

В.Г. Беспалов^{1,2}, А.А. Кужанов¹, И.Н. Васильева^{1,2}, А.Л. Семенов^{1,2}, В.А. Александров^{1,2}

Взаимосвязь между доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы: новые возможности для химиопрофилактики рака простаты

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург

В статье проведен анализ взаимосвязи между доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и раком предстательной железы (РПЖ). Представлены эпидемиологические сведения о повышении риска РПЖ у больных ДГПЖ. Рассматриваются общие этиологические факторы ДГПЖ и РПЖ: конституциональные, пищевые, образа жизни; общие патогенетические факторы: андрогены, воспаление, метаболический синдром. Представлены лекарственные препараты и природные вещества, оказывающие одностороннее лечебно-профилактическое действие на ДГПЖ и РПЖ. Представлены результаты собственных экспериментальных исследований, доказывающие связь между ДГПЖ и РПЖ. Делается заключение, что ДГПЖ является фактором риска РПЖ, и в идеале препараты для лечения ДГПЖ должны оказывать химиопрофилактическое действие на РПЖ.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы, факторы риска, патогенез, химиопрофилактика рака

В большинстве стран мира доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) – одни из самых распространенных заболеваний мужчин старшего и пожилого возраста. Глобально в мире РПЖ занимает второе место среди злокачественных опухолей у мужчин, хотя между разными странами частота РПЖ различается в 30 раз, а смертность от рака этого органа – в 18 раз [74]. В России в 2014 году РПЖ в структуре онкологической заболеваемости мужчин составил 14,3%, заняв 2-е место после рака легкого, было зарегистрировано 37 186 больных с впервые установленным диагнозом РПЖ; по сравнению с 2004 годом рост заболеваемости РПЖ был самым высоким среди всех опухолей мужчин, стандартизованный показатель заболеваемости на 100 тысяч мужского населения за 10 лет вырос на 166,68% со среднегодовым темпом прироста 7,11%; в структуре онколо-

гической смертности мужчин РПЖ составил 7,43% и занял 3-е место после рака легкого и желудка, умерло 11 345 больных РПЖ; по сравнению с 2004 годом рост смертности от РПЖ также был самым высоким среди всех опухолей мужчин, стандартизованный показатель смертности на 100 тысяч мужского населения за 10 лет вырос на 26,17% со среднегодовым темпом прироста 2,29% [13]. Столь высокие абсолютные цифры заболевших и умерших от РПЖ, и в особенности лидерство по темпам роста как заболеваемости, так и смертности, делают проблему профилактики рака этого органа все более актуальной.

ДГПЖ обычно начинает развиваться у мужчин старше 40 лет, простата или ее часть постепенно увеличивается, что проявляется симптомами нижних мочевых путей (СНМП) и в итоге инфравезикальной обструкцией. Точных статистических данных по заболеваемости ДГПЖ как в мире, так и в нашей стране нет. По примерным оценкам к возрасту 60 лет гистологически ДГПЖ выявляют у 50% мужчин, а к 85 годам – у 90%; СНМП возникают в среднем у половины таких больных; каждый третий мужчина, доживший до 80 лет, переносит оперативное лечение по поводу ДГПЖ [11]. В России заболеваемость ДГПЖ в 2009 году составляла более 2 220 на 100 тысяч взрослого мужского населения [1]; а среди мужчин старше 50 лет ДГПЖ выявляется примерно у 10% [2].

История вопроса о взаимосвязи ДГПЖ и РПЖ началась с 1950-х годов XX века, когда при морфологическом анализе ткани предстательных желез, полученных на аутопсии, одновременно выявлялись ДГПЖ и РПЖ [54]. В настоящее время существуют две точки зрения на взаимосвязь ДГПЖ и РПЖ. Первая – ДГПЖ является фоновым заболеванием в отношении РПЖ, и связи между этими патологиями нет. Вторая – ДГПЖ является заболеванием, повышающим риск РПЖ. В настоящем обзоре на основе анализа мировой литературы и результатов собственных исследований обосновывается точка зрения, что ДГПЖ и РПЖ имеют ряд общих этиологических факторов и сходные меха-

низмы патогенеза. ДГПЖ следует рассматривать как фактор риска в отношении РПЖ, и мужчин, страдающих ДГПЖ, следует относить в группу повышенного риска РПЖ. Это открывает новые возможности для химиопрофилактики РПЖ, так как средства для патогенетического лечения ДГПЖ могут одновременно снижать риск РПЖ.

Эпидемиологическая связь между доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы

РПЖ более чем в 80% случаев развивается на фоне ДГПЖ; с другой стороны, впервые выявляемые клинически значимые случаи РПЖ у пациентов, оперированных по поводу ДГПЖ, составляют приблизительно 3% [25]. Столь частое наличие обоих заболеваний одновременно у одного пациента заставляет задуматься о взаимосвязи данных патологий. Наиболее доказательным является выявление прямой эпидемиологической связи между ДГПЖ и РПЖ. Однако ни в одном из опубликованных до 2003 года эпидемиологическом исследовании убедительно не была показана роль ДГПЖ как патологии, повышающей риск развития РПЖ [18]. Но в последующем такая взаимосвязь все-таки была обнаружена в двух крупномасштабных эпидемиологических исследованиях. В Швеции оценили риск РПЖ у 86 626 больных ДГПЖ в течение 26 лет после постановки диагноза по сравнению с общей популяцией; у больных ДГПЖ, не подвергавшихся лечению, в первые пять лет риск РПЖ повышался в 1,4 раза, а риск смертности от РПЖ при наблюдении в течение 15 лет – в 1,7 раза, в целом риск РПЖ у больных ДГПЖ повышался в 1,2 раза за 10 лет [27]. В Дании проанализировали болезни простаты у всей мужской популяции (3 009 258 мужчин) за 27 лет и пришли к выводу, что наличие ДГПЖ повышает риск возникновения РПЖ в 2–3 раза, а риск смерти от РПЖ – в 2–8 раз [55]. Математический анализ факторов риска у 224 мужчин с диагностированным РПЖ показал, что быстро растущая ДГПЖ является одним из факторов риска РПЖ [37]. Тем не менее, противоречия по вопросу об эпидемиологической связи между ДГПЖ и РПЖ остаются. Например, был проведен анализ заболеваемости РПЖ и симптоматической ДГПЖ в течение 7 лет у 5068 мужчин, участвующих в исследовании РСРТ по профилактике РПЖ, принимавших плацебо; сделан вывод, что ДГПЖ не повышает риск РПЖ [66]. Окончательный ответ на вопрос о прямой эпидемиологической связи между ДГПЖ и РПЖ может дать хорошо организованное проспективное эпидемиологическое исследование с многолетним наблюдением за большим количеством

мужчин, страдающих ДГПЖ, контролем к которым должны быть мужчины без ДГПЖ. В связи с методологическими трудностями пока такое исследование не проведено.

