorders of the prostate in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology*. 2013;(2):38–45. (In Russ.)].
10. Vignozzi L., Morelli A., Sarchielli E. et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol* 2012;212(1):71–84. DOI: 10.1530/JOE-11-0289. PMID: 22010203.
11. Kim M.K., Zhao C., Kim S.D. et al. Relationship of sex hormones and nocturia in lower urinary tract symptoms induced by benign prostatic hyperplasia. *Aging Male* 2012;15(2):90–5. DOI: 10.3109/13685538.2012.659715. PMID: 22385128.
12. Di Bello J.R., Ioannou C., Rees J. et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components among men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large cross-sectional, UK epidemiological study. *BJU Int* 2016;117(5):801–8. DOI: 10.1111/bju.13334. PMID: 26392030.
13. Ryl A., Rotter I., Miazgowski T. et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:94. DOI: 10.1186/s13098-015-0089-1. PMID: 26516352.
14. Pan J.H., Jiang C., Luo R., Zhou X. Association of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients of different age decades. *Urol Int* 2014;93(1):10–6.

- DOI: 10.1159/000354026.
PMID: 24246728.
15. Zhao S., Chen C., Chen Z. et al. Relationship between metabolic syndrome and predictors for clinical benign prostatic hyperplasia progression and International Prostate Symptoms Score in patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urol J* 2016;13(3):2717–26. PMID: 27351328.
16. Loeb S., Kettermann A., Carter H.B. et al. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol* 2009;182(4):1458–62. DOI: 10.1016/j.juro.2009.06.047. PMID: 19683305.
17. Wang J.E., Fu Y.Y., Kang D.Y. The association between metabolic syndrome and characteristics of benign prostatic hyperplasia. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(19):e3243. DOI: 10.1097/MD.0000000000003243. PMID: 27175628.
18. Zhang X., Zong X., Liu Y. et al. Impact of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia in elderly Chinese men. *Urol Int* 2014;93(2):214–9. DOI: 10.1159/000357760. PMID: 24862628.
19. Cao B., Sun H.B., Su J.H. et al. Correlation between metabolic syndrome and clinical progression in patients with benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010;90(40):2823–5. PMID: 21162791.
20. De Nunzio C., Cindolo L., Gacci M. et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic enlargement: a possible link to storage symptoms. *Urology* 2014;84(5):1181–7. DOI: 10.1016/j.urology.2014.07.018. PMID: 25443931.
21. Gacci M., Corona G., Vignozzi L. et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2015;115(1):24–31. DOI: 10.1111/bju.12728. PMID: 24602293.
22. Kwon H., Kang H.C., Lee J.H. Relationship between predictors of the risk of clinical progression of benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome in men with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urology* 2013;81(6):1325–9. DOI: 10.1016/j.urology.2013.01.042. PMID: 23602796.
23. Dahle S.E., Chokkalingam A.P., Gao Y.T. et al. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002;168(2):599–604. PMID: 12131317.
24. Hammarsten J., Högstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001;39(2):151–8. PMID: 11223674.
25. Martin S.A., Haren M.T., Marshall V.R. et al. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol* 2011;29(2):179–84. DOI: 10.1007/s00345-010-0605-8. PMID: 20963421.
26. Telli O., Demirbas A., Kabar M. et al. Does metabolic syndrome or its components correlate with lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients? *Nephrourol Mon* 2015;7(3):e27253. DOI: 10.5812/numonthly.7(3)2015.27253. PMID: 26290850.
27. Gao Y., Wang M.J., Zhang H.Y. et al. Are metabolic syndrome and its components associated with lower urinary tract symptoms? Results from Chinese male population survey. *Urology* 2012;79(1):194–201. DOI: 10.1016/j.urology.2011.07.1399. PMID: 21924462.
28. Yang T.K., Hsieh J.T., Chen S.C. et al. Metabolic syndrome associated with reduced lower urinary tract symptoms in middle-aged men receiving health checkup. *Urology* 2012;80(5):1093–7. DOI: 10.1016/j.urology.2012.08.002. PMID: 23107400.