Общие этиологические факторы риска доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы

Возраст. Распространенность ДГПЖ и РПЖ увеличивается с возрастом. Заболеваемость и смертность от РПЖ во всех странах возрастает с увеличением возраста мужчин. Американский центр контроля и профилактики заболеваний оценивает вероятность мужчин заболеть инвазивным РПЖ к возрасту до 45 лет как 1 из 2500, 50 лет – 1 из 476, 55 лет – 1 из 120, 60 лет – 1 из 43, 65 лет – 1 из 21, 70 лет – 1 из 13, 75 лет – 1 из 9 [44]. С возрастом значительно возрастает и частота индолентных форм РПЖ. По данным аутопсии мужчин, умерших от разных причин, в возрасте 50 лет раковые клетки в ткани простаты обнаруживают в 15–30% случаев, 60 лет – в 30–40%, 80 лет – в 60–75% [12]. ДГПЖ – это также заболевание мужчин старшего и пожилого возраста, но развивается ДГПЖ на 15–20 лет раньше клинически значимого РПЖ, однако, по-видимому, индолентные формы РПЖ и предрак – простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) – развиваются одновременно с ДГПЖ. Клинически ДГПЖ проявляется СНМП, вызываемых увеличением простаты и нарушением оттока мочи из мочевого пузыря. СНМП встречаются примерно у четверти мужчин в 5-й декаде жизни, одной трети – в 6-й декаде и у половины – в возрасте старше 60 лет [47]. Но симптомы заболевания возникают в среднем у половины пациентов с ДГПЖ [11]. Увеличение простаты при клиническом обследовании и ДГПЖ при гистологическом исследовании выявляются значительно чаще. Частота подтвержденной гистологически ДГПЖ составляет 20% уже в 4-й декаде жизни, 50% – в 6-й, достигая 90% к 7-й декаде и почти 100% – к 9-й [21].

Раса. Наибольшая встречаемость ДГПЖ и РПЖ наблюдается у мужчин негроидной расы. За период с 2000 по 2004 гг. стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ на 100 тысяч населения составил в США для белых мужчин 161,4; для черных – 255,5 [33]. Но данная закономерность характерна не только для США. Например, РПЖ, который считается болезнью цивилизации у мужчин экономически развитых стран, является наиболее частой онкологической патологией у мужчин в Нигерии [14]. В исследовании РСРТ из 5068 мужчин, принимавших плацебо, риск прогрессирования ДГПЖ у

черных мужчин был достоверно выше, чем у белых [41]. У черных мужчин по сравнению с белыми также выше стандартизованные по возрасту показатели объема простаты и простатспецифического антигена (ПСА) в крови [33]. Несомненно, генетические особенности разных рас, играют роль в этиопатогенезе ДГПЖ и РПЖ, но конкретные гены, отвечающие за это, не найдены. Свой вклад вносят особенности окружающей среды и стиля жизни у людей разных рас.

Генетика. Наследственность играет определенную роль в формировании риска как РПЖ, так и ДГПЖ. Наличие РПЖ у родственников первой линии увеличивает вероятность возникновения РПЖ; идентифицированы отдельные семьи, характеризующиеся множественными случаями РПЖ [14]. Риск ДГПЖ и СНМП также возрастает при наличии данной патологии у родственников первой линии; описаны семейные формы ДГПЖ, представители которых характеризуются более высоким объемом простаты и появлением СНМП в более раннем возрасте, чем у больных со спорадической ДГПЖ [56]. Однако конкретные гены, повышающие риск РПЖ и ДГПЖ пока однозначно не идентифицированы. Мутации некоторых генов повышают риск обоих заболеваний. Например, нулевой генотип гена *GSTM1*, отвечающего за выработку детоксицирующего фермента глутатион-S-трансферазы повышает риск РПЖ и ДГПЖ [28]. В этиопатогенезе как РПЖ, так и ДГПЖ, играют роль генные полиморфизмы, среди которых идентифицированы полиморфизмы, повышающие одновременно риск РПЖ и ДГПЖ. Варианты гена *SRDAR2*, превращающего тестостерон в дигидротестостерон; генов *CYP17* и *CYP19*, участвующих в синтезе и деградации половых гормонов; повышают риск как РПЖ, так и ДГПЖ [56]. Полиморфизм гена *IGF-I* – инсулиноподобного фактора роста, играющего важную роль в делении клеток простаты, повышает риск РПЖ и ДГПЖ [76]. Найдены 3 нуклеотидных полиморфизма на хромосомах 5p15, 9q33.2 и Xp11, которые ассоциируются с повышенным риском РПЖ и ДГПЖ [39].

Питание. Выявлен ряд факторов питания, однонаправлено влияющих на ДГПЖ и РПЖ. Риск развития обоих заболеваний повышает так называемый западный стиль питания. Повышенное потребление жира, полиненасыщенных жирных кислот омега-6 типа, мяса, молока повышает риск РПЖ; высокое потребление растительных продуктов, включая зерновые, сою, фрукты и овощи, снижает риск РПЖ [71]. В исследовании PCPT более высокое потребление жира, полиненасыщенных жирных кислот

и красного мяса увеличивало, а высокое потребление растительных продуктов снижало риск симптоматической ДГПЖ [42]. Западный стиль питания приводит к гормонально-метаболическим нарушениям, вызывающим метаболический синдром, стимулирующим пролиферацию клеток простаты, что повышает риск ДГПЖ и РПЖ.

В отношении микронутриентов в наибольшем числе исследований риск РПЖ снижался при повышении потребления витамина Е, микроэлемента селена, каротиноида ликопина, изофлавонов сои (генистеин, дайджеин и др.) [6]. Получены доказательства о снижении риска и ДГПЖ при повышенном потреблении данных микронутриентов [56]. В мета-анализе 12 рандомизированных исследований, в которых участвовало 167 025 человек, длительный прием витамина Е в виде диетической добавки достоверно снижал риск РПЖ [19]. Высокий уровень токоферола в крови снижал риск ДГПЖ и СНМП [56]. Мета-анализы 36 эпидемиологических исследований показали, что повышенное потребление селена с пищей [32], а также высокий уровень селена в сыворотке и плазме крови и ногтях [26] снижают относительный риск РПЖ. В исследовании по методу случай-контроль низкий уровень селена в крови повышал риск ДГПЖ [30]. В экспериментах различные соединения селена проявили способность предупреждать спонтанный и индуцированный канцерогенез простаты у грызунов [6, 10]. Механизмы благоприятного действия витамина Е на простату связаны с его способностью подавлять активность рецептора андрогенов, усиливать апоптоз клеток простаты, активируя разные формы каспаз, антиоксидантной активностью; селена – со способностью редуцировать андрогенные сигналы и экспрессию генов, связанных с андрогеновым рецептором, включая ПСА, усиливать апоптоз клеток простаты через увеличение соотношения белков Bax/Bcl-2 и ингибирование активности ядерного фактора каппа В, антиоксидантной активностью [6]. Однако результаты интервенционных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по влиянию витамина Е и селена на риск РПЖ у практически здоровых мужчин противоречивы. Так, если в исследованиях ATBC и NPC альфа-токоферол и селенометионин, принимаемые соответственно в среднем в течение 6,1 и 6,4 лет, снижали риск РПЖ, то в исследовании SELECT, ни селенометионин, ни альфа-токоферил, ни комбинация данных средств, принимаемые в среднем в течение 5,46 лет, не предупреждали РПЖ [6,44]. Одно из главных объяснений неудачи исследования

Таблица 1.

Этиологические факторы риска, влияющие однонаправлено на доброкачественную гиперплазию и рак предстательной железы

Факторы риска	ДГПЖ	РПЖ
Конституциональные		
Возраст	Частота симптоматической ДГПЖ и ДГПЖ, выявленной, при гистологическом исследовании, увеличиваются с возрастом	Частота клинически значимого РПЖ увеличивается с возрастом, но позже ДГПЖ на 15–20 лет, частота индолентного РПЖ также растет с возрастом, но одновременно с ДГПЖ
Раса	У черных мужчин в сравнении с мужчинами других рас больше объем простаты, выше риск прогрессирования ДГПЖ и СНМП	У черных мужчин заболеваемость РПЖ выше, чем у мужчин других рас
Генетика	ДГПЖ и СНМП могут иметь наследственную природу; мутации и полиморфизмы генов, участвующих в выработке детоксифицирующих ферментов, половых гормонов, делении клеток простаты, повышают риск ДГПЖ и СНМП	РПЖ может иметь наследственную природу; мутации и полиморфизмы генов, участвующих в выработке детоксифицирующих ферментов, половых гормонов, делении клеток простаты, повышают риск РПЖ
Питание		
Избыток жира, животных продуктов, недостаток овощей и фруктов	Повышает риск ДГПЖ и СНМП	Повышает риск РПЖ
Витамин Е, селен, ликопин, изофлавоны	Снижают риск ДГПЖ и СНМП	Снижают риск РПЖ
Алкоголь	Не влияет или даже снижает риск ДГПЖ	Не влияет на риск РПЖ
Образ жизни		
Курение	Повышает риск ДГПЖ	Повышает риск РПЖ и смертности от РПЖ
Физическая активность	Снижает риск ДГПЖ и СНМП	У пожилых мужчин снижает риск РПЖ

SELECT заключается в том, что включенные в исследование мужчины изначально имели высокий уровень селена и витамина Е в крови, а химиопрофилактические эффекты микронутриентов проявляются лишь при их дефиците в организме [6].

Повышенное потребление томатов, томатосодержащих продуктов, а также высокий уровень ликопина в крови ассоциировались со снижением риска РПЖ [80]. Высокое потребление с пищей ликопина снижало риск симптоматической ДГПЖ [42]. Ликопин способен накапливаться в ткани простаты, где оказывает антиоксидантное и антипролиферативное действие, что объясняет снижение риска ДГПЖ и РПЖ [80]. Значительно более низкую частоту РПЖ в странах Восточной Азии по сравнению с западными странами объясняют, в том числе, высоким потреблением в азиатских странах сои, изофлавоновые фитоэстрогены которой ослабляют пролиферативные сигналы андрогенов на клетки простаты [36]. В исследовании по методу случай-контроль у европейских мужчин высокий уровень генистеина сои в плазме крови снижал риск РПЖ у контрольных лиц по сравнению с больными РПЖ [75]. Более высокое потребление изофлавонов сои у пожилых китайских мужчин ассоциировалось со снижением риска СНМП [81].

Много исследований было посвящено роли алкоголя в болезнях простаты. В целом, алкоголь не влияет на риск ни РПЖ, ни ДГПЖ. Мета-анализ 50 исследований по методу случай-контроль и 22 когортных исследований не выявил связи между потреблением алкоголя в

различных дозах и риском РПЖ [64]. В ряде работ не выявлено связи между потреблением алкоголя и риском ДГПЖ, однако в мета-анализе 19 исследований выявлено, что потребление алкоголя снижает риск ДГПЖ, но повышает риск СНМП [57]. Так как СНМП наблюдается не только при ДГПЖ, вероятно, алкоголь повышает риск СНМП, вызываемых другими заболеваниями и расстройствами мочеполовой системы.

Физическая активность. Физическая активность снижает риск РПЖ и ДГПЖ. В проспективном исследовании 47 620 мужчин высокая физическая активность снижала риск распространенного и фатального РПЖ у мужчин старше 65 лет [35]. Мета-анализ 11 исследований 43 083 мужчин показал, что физическая активность снижает риск развития ДГПЖ и СНМП [58]. В исследовании 405 мужчин более высокая физическая активность снижала выраженность СНМП [34]. По-видимому, регулярная физическая активность нормализует гормональный баланс, что предупреждает развитие ДГПЖ и РПЖ.

Курение. Курение повышает риск РПЖ и ДГПЖ. В мета-анализе 24 проспективных когортных исследований курение увеличивало риск РПЖ и смертности от РПЖ [40]. В проспективном исследовании 29 386 мужчин у курящих более 35 сигарет в день риск ДГПЖ повышался по сравнению с некурящими [61]. Повышение риска РПЖ в результате курения связано с повреждением ДНК канцерогенами табака, механизмы повышения риска ДГПЖ в результате курения не ясны.

Таким образом, ДГПЖ и РПЖ имеют ряд общих факторов риска: конституциональных, пищевых, образа жизни, что суммировано в табл. 1.

Общий патогенез доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы

Андрогены

РПЖ и ДГПЖ – гормонозависимые заболевания. Андрогены имеют решающее значение для роста и развития простаты, также как и в развитии ДГПЖ и РПЖ. Кастрация перед половым созреванием полностью устраняет риск РПЖ и ДГПЖ; андрогенный дефицит в молодом возрасте вследствие гормональных нарушений снижает риск РПЖ и ДГПЖ; орхидэктомия и антиандрогены оказывают лечебный эффект на РПЖ и ДГПЖ [25]. Большая доля циркулирующего тестостерона в крови связана глобулином и альбумином. Небольшая часть циркулирующего тестостерона (2–3%) не связана и, как считается, является функционально-активной формой тестостерона, который проникает в ткани простаты. Сам тестостерон биологически малоактивен и слабо связывается с андрогеновыми рецепторами (является фактически прогормоном), он должен подвергнуться непосредственно в клетках восстановлению в 5 α -позиции углеродного скелета с помощью фермента 5 α -редуктазы. Свободный тестостерон пересекает мембрану клетки простаты, а затем в цитозоле два изофермента 5 α -редуктазы (тип 1 и 2) превращают тестостерон в дигидротестостерон, который связывается с андрогеновыми рецепторами в ядре клеток и запускает клеточную пролиферацию и дифференцировку в простате через активацию различных факторов транскрипции [15,18,54].

Казалось бы, высокие уровни тестостерона должны повышать риск РПЖ и ДГПЖ. Но был сделан мета-анализ 18 проспективных исследований, проведенных в разных странах мира, по влиянию уровня половых гормонов в крови на риск РПЖ; всего в анализ было включено 3886 больных РПЖ и 6438 контрольных мужчин; уровень половых гормонов в сыворотке крови не влиял на риск РПЖ [31]. В 7 наблюдательных исследованиях не было выявлено связи, а в 5 исследованиях была обнаружена обратная связь между уровнем тестостерона (общего или свободного) в крови и риском ДГПЖ и СНМП [56]. К тому же наибольший уровень тестостерона в крови наблюдается у молодых мужчин, тогда как с увеличением возраста и одновременным физиологическим снижением концентрации тестостерона частота ДГПЖ и РПЖ существенно повышается. По-видимому,

наибольшее влияние на риск ДГПЖ и РПЖ оказывает длительность влияния тестостерона, и именно длительное воздействие тестостерона и его метаболитов промотирует оба заболевания, а уровень гормона в крови имеет второстепенное значение, поэтому многие исследователи не выявили корреляции.