29. Byun H.K., Sung Y.H., Kim W. et al. Relationship between prostate-specific antigen, prostate volume and components of metabolic syndrome in healthy Korean men. *Korean J Urol* 2012;53(11):774–8. DOI: 10.4111/kju.2012.53.11.774. PMID: 23185669.
30. Park Y.W., Kim S.H., Kwon H. et al. The relationship between lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and the number of components of metabolic syndrome. *Urology* 2013;82(3):674–9. DOI: 10.1016/j.urology.2013.03.047. PMID: 23850334.
31. Pashootan P., Ploussard G., Cocaul A. et al. Association between metabolic syndrome and severity of lower urinary tract symptoms (LUTS): an observational study in a 4666 European men cohort. *BJU Int* 2015;116(1):124–30. DOI: 10.1111/bju.12931. PMID: 25229124.
32. Yim S.J., Cho Y.S., Joo K.J. Relationship between metabolic syndrome and prostate volume in Korean men under 50 years of age. *Korean J Urol* 2011;52(6):390–5. DOI: 10.4111/kju.2011.52.6.390. PMID: 21750749.
33. Russo G.I., Castelli T., Urzi D. et al. Emerging links between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: a systematic review. *Int J Urol* 2015;22(11):982–90. DOI: 10.1111/iju.12877. PMID: 26193757.
34. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинин С.Ю. Варианты клинического течения и морфометрических параметров доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом. *Урология* 2015;(3):66–9. [Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Kalinchenko S.Yu. Clinical and morphometric features of benign prostatic hyperplasia in men with metabolic syndrome and androgen deficiency. *Urologiya = Urology* 2015;(3):66–9. (In Russ.)].
35. 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. DOI: 10.1155/2012/530121. PMID: 22235201.
36. Kobayashi H., Gotanda K., Shibata Y. et al. Suppressive effects of the antiandrogen agent, chlormadinone acetate and the 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride on prostate weight and intraprostatic androgen levels in rats. *Arzneimittelforschung* 2011;61(9):515–20. DOI: 10.1055/s-0031-1296237. PMID: 22029228.
37. Kumar R., Verma V., Sarswat A. et al. 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;30(2):582–93. DOI: 10.1007/s10637-010-9620-2. PMID: 21181231.
38. Кирпатовский В.И., Чочуев О.С., Голованов С.А. и др. Экспериментально вызванный метаболический синдром у крыс: патогенез развития ДГПЖ и дисфункции мочеиспускания. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(4):4–12. [Kirpatovskiy V.I., Chochuev O.S., Golovanov S.A. et al. Experimentally induced metabolic syndrome in rats: pathogenesis of the benign prostatic hyperplasia and urination disorders development. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2016;(4):4–12. (In Russ.)].
39. Ленинджер А. Биохимия. М.: Мир, 2004. С. 422. [Lehninger A. *Biochemistry*. Moscow: Mir, 2004. P. 422. (In Russ.)].
40. Mitterberger M., Pallwein L., Gradl J. et al. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion

- of the urinary bladder. *BJU Int* 2007;99(4):831–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06735.x. PMID: 17244278.
41. Okutsu H., Matsumoto S., Hanai T. et al. Effects of tamsulosin on bladder blood flow and bladder function in rats with bladder outlet obstruction. *Urology* 2010;75(1):235–40. DOI: 10.1016/j.urology.2009.05.045. PMID: 19647304.
42. Baykam M.N., Aktas B.K., Bulut S. et al. Association between prostatic resistive index and cardiovascular risk factors in patients with benign prostatic hyperplasia. *Kaohsiung J Med Sci* 2015;31(4):194–8. DOI: 10.1016/j.kjms.2014.12/008. PMID: 25835275.
43. Navarro-Dorado J., Orensanz L.M., Recio P. et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. *Life Sci* 2008;83(15–16):569–73. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.08.009. PMID: 18801377.
44. Polisca A., Orlandi R., Troisi A. et al. Clinical efficacy of the GnRH agonist (deslorelin) in dogs affected by benign prostatic hyperplasia and evaluation of prostatic blood flow by Doppler ultrasound. *Reprod Domest Anim* 2013;48(4):673–80. DOI: 10.1111/rda.12143. PMID: 23320475.