В патогенезе ДГПЖ и РПЖ имеет значение активность дигидротестостерона в ткани простаты. Интенсификация внутриклеточных биохимических превращений тестостерона в дигидротестостерон, пусковым фактором которых является 5 α -редуктаза, в свою очередь, определяет увеличение образования андрогено-рецепторного комплекса. Увеличенное формирование последнего приводит к усилению влияния на геном ядер клеток простаты и активировать биосинтез белка, что и лежит в основе клеточной пролиферации. Есть данные о том, что внутритканевая концентрация дигидротестостерона при ДГПЖ в 5 раз превышает его уровень в нормальной ткани простаты, причем в переходной зоне содержание дигидротестостерона в 2–3 раза выше, чем в других областях органа, что объясняет преимущественное возникновение узлов гиперплазии именно в этой зоне [17]. Однако обзор всех исследований по этому вопросу не позволяет сделать окончательного заключения: в ряде работ не было выявлено разницы между внутритканевым уровнем дигидротестостерона в нормальной простате, ДГПЖ и РПЖ [77]. Ненормальный рост простаты обусловлен разобщением баланса между пролиферацией клеток, поддерживаемой дигидротестостероном, и их гибелью; в результате процессы пролиферации преобладают над процессами апоптоза [18], а именно избыточная пролиферация клеток простаты лежит в основе патогенеза как РПЖ, так и ДГПЖ. Одним из показателей гиперпролиферации клеток простаты является уровень ПСА в крови, который увеличивается как при ДГПЖ, так и РПЖ [11,15]. Что приводит к дисбалансу пролиферации и апоптоза, пока неизвестно. Доказательством ведущей патогенетической роли дигидротестостерона в развитии ДГПЖ и РПЖ является тот факт, что ингибиторы 5 α -редуктазы оказывают лечебное действие на ДГПЖ и предупреждают развитие РПЖ [18].

На ранних стадиях развития РПЖ повышается активность андрогеновых рецепторов, которые активируют как гены, промотирующие рост, так и гены, ингибирующие рост и вызывающие дифференцировку клеток, в результате хорошо дифференцированный РПЖ является гормонозависимым и растет медленно [18]. В дальнейшем происходят мутации андрогеновых рецепторов, нарушается регулировка клеточного деления,

дифференцировки и апоптоза, в результате ускоряется рост РПЖ, развиваются метастазы [15]. По-видимому, до мутации андрогеновых рецепторов в ткани простаты в результате избыточной стимуляции клеточной пролиферации развиваются ДГПЖ и индолентный РПЖ, мутации же андрогеновых рецепторов приводят к развитию местно-распространенного и метастатического РПЖ.

Мы получили экспериментальные доказательства роли андрогенов в развитии ДГПЖ и канцерогенеза простаты. Крысы самцов подвергали воздействию канцерогена метилнитрозомочевина, а затем вводили пролонгированный препарат тестостерона в разных по продолжительности режимах: при более кратковременном введении тестостерона у крыс развивались очаги ПИН и локализованный РПЖ, при более длительном введении тестостерона у крыс развивалась выраженная ДГПЖ, очаги ПИН, местно-распространенный и метастатический РПЖ с более высокой частотой и множественностью; данные результаты также показывают, что при наличии ДГПЖ возрастает риск развития более агрессивных форм РПЖ [16].

Воспаление. Воспаление является патогенетическим фактором как для ДГПЖ, так и для РПЖ. Хронический воспалительный процесс в ткани простаты ассоциируется с повышением риска ДГПЖ и РПЖ. В эпидемиологических исследованиях наличие простатита в анамнезе в несколько раз повышало риск ДГПЖ по сравнению с мужчинами, не имеющими простатита; у мужчин с ДГПЖ воспалительная инфильтрация ткани является частой находкой при гистологическом исследовании биоптатов простаты, а выраженность воспалительной инфильтрации коррелирует с тяжестью СНМП [53]. В ткани простаты, удаленной хирургическим путем по поводу ДГПЖ, при гистологическом исследовании обнаружена корреляция между распространенностью и тяжестью воспалительного процесса и увеличением простаты и площадью участков ДГПЖ [56]. Хронический простатит повышает риск РПЖ; в большинстве биоптатов РПЖ гистологически выявляются воспалительные инфильтраты в опухоли или близлежащей ткани [29]. В проспективном исследовании при наблюдении за 177 мужчинами в течение 5 лет при наличии простатита частота РПЖ составила 20%, тогда как у мужчин без простатита частота РПЖ составила лишь 6% [45]. Системный воспалительный процесс также ассоциируется с повышением риска ДГПЖ и РПЖ. Повышенный уровень в крови маркера системного воспаления С-реактивного белка ассоциируется с увеличением риска ДГПЖ [67] и прогрессированием РПЖ [65]. Полиморфизмы генов, участвующ-

щих в иммунном ответе на инфекции и воспалительной реакции, таких как RNASEL [49] и MSR1 [24], повышают риск возникновения и прогрессирования РПЖ.

Патогенетические пути воспаления и канцерогенеза схожи, например, ключевой медиатор воспаления фермент циклооксигеназа стимулирует клеточное деление и ангиогенез, а также тормозит апоптоз [3]. Механизмы повышения риска ДГПЖ и РПЖ при хроническом воспалении связаны с тем, что медиаторы воспаления, такие как циклооксигеназа, цитокины, могут стимулировать клеточное деление и рост простаты [54]. Нестероидные противовоспалительные средства способны предупреждать ДГПЖ и РПЖ, что служит еще одним доказательством общей патогенетической роли воспаления для обоих заболеваний. В популяционном когортном исследовании 2 447 мужчин у тех, кто регулярно принимал нестероидные противовоспалительные средства, снижался риск увеличения объема простаты, повышения уровня ПСА в крови и появления СНМП [72]. В ряде эпидемиологических исследований регулярный прием аспирина, ибупрофена и других нестероидных противовоспалительных средств снижал риск РПЖ [3].

Метаболический синдром. ДГПЖ и РПЖ имеют патогенетическую связь с метаболическим синдромом, который включает в себя ожирение, повышенную толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность, дислипидемию, гипертензию и как следствие данных нарушений – повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и некоторых злокачественных опухолей. Во многих исследованиях установлено, что метаболический синдром повышает риск ДГПЖ. Ожирение ассоциируется с увеличением объема простаты, повышенным риском ДГПЖ и СНМП; повышение индекса массы тела на каждый 1 кг/м² увеличивает объем простаты на 0,04 мл; у мужчин при индексе массы тела более 35 кг/м² риск ДГПЖ повышался в 3,5 раза по сравнению с мужчинами, имеющими нормальный вес [59]. В эпидемиологических исследованиях, в которых проанализированы десятки тысяч мужчин, доказано, что сахарный диабет 2-го типа, гиперинсулинемия, повышенный уровень в крови глюкозы натощак, инсулиноподобного фактора роста 1 ассоциируются с увеличенным объемом простаты, повышенным риском симптоматической ДГПЖ и СНМП [56]. При анализе 2372 мужчин старше 60 лет у тех, кто имел 3 и более компонентов метаболического синдрома, диабет или гипертензию, риск СНМП повышался по сравнению с мужчинами без метаболического синдрома [63]. В исследованиях по методу случай-контроль дислипидемия

(повышенный уровень в крови общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности) повышали риск ДГПЖ [51,56].

Метаболический синдром повышает риск возникновения и прогрессирования РПЖ. В проспективном исследовании сахарный диабет 2-го типа, гиперинсулинемия, гипертензия повышали риск фатального РПЖ [38]. В исследованиях по методу случай-контроль центральное ожирение повышало риск возникновения РПЖ [52]; гиперинсулинемия и инсулинорезистентность повышали риск местно-распространенного РПЖ [82]. В когортном исследовании гипертриглицеридемия повышала риск возникновения РПЖ [78]. У больных РПЖ с высоким индексом Глисона по сравнению с больными РПЖ с низким индексом Глисона в крови были выше уровни триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности и инсулина, сниженный уровень липопротеидов высокой плотности, а также более выраженное центральное ожирение [62].

Таким образом, ДГПЖ и РПЖ имеют общие патогенетические пути развития, что суммировано в табл. 2.

Лекарственные препараты и природные вещества в профилактике и лечении доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы

В связи с тем, что ДГПЖ – заболевание постоянно прогрессирующее, медикаментозная терапия должна проводиться длительно, иногда в течение всей жизни пациента. Необходимость длительного или пожизненного применения предьявляется и к средствам для химиопрофилактики рака. Поэтому особый интерес представляют препараты и вещества, которые оказывают профилактический эффект в отношении РПЖ с одновременным лечебным эффектом на ДГПЖ, и в идеале препараты для лечения ДГПЖ должны снижать риск РПЖ.

Ингибиторы 5α-редуктазы. В настоящее время основными препаратами для лечения ДГПЖ являются ингибиторы 5α-редуктазы: финастерид (ингибитор 5 α-редуктазы 2-го типа) и дутастерид (ингибитор 5α-редуктазы как 1-го, так и 2-го типа) [17]. Механизм действия заключается в блокировании 5α-редуктазы, за счет чего нарушается преобразование тестостерона в его активный метаболит – дигидротестостерон, что способствует активации апоптоза в простате. В результате лечения ингибиторами 5α-редуктазы уменьшается объем простаты, снижаются уровни дигидротестостерона и ПСА в сыворотке крови. Для профилактики прогрессирования ДГПЖ также целесообразно использовать ингибиторы 5α-редуктазы, которые снижают риск острой задержки мочи и риск оперативного вмешательства, и в целом уменьшают прогрессирование ДГПЖ на 60% [11].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании РСРТ приняли участие 18882 мужчины из 219 регионов США возрастом 55 лет и старше, у которых отсутствовали признаки РПЖ, уровень ПСА был ниже 3 нг/мл; исследование длилось 7 лет, мужчины принимали финастерид по 5 мг ежедневно; финастерид достоверно снижал риск развития РПЖ на 24,8% по сравнению с плацебо [73]. Анализ 9253 мужчин, участников исследования РСРТ, показал, что финастерид снижает риск возникновения симптоматической ДГПЖ у здоровых пожилых мужчин на 40% по сравнению с плацебо [60]. В доклинических исследованиях финастерид предупреждал развитие спонтанного РПЖ у трансгенных крыс и индуцированного канцерогеном и тестостероном РПЖ у крыс Вистар [6].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REDUCE изучалась химиопрофилактическая активность в отношении РПЖ дутастерида. В исследовании участвовало 9231 мужчин в возрасте 50–75 лет с уровнем ПСА от 2,5 до 10 нг/мл и с отри-

Таблица 2.
Общие патогенетические пути развития доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы

Патогенетический фактор	ДГПЖ	РПЖ
Андрогены	Гормонозависимое заболевание, тестостерон под влиянием 5α-редуктазы превращается в клетках простаты в дигидротестостерон, стимулирующий клеточную пролиферацию	Гормонозависимое заболевание, тестостерон под влиянием 5α-редуктазы превращается в клетках простаты в дигидротестостерон, стимулирующий клеточную пролиферацию; нарушается баланс между пролиферацией и апоптозом
Воспаление	Хронический простатит и системные воспалительные процессы повышают риск ДГПЖ и СНМП; в биоптатах простаты при ДГПЖ часто имеется воспалительная инфильтрация	Хронический простатит и системные воспалительные процессы, полиморфизмы генов, участвующих в воспалительной реакции повышают риск РПЖ
Метаболический синдром	Ожирение, гиперинсулинемия, гипергликемия, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, гипертензия повышают риск ДГПЖ и СНМП	Ожирение, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, гипертензия повышают риск возникновения и прогрессирования РПЖ

цательными данными биопсии простаты в течение полугода до включения в исследование; длительность исследования – 4 года, доза дутастерида – 0,5 мг ежедневно; дутастерид снижал риск развития РПЖ на 22,8% по сравнению с группой плацебо; при этом дутастерид вызывал регрессию симптомов ДГПЖ [20].

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы обладают рядом значимых побочных эффектов, прежде всего, нарушение сексуальной функции: эректильная дисфункция, снижение либидо, импотенция, уменьшение объема эякулята, а также: повышение концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона в крови, увеличение и болезненность молочных желез, гинекомастия и даже рак молочной железы у мужчин [11]. Данные побочные эффекты ставят под вопрос возможность применения финастерида у практически здоровых мужчин для химиопрофилактики РПЖ, тогда как, финастерид, снижает риск РПЖ именно у здоровых мужчин с уровнем ПСА в крови < 4 нг/мл, а при более высоком уровне ПСА в крови химиопрофилактическая активность финастерида, возможно, не проявляется или является слабой; кроме того, снижение уровня ПСА в результате приема финастерида или дутастерида может привести к поздней диагностике РПЖ, когда у пациента уже будет диагностирован РПЖ с высоким значением индекса Глисона [6].

Фитопрепараты. Растительные препараты популярны в лечении ДГПЖ. Наиболее изучены для лечения ДГПЖ экстракты плодов *Serenoa repens* и коры *Pygeum africanum*. Несколько краткосрочных рандомизированных исследований и мета-анализов показали клиническую эффективность без значительных побочных эффектов растительных препаратов из экстрактов *Serenoa repens* и *Pygeum africanum* у больных ДГПЖ с СНМП, причем в некоторых исследованиях данные фитопрепараты продемонстрировали эффективность, аналогичную ингибиторам 5-альфа-редуктазы и альфа1-адреноблокаторам [11]. Экстракт *Serenoa repens* [79] и экстракт *Pygeum africanum* [69], даваемые с кормом, предупреждали развитие РПЖ у трансгенных мышей TRAMP. Экстракт *Serenoa repens*, вводимый перорально, снижал также частоту ПИН, индуцированную фенилэфрином у крыс [22].

Хвойный провитаминный концентрат. Нами был разработан полугаленовый природный препарат – хвойный провитаминный концентрат (ХПК), который содержит неомыляемые вещества хвои сосны и ели: фитол, фитостерины, каротиноиды, витамин Е, сквален, полипренолы; выпускается в таблетированной форме, зарегистрированной в качестве БАД

«Провитам» [9]. В экспериментах на крысах самцах Вистар с ДГПЖ, вызванной сульпиридом или пролонгированным препаратом тестостерона, ХПК оказывал лечебное действие на ДГПЖ: по сравнению с контролем достоверно уменьшал простатический индекс (масса простаты по отношению к массе тела) всей простаты и отдельно дорсолатеральной простаты, вентральных и передних долей, причем лечебные эффекты ХПК были сильнее, чем у препарата сравнения экстракта *Serenoa repens* [5,8]. В клинических наблюдениях провитам ослаблял СНМП у больных ДГПЖ [9]. В экспериментах у крыс самцов Вистар с индуцированным метилнитрозомочевинной и пролонгированным препаратом тестостерона канцерогенезом простаты ХПК, длительно даваемый с кормом или вводимый перорально желудочным зондом, по сравнению с контролем статистически достоверно снижал частоту и множественность ПИН, а также частоту и множественность РПЖ [4,7]. Механизмы лечебного действия ХПК на ДГПЖ и профилактического действия на ПИН и РПЖ связаны со способностью входящих в ХПК веществ индуцировать клеточную дифференцировку, вызывать апоптоз опухолевых клеток, антиоксидантным и антиэстрогенным влиянием, способностью нормализовать баланс половых гормонов, подавлять функцию рецептора андрогенов и экспрессию ПСА [6,7].