45. Жуков О.Б., Зубарев А.Р., Кульченко Л.Г. Влияние андрогенозаместительной терапии на гемодинамические параметры интраорганного кровотока органов-мишеней тестостерона. *Андрология и генитальная хирургия* 2008;(1):31–5. [Zhukov O.B., Zubarev A.R., Kulchenko L.G. Androgen replacement therapy and its impact on the hemodynamic parameters of the intraorganic blood flow in the testosterone target organs. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2008;(1):31–5. (In Russ.)].
46. Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. *Атеросклероз и дислипидемия* 2014;(1):17–24. [Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu., Fedorova E.L., Bondareva Z.G. Androgen metabolism in men through the prism of cardiovascular risk. *Atroskleroz i dislipidemiya = Atherosclerosis and Dyslipidemia* 2014;(1):17–24. (In Russ.)].
47. Nicholson T.M., Ricke W.A. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation* 2011;82(4–5):184–99. DOI: 10.1016/j.diff.2011.04.006. PMID: 21620560.
48. Daehlin L., Damber J.E., Selstam G., Bergman B. Testosterone-induced decrement of prostatic vascular resistance in rats is reversed by estrogens. *Prostate* 1985;6(4):351–9. PMID: 4088949.
49. Wu J.H., Jiang X.R., Liu G.M. et al. Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats. *Toxicol Ind Health* 2011;27(9):810–9. DOI: 10.1177/0748233711399310. PMID: 21415097.
50. Comeglio P., Morelli A., Cellai I. et al. Opposite effects of tamoxifen on metabolic syndrome-induced bladder and prostate alterations: a role for GPR30/GPER? *Prostate* 2014;74(1):10–28. DOI: 10.1002/pros.22723. PMID: 24037776.
51. Morelli A., Comeglio P., Filippi S. et al. Mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibition in metabolic syndrome-associated prostate alterations: An experimental study in the rabbit. *Prostate* 2013;73(4):428–41. DOI: 10.1002/pros.22584. PMID: 22996758.
52. Есилевский Ю.М. Действие ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на гемодинамику пузырно-уретрального сегмента. В сб.: *Материалы XIII Конгресса Российской общества урологов*. М., 2013. С. 319–20. [Esilievskiy Yu.M. The effect of phosphodiesterase type 5 inhibitors on the hemodynamics of the vesico-urethral segment. In: *Proceedings of the 13th Congress of the Russian Society of Urology*. Moscow, 2013. P. 319–20. (In Russ.)].
53. Giuliano F., Ückert S., Maggi M. et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2013;63(3):506–16. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.006. PMID: 23018163.
54. Vikram A., Jena G. Role of insulin and testosterone in prostatic growth: who is doing what? *Med Hypotheses* 2011;76(4):474–8. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.11.024. PMID: 21159446.
55. Wang Z., Olumi A.F. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. *Differentiation* 2011;82(4–5):261–71. DOI: 10.1016/j.diff.2011.04.004. PMID: 21536370.
56. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Ожирение, инсулинорезистентность и репродуктивное здоровье мужчины: патогенетические взаимодействия и современная патогенетическая фармакотерапия. *Эффективная фармакотерапия* 2015;(27):66–79. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. Obesity, insulin resistance, and male reproductive health: pathogenic interactions and pathogenetic pharmacotherapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2015;(27):66–79. (In Russ.)].
57. Ribeiro D.L., Pinto M.E., Maeda S.Y. et al. High fat-induced obesity associated with insulin-resistance increases FGF-2 content and causes stromal hyperplasia in rat ventral prostate. *Cell Tissue Res* 2012;349(2):577–88. DOI: 10.1007/s00441-012-1420-x. PMID: 22661309.
58. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Андрогены и симптомы нарушения функции нижних мочевых путей: исключительно мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(4):40–8. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Grekov E.A. et al. Androgens and lower urinary tract symptoms: an exclusively male phenomenon or an unsolved problem of both sexes? *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013;(4):40–8. (In Russ.)].