Каротиноид ликопин. Ликопин, содержащийся в томатах, винограде, грейпфрутах, оказывал лечебное действие на ДГПЖ в экспериментальных и клинических исследованиях [23]. В рандомизированном клиническом исследовании 40 пожилых мужчин с ДГПЖ были разделены на 2 группы: прием ликопина или плацебо в течение 6 месяцев; ликопин снижал уровень ПСА в крови и ослаблял патологическую симптоматику ДГПЖ; простата в результате приема ликопина не увеличивалась; в результате приема плацебо наблюдали только менее выраженное в сравнении с ликопином ослабление патологической симптоматики ДГПЖ [68]. В рандомизированном клиническом исследовании 40 мужчин с ПИН тяжелой степени были разделены на 2 группы: прием ликопина или плацебо в течение 1 года; по сравнению с плацебо, при повторных биопсиях у пациентов, принимавших ликопин, диагностировано меньше случаев латентного РПЖ; ликопин также снижал уровень ПСА в крови [50]. Ликопин или томаты, даваемые с кормом, предупреждали развитие спонтанного РПЖ у трансгенных мышей TRAMP и индуцированного канцерогеном и тестостероном РПЖ у крыс [6].

Полифенольные соединения. Флавоноид апигенин, содержащийся в зелени (сельде-

рей, петрушка), орехах и фруктах; генистеин и другие изофлавоны сои оказывали лечебное действие на ДГПЖ в экспериментальных и клинических исследованиях [23]. Апигенин, вводимый перорально зондом, тормозил канцерогенез простаты и увеличивал выживаемость трансгенных мышей TRAMP [70]. Проведен мета-анализ 11 клинических исследований по влиянию изофлавонов сои, назначаемых в дозах от 60 до 900 мг/день с продолжительностью приема от 20 дней до 1 года, на уровень ПСА в крови: у здоровых мужчин изофлавоны сои не влияли на уровень ПСА, у мужчин с РПЖ снижали уровень ПСА [48]. Генистеин, даваемый с кормом, предупреждал развитие РПЖ у трансгенных мышей TRAMP, а также – индуцированных метилнитрозомочевинной РПЖ у крыс Вистар [43]. Смесь изофлавонов сои (генистеин, дайдженин, глицетиин), даваемая с кормом, предупреждала развитие РПЖ, индуцированного МНМ и тестостероном, у крыс Вистар [46].

Таким образом, выявлено однонаправленное лечебно-профилактическое действие некоторых лекарственных препаратов и природных веществ на ДГПЖ и РПЖ, что суммировано в табл. 3.

Заключение

Точка зрения, что ДГПЖ является только фоновым заболеванием по отношению к РПЖ, должна быть пересмотрена. К настоящему времени накоплен ряд сведений об общих факторах риска и общем патогенезе ДГПЖ и РПЖ, получены также прямые эпидемиологические доказательства, что у больных ДГПЖ повышается риск РПЖ. ДГПЖ является не только патологическим фоном, но и фактором риска РПЖ, а, возможно, и предопухолевым заболеванием. Мужчины, страдающие ДГПЖ, должны относиться в группу повышенного риска возникновения РПЖ с проведением необходимых мероприятий по профилактике, мониторингу и ранней диагностике. В связи с этим, актуальным является поиск средств одновременно для патогенетического лечения ДГПЖ и первичной химиопрофилактики РПЖ. Перспективными для создания лекарственных препаратов для лечения ДГПЖ и химиопрофилактики РПЖ являются хвойный провитаминный концентрат, ликопин, полифенольные соединения.

Таблица 3
Лекарственные препараты и природные вещества, оказывающие однонаправленное лечебно-профилактическое действие на доброкачественную гиперплазию и рак предстательной железы

Препараты и вещества	ДГПЖ	РПЖ
Ингибиторы 5α-редуктазы		
Финастерид	В клинике оказывает лечебное действие на ДГПЖ и СНМП, предупреждает возникновение и прогрессирование ДГПЖ	В интервенционном клиническом исследовании снижал риск возникновения РПЖ; в экспериментах на животных предупреждал развитие РПЖ
Дутастерид	В клинике оказывает лечебное действие на ДГПЖ и СНМП, предупреждает прогрессирование ДГПЖ	В интервенционном клиническом исследовании снижал риск возникновения РПЖ
Фитопрепараты		
Экстракт плодов <i>Serenoa repens</i>	В клинике оказывает лечебное действие на ДГПЖ и СНМП	В экспериментах на животных предупреждал развитие ПИН и РПЖ
Экстракт коры <i>Pycgeum africanum</i>	В клинике оказывает лечебное действие на ДГПЖ и СНМП	В экспериментах на животных предупреждал развитие РПЖ
Хвойный провитаминный концентрат	В клинических наблюдениях ослаблял СНМП у больных ДГПЖ; в экспериментах на крысах с индуцированной ДГПЖ при применении в лечебном режиме уменьшал относительный вес простаты	В экспериментах у крыс с индуцированным канцерогенезом простаты предупреждал развитие ПИН и РПЖ
Каротиноиды		
Ликопин	В клинических исследованиях оказывал лечебное действие на СНМП, предупреждал увеличение простаты у больных ДГПЖ	В клинических исследованиях снижал уровень ПСА в крови у больных ДГПЖ и ПИН, уменьшал частоту латентного РПЖ у больных с ПИН; в экспериментах предупреждал развитие РПЖ у мышей и крыс
Полифенольные соединения		
Апигенин	В экспериментальных и клинических исследованиях оказывал лечебное действие на ДГПЖ	Предупреждал развитие РПЖ у мышей
Изофлавоны сои	В экспериментальных и клинических исследованиях оказывали лечебное действие на ДГПЖ	В клинических исследованиях снижали уровень ПСА в крови у больных РПЖ; в экспериментах на животных предупреждали развитие РПЖ