59. Тюзиков И.А., Братчиков О.И., Михайлов Д.В. и др. Роль возрастного андрогенного дефицита в патогенезе аденомы предстательной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2016;(1):14–8. [Tyuzikov I.A., Bratchikov O.I., Mikhaylov D.V. et al. The role of age-related androgen deficiency in the pathogenesis of prostate adenoma. *Tikhoookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2016;(1):14–8. (In Russ.)].
60. Vignozzi L., Cellai I., Santi R. et al. Antiinflammatory effect of androgen receptor activation in human benign prostatic hyperplasia cells. *J Endocrinol* 2012;214(1):31–43. DOI: 10.1530/JOE-12-0142. PMID: 22562653.
61. Vignozzi L., Filippi S., Comeglio P. et al. Tadalafil effect on metabolic syndrome-associated bladder alterations: an experimental study in rabbit model. *J Sex Med* 2014;11(5):1159–72. DOI: 10.1111/jsm.12478. PMID: 24612540.
62. Gacci M., Vignozzi L., Sebastianelli A. et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16(1):101–6. DOI: 10.1038/pcan.2012.44. PMID: 23165431.
63. Morgia G., Cimino S., Favilla V. et al. Effects of *Serenoa repens*, selenium and lycopene (Profluss®) on chronic inflammation association with benign prostatic hyperplasia: results of “FLOG” (Flogosis and Profluss in Prostatic and Genital Diseases), a multicenter Italian

- study. *Int Braz J Urol* 2013;39(2):214–21. DOI: 10.1590/S1677-5538.
- IBJU.2013.02.10. PMID: 23683667.
64. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. Окислительный стресс как причина системного старения. Роль препаратов α -липоевой кислоты (Эспа-Липон) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний. *Фарматека* 2014;(6):43–54. [Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A. Oxidative stress as a cause of systemic aging. The role of α -lipoic acid (Espa-Lipon) in the treatment and prevention of age-associated diseases. *Farmateka = Pharmateca* 2014;(6):43–54. (In Russ.)].
65. Vanella L., Russo G.I., Cimino S. et al. Correlation between lipid profile and heme oxygenase system in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2014;83(6):1444.e7–13. DOI: 10.1016/j.urology.2014.03.007. PMID: 24862399.
66. He Q., Wang Z., Liu G. et al. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational risks. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(1):7–13. DOI: 10.1038/pcan.2015.43. PMID: 26391088.
67. Ozer K., Horsanali M.O., Gorgel S.N. et al. Association between benign prostatic hyperplasia and neutrophil-lymphocyte ratio, an indicator of inflammation and metabolic syndrome. *Urol Int* 2017;98(4):466–71. DOI: 10.1159/000448289. PMID: 27464069.
68. Cantiello F., Cicione A., Salonia A. et al. Periurethral fibrosis secondary to prostatic inflammation causing lower urinary tract symptoms: a prospective cohort study. *Urology* 2013;81(5):1018–23. DOI: 10.1016/j.urology.2013.01.053. PMID: 23608423.
69. Gharaee-Kermani M., Rodriguez-Nieves J.A., Mehra R. et al. Obesity-induced diabetes and lower urinary tract fibrosis promote urinary voiding dysfunction in a mouse model. *Prostate* 2013;73(10):1123–33. DOI: 10.1002/pros.22662. PMID: 23532836.
70. Sener N.C., Zengin K., Ozturk U. et al. The impact of metabolic syndrome on the outcomes of transurethral resection of the prostate. *J Endourol* 2015;29(3):340–3. DOI: 10.1089/end.2014.0562. PMID: 25203600.
71. Akin Y., Gulmez H., Atez E. et al. Preliminary assessment of neck circumference in benign prostatic hyperplasia in patients with metabolic syndrome. *Int Braz J Urol* 2017;43(1):95–103. DOI: 10.1590/S1677-5538. IBJU.2016.0139. PMID: 28124531.
72. Cyrus A., Kabir A., Goodarzi D. et al. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2014;55(12):814–20. DOI: 10.4111/kju.2014.55.12.814. PMID: 25512816.