Благодарности

Часть работы выполнена при государственной финансовой поддержке ведущих университетов Российской Федерации (субсидия 074-U01).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 годах по данным официальной статистики // Экспер. и клин. уrol. – 2011. – № 1. – С. 4–10.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Шишкин С.В. Медико-экономические аспекты комплексной этапной стандартизированной программы диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Эксперим. и клин. уrol. – 2014. – № 3. – С. 4–11.
3. Беспалов В.Г. Возможности применения нестероидных противовоспалительных средств для профилактики рака // Медлайн экспресс. – 2002. – № 11. – С. 24–27.
4. Беспалов В.Г., Муразов Я.Г., Кужанов А.А. Донозологическая химиопрофилактика рака предстательной железы с помощью биоактивного комплекса из хвои сосны и ели // Донозоология и здоровый образ жизни. – 2014. – № 1. – С. 55–61.
5. Беспалов В.Г., Муразов Я.Г., Кужанов А.А., Семёнов А.Л. Сравнительное изучение простатотропных эффектов хвойного провитаминного концентрата и экстракта *Serenoa terebinthifolia* на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс // Экспер. и клин. уrol. – 2013. – № 2. – С. 30–34.
6. Беспалов В.Г., Муразов Я.Г., Панченко А.В. Химиопрофилактика рака предстательной железы: обзор клинических и доклинических данных // Экспер. и клин. уrol. – 2011. – № 4. – С. 80–85.
7. Беспалов В.Г., Кужанов А.А., Майдин М.А. и др. Лекарственная терапия доброкачественной гиперплазии и химиопрофилактика рака предстательной железы // Вопр. онкол. – 2015. – Т. 61. – № 5. – С. 804–811.
8. Беспалов В.Г., Кужанов А.А., Семенов А.Н. и др. Химиопрофилактика рака и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы с помощью комплекса природных веществ // Тезисы VIII Съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. – Казань, 16–18 сентября 2014 г. // Евразийский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 89.
9. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б., Шевченко И.А., Вершинин А.С. Провитам – биоактивный комплекс из хвои сосны и ели. – СПб.: Нордмедиздат, 2012. – 52 с.
10. Беспалов В.Г., Панченко А.В., Муразов Я.Г., Чепик О.Ф. Влияние селенита натрия на канцерогенез предстательной железы и других органов, индуцированных метилнитрозомочевинной и тестостероном у крыс // Вопр. онкол. – 2011. – Т. 57. – № 4. – С. 486–492.
11. Болезни предстательной железы / Под ред. Ю.Г. Аляева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 126–152.
12. Воробьев А.В., Крживицкий П.И. Перспективы профилактики, диагностика и стадирование рака предстательной железы // Практик. онкол. – 2008. – Т. 9. – № 2. – С. 71–82.
13. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 250 с.
14. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты // Практик. онкол. – 2008. – Т. 9. – № 2. – С. 57–64.
15. Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П. Матвеева. – М.: Российское общество онкоурологов, 2011. – С. 495–588.
16. Муразов Я.Г., Беспалов В.Г., Панченко А.В., Чепик О.Ф. Разработка экспериментальной модели фоновых, предопухолевых и опухолевых изменений предстательной железы // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2011. – Т.18. – № 3. – С. 51–54.
17. Практическая урология: Руководство для врачей / Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. – М.: Медфорум, 2012. – 352 с.
18. Alcaraz A., Hammerer P., Tubaro A. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review // Eur. Urol. – 2009. – Vol. 55. – P. 864–873.
19. Alkhenizan A., Hafez K. The role of vitamin E in the prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials // Ann. Saudi Med. – 2007. – Vol. 27. – P. 409–414.
20. Andriole G.L., Bostwick D.G., Brawley O.W. et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1192–1202.
21. Arrighi H.M., Metter E.J., Guess H.A., Fozzard J.L. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging // Urology. – 1991. – Vol. 38 (1 Suppl.) – P. 4–8.
22. Arruzazabala M.L., Más R., Molina V. et al. Effect of D-004, a lipid extract from the Cuban royal palm fruit, on atypical prostate hyperplasia induced by phenylephrine in rats // Drugs R.D. – 2006. – Vol. 7. – P. 233–241.
23. Azimi H., Khakshur A.A., Aghdasi I. et al. A review of animal and human studies for management of benign prostatic hyperplasia with natural products: perspective of new pharmacological agents // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2012. – Vol. 11. – P. 207–221.
24. Beuten J., Gelfond J.A., Franke J.L. et al. Single and multivariate associations of MSR1, ELAC2, and RNASEL with prostate cancer in an ethnic diverse cohort of men // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2010. – Vol. 19. – P. 588–599.
25. Bostwick D.G., Cooner W.H., Denis L. et al. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate // Cancer. – 1992. – Vol. 70 (1 Suppl.) – P. 291–301.
26. Brinkman M., Reulen R.C., Kellen E. et al. Are men with low selenium levels at increased risk of prostate cancer? // Eur. J. Cancer. – 2006. – Vol. 42. – P. 2463–2471.
27. Chokkalingam A.P., Nyrén O., Johansson J.E. et al. Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia: a population-based cohort study in Sweden // Cancer. – 2003. – Vol. 98. – P. 1727–1734.
28. Choubey V.K., Sankhwar S.N., Tewari R. et al. Null genotypes at the GSTM1 and GSTT1 genes and the risk of benign prostatic hyperplasia: a case-control study and a meta-analysis // Prostate. – 2013. – Vol. 73. – P. 146–152.
29. De Nunzio C., Kramer G., Marberger M et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation // Eur. Urol. – 2011. – Vol. 60. – P. 106–117.

30. 30. Eichholzer M., Steinbrecher A., Kaaks R. et al. Effects of selenium status, dietary glucosinolate intake and serum glutathione S-transferase α activity on the risk of benign prostatic hyperplasia // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 110. – P. 879–885.
31. 31. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam A.W., Allen N.E. et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies // *J. Natl Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100. – P. 170–183.
32. 32. Etminan M., FitzGerald J.M., Gleave M., Chambers K. Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Causes Control.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1125–1131.
33. 33. Fleshner N.E., Lawrentschuk N. Risk of developing prostate cancer in the future: overview of prognostic biomarkers // *Urology.* – 2009. – Vol. 73(5 Suppl.). – P. 21–27.
34. 34. Fowke J.H., Phillips S., Koyama T. et al. Association between physical activity, lower urinary tract symptoms (LUTS) and prostate volume // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 111. – P. 122–128.
35. 35. Giovannucci E.L., Liu Y., Leitzmann M.F. et al. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 1005–1010.
36. 36. Goetzl M.A., Vanveldhuizen P.J., Thrasher J.B. Effects of soy phytoestrogens on the prostate // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2007. – Vol. 10. – P. 216–223.
37. 37. Hammarsten J., Högstedt B. Calculated fast-growing benign prostatic hyperplasia – a risk factor for developing clinical prostate cancer // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2002. – Vol. 36. – P. 330–338.
38. 38. Hammarsten J., Högstedt B. Hyperinsulinaemia: a prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer // *Eur. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 41. – P. 2887–2895.
39. 39. Helfand B.T., Hu Q., Loeb S. et al. Genetic sequence variants are associated with severity of lower urinary tract symptoms and prostate cancer susceptibility // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 189. – P. 845–848.
40. 40. Huncharek M., Haddock K.S., Reid R., Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies // *Am. J. Public Health.* – 2010. – Vol. 100. – P. 693–701.
41. 41. Kristal A.R., Arnold K.B., Schenk J.M. et al. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177. – P. 1395–1400.
42. 42. Kristal A.R., Arnold K.B., Schenk J.M. et al. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial // *Am. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 167. – P. 925–934.
43. 43. Lamartiniere C.A., Cotroneo M.S., Fritz W.A. et al. Genistein chemoprevention: timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate // *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132. – P. 552S–558S.
44. 44. Ledesma M.C., Jung-Hynes B., Schmit T.L. et al. Selenium and vitamin E for prostate cancer: Post-SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) status // *Mol. Med.* – 2011. – Vol. 17. – P. 134–143.
45. 45. MacLennan G.T., Eisenberg R., Fleshman R.L. et al. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year follow up study // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 1012–1016.
46. 46. McCormick D.L., Johnson W.D., Bosland M.C. et al. Chemoprevention of rat prostate carcinogenesis by soy isoflavones and by Bowman-Birk inhibitor // *Nutr. Cancer.* – 2007. – Vol. 57. – P. 184–193.
47. 47. McVary K.T. BPH: epidemiology and comorbidities // *Am. J. Manag. Care.* – 2006. – 12 (5 Suppl.). – P. 122–128.
48. 48. Messina M., Kucuk O., Lampe J.W. An overview of the health effects of isoflavones with an emphasis on prostate cancer risk and prostate-specific antigen levels // *J. AOAC Int.* – 2006. – Vol. 89. – P. 1121–1134.
49. 49. Meyer M.S., Penney K.L., Stark J.R. et al. Genetic variation in RNASEL associated with prostate cancer risk and progression // *Carcinogenesis.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1597–1603.
50. 50. Mohanty N.K., Saxena S., Singh U.P. et al. Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia // *Urol. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 383–385.
51. 51. Nandeesha H., Koner B.C., Dorairajan L.N., Sen S.K. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 370. – P. 89–93.
52. 52. Nemesure B., Wu S.Y., Hennis A. et al. Central adiposity and prostate cancer in a black population // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21. – P. 851–858.
53. 53. Nickel J.C., Roehrborn C.G., O'Leary M.P. et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 54. – P. 1379–1384.
54. 54. Orsted D.D., Bojesen S.E. The link between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer // *Nat. Rev. Urol.* – 2013. – Vol. 10. – P. 49–54.
55. 55. Orsted D.D., Bojesen S.E., Nielsen S.F., Nordestgaard B.G. Association of clinical benign prostate hyperplasia with prostate cancer incidence and mortality revisited: a nationwide cohort study of 3,009,258 men // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol. 60. – P. 691–698.
56. 56. Parsons J.K. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors // *Curr. Bladder Dysfunct. Rep.* – 2010. – Vol. 5. – P. 212–218.
57. 57. Parsons J.K., Im R. Alcohol consumption is associated with a decreased risk of benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* – 2009. – Vol. 182. – P. 1463–1468.
58. 58. Parsons J.K., Kashafi C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 53. – P. 1228–1235.
59. 59. Parsons J.K., Sarma A.V., McVary K., Wei J.T. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 189 (1 Suppl.). – P. 102–106.
60. 60. Parsons J.K., Schenk J.M., Arnold K.B. et al. Finasteride reduces the risk of incident clinical benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 62. – P. 234–241.
61. 61. Platz E.A., Rimm E.B., Kawachi I. et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of benign prostatic hyperplasia // *Am J Epidemiol.* – 1999. – Vol. 149. – P. 106–115.
62. 62. Prabhat P., Tewari R., Natu S.M. et al. Is central obesity, hyperinsulinemia and dyslipidemia associated with

- high-grade prostate cancer? A descriptive cross-sectional study // *Indian J. Urol.* – 2010. – Vol. 26. – P. 502–506.
63. Rohrmann S., Smit E., Giovannucci E., Platz E.A. Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Int. J. Obes.* – 2005. – Vol. 29. – P. 310–316.
 64. Rota M., Scotti L., Turati F. et al. Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 21. – P. 350–359.
 65. Saito K., Kihara K. C-reactive protein as a biomarker for urological cancers // *Nat. Rev. Urol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 659–666.
 66. Schenk J.M., Kristal A.R., Arnold K.B. et al. Association of symptomatic benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial // *Am. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 173. – P. 1419–1428.
 67. Schenk J.M., Kristal A.R., Neuhauser M.L. et al. Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 171. – P. 571–582.
 68. Schwarz S., Obermiller-Jevic U.C., Hellmis E. et al. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia // *J. Nutr.* – 2008. – Vol. 138. – P. 49–53.
 69. Shenouda N.S., Sakla M.S., Newton L.G. et al. Phytosterol *Pygeum africanum* regulates prostate cancer in vitro and in vivo // *Endocrine.* – 2007. – Vol. 31. – P. 72–81.
 70. Shukla S., MacLennan G.T., Flask C.A. et al. Blockade of beta-catenin signaling by plant flavonoid apigenin suppresses prostate carcinogenesis in TRAMP mice // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67. – P. 6925–6935.
 71. Stacewicz-Sapuntzakis M., Borthakur G., Burns J.L., Bowen P.E. Correlations of dietary patterns with prostate health // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2008. – Vol. 52. – P. 114–130.
 72. St. Sauver J.L., Jacobson D.J., McGree M.E. et al. Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia // *Am. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 164. – P. 760–768.
 73. Thompson I.M., Klein E.A., Lippman S.M. et al. Prevention of prostate cancer with finasteride: US/European perspective // *Eur. Urol.* – 2003. – Vol. 44. – P. 650–655.
 74. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2016. – Vol. 25. – P. 16–27.
 75. Travis R.C., Spencer E.A., Allen N.E. et al. Plasma phyto-oestrogens and prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 100. – P. 1817–1823.
 76. Tsuchiya N., Wang L., Horikawa Y. et al. CA repeat polymorphism in the insulin-like growth factor-I gene is associated with increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia // *Int. J. Oncol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 225–231.
 77. van der Sluis T.M., Vis A.N., van Moorselaar R.J. et al. Intraprostatic testosterone and dihydrotestosterone. Part I: concentrations and methods of determination in men with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 109. – P. 176–182.
 78. van Hemelrijck M., Garmo H., Holmberg L. et al. Prostate cancer risk in the Swedish AMORIS study: the interplay among triglycerides, total cholesterol, and glucose // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117. – P. 2086–2095.
 79. Wadsworth T.L., Worstel T.R., Greenberg N.M., Roselli C.E. Effects of dietary saw palmetto on the prostate of transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model (TRAMP) // *Prostate.* – 2007. – Vol. 67. – P. 661–673.
 80. Wei M.Y., Giovannucci E.L. Lycopene, tomato products, and prostate cancer incidence: a review and reassessment in the PSA screening era // *J. Oncol.* – 2012. – Vol. 2012: 271063.
 81. Wong S.Y., Lau W.W., Leung P.C. et al. The association between isoflavone and lower urinary tract symptoms in elderly men // *Br. J. Nutr.* – 2007. – Vol. 98. – P. 1237–1242.
 82. Yun S.J., Min B.D., Kang H.W. et al. Elevated insulin and insulin resistance are associated with the advanced pathological stage of prostate cancer in Korean population // *J. Korean Med. Sci.* – 2012. – Vol. 27. – P. 1079–1084.

Поступила в редакцию 25.12. 2015 г.

V.G.Bespalov^{1,2}, A.A.Kuzhanov¹, I.N.Vasilieva^{1,2}, A.L.Semenov^{1,2}, V.A.Alexandrov^{1,2}

Relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: new opportunities for prostate cancer chemoprevention

¹N.N.Petrov Research Institute of Oncology
²ITMO University
St. Petersburg

In a review article the relationship between benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PC) has been conducted. Epidemiological data on increasing the risk of PC in patients with BPH are presented. There are discussed common for BPH and PC constitutional, food, and life style etiologic factors and also common for the both diseases pathogenetic factors such as androgens, inflammation, metabolic syndrome. Pharmaceutical drugs and natural agents that have unidirectional therapeutic and preventive effect on BPH and PC are presented. Results of experimental studies of the authors to prove the link between BPH and PC are presented. It is concluded that BPH is a risk factor for PC and, ideally, drugs for the treatment of BPH should have a chemopreventive effect on PC.

Key words: benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, risk factors, pathogenesis, cancer chemoprevention