

Огляд літератури

УДК 616.61-06:616.346.2

В.І. Зайцев

Буковинська державна медична академія
(ректор - академік В.П. Пішак)**Сучасні підходи до регуляції клітинної проліферації при доброякісній гіперплазії передміхурової залози**

Про існування специфічних білкових речовин, які викликають поділ клітин, відомо вже протягом півстоліття. Ще у 1948 р. німецький вчений Bucker відзначив, що саркома мишей, трансплантована у курячий ембріон, викликає ріст нейронів симпатичної нервової системи. Через 3 роки R. Levi-Montalgini та S. Cohen виділили із саркоми речовину, що була названа нервовим фактором росту (ФР). Деяко пізніше було виділено також епідермальний ФР, за що вчені отримали Нобелівську премію у 1986 р.

Незважаючи на тривалий час, який пройшов з моменту їх відкриття, структура різних ФР донедавна була невідомою. Тільки розвиток молекулярної біології та генної інженерії у 80-х роках дозволив частково відповісти на це запитання. На сьогодні відкрито та описано структуру близько 100 пептидів, що можуть виконувати роль ФР. Деякі з них вже почали навіть використовуватись у лікуванні. Приміром, GM-CSF широко застосовується для стимуляції росту гранулоцитів у пацієнтів після хіміотерапії.

У сучасних уявленнях щодо причин виникнення доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) велика роль відводиться стромально-епітеліальним співвідношенням та факторам росту, які їх регулюють. Вперше ще у 1925 р. Reischauer висловив припущення щодо розвитку ДГПЗ із периуретральних фібромускулярних вузлів. Основою для подальшого розвитку цього напрямку досліджень стало відкриття у 1970 р. факту неможливості поділу клітин епітелію без присутності клітин строми. Було доведено, що андрогени не мають прямого мітогенного ефекту на епітелій. У 1976 р. вперше було виділено ФР із тканини раку передміхурової залози,

деяко пізніше було доведено існування аналогічних речовин при ДГПЗ, а також у нормальній передміхуровій залозі. Тоді ж Lawson уперше припустив розвиток ДГПЗ внаслідок стимуляції поділу фібробластів епітеліальним ФР [3, 4].

Наші поняття щодо патогенезу розвитку ДГПЗ та ролі ФР у цьому процесі базуються на даних онтогенезу передміхурової залози, протягом якого відзначаються три періоди росту передміхурової залози (ПЗ). Перший період - формування та розвитку ПЗ починається на 10-12 тижнях гестації. У цей час головну роль у формуванні секреторного апарату передміхурової залози грає мезенхіма урогенітального синуса, що продукує простатспецифічні секреторні протеїни. Доведено, що саме вплив цих протеїнів і викликає диференціацію епітелію відповідно його локалізації. Більше того, експерименти показали, що вплив ембріональних ФР урогенітального синуса на епітелій сечового міхура та сечівника (навіть дорослого організму) призводить до виникнення типових для передміхурової залози клітинних структур - протоків, секреторних клітин з андрогенними рецепторами тощо. Ці факти привели до висновку про відносну неспецифічність ембріональних епітеліальних клітин, розвиток яких напряму залежить від індукуючих впливів клітин строми.

Після народження дитини аж до часу статевого дозрівання розвитку ПЗ не відбувається. Збільшення рівня андрогенів призводить до другого періоду росту ПЗ, який закінчується із закінченням росту організму.

Третій період патологічного росту передміхурової залози починається у віці 40-50 років. Описано щонайменше 5 типів різних вузлів, характерних для ДГПЗ. Одні з найбільш розповсюджених - стромальні, поява яких ініціює зміни епітелію, характерні для періоду органогенезу.

© В.І. Зайцев, 2002.

незу передміхурової залози. На сьогодні вважається доведеним, що аналогічні зміни, викликані порушенням епітеліально-стромальних співвідношень, можуть лежати в основі формування багатьох епітеліальних пухлин в інших органах [6,11].

Взаємовплив епітелію та стромальних клітин відбувається здебільшого по паракринному шляху - тобто одні клітини секретують певні речовини, які виходять у міжклітинний простір, і впливають на інші клітини. Найбільш розповсюджена гіпотеза, яка пояснює ці співвідношення, була висунута Sang та Sung (1989) та отримала назву "гіпотеза метаболічної кооперації". Автори вважають, що 5 α -ДГТ, який утворюється із тестостерону в епітелії передміхурової залози, стимулює проліферацію фібробластів на пряму та опосередковано. Останній шлях впливу здійснюється через пептидні медіатори, які продукуються фібробластами та контролюються андрогенами [12, 15].

Відкриті на сьогодні ФР поділяють на наступні головні групи (родини) [4, 11, 12, 19]:

1. Гепаринзв'язуючі фактори росту (ГФР), або фібробластні фактори росту (ФФР).
2. Трансформуючі фактори росту β (ТФР β).
3. Епідермальні фактори росту (ЕФР).
4. Тромбоцитопохідні фактори росту (ТПФР).
5. Інсуліноподібні фактори росту (ІФР).
6. Нервові фактори росту (НФР).

Зараз найбільшого значення у патогенезі ДГПЗ надається першим двом групам.

ГФР. Усього відомо 9, із них важливе значення у розвитку ДГПЗ надається основному фібробластному фактору росту (ОФФР, або ФФР-2) та кератиноцитному ФР (КФР), який ще називають ФФР-7.

ОФФР визначається у більшості тканин організму людини та тварин. Головною його функцією є активація фіброзного росту та ангиогенезу. Він бере участь у багатьох фундаментальних біологічних процесах (ембріогенез органів, заживлення ран, розвиток пухлин). ОФФР в нормі зберігається у базальній мембрані клітин. У ПЗ він викликає проліферацію строми.

За ДГПЗ синтез основного ФФР значно підсилюється, внаслідок чого збільшується його вміст у тканині передміхурової залози, відзначається накопичення в екстрацелюлярному матриці.

КФР секретується фібробластами та стимулює поділ клітин епітелію передміхурової залози. Доведено, що нейтралізація КФР під час морфогенезу статевої системи веде до порушення утворення секреторного апарата не тільки передміхурової залози, а й сім'яних пухирців. Актив-

ність цього ФР на пряму залежить від вмісту андрогенів.

ТФР β . Відомо три їх різновиди: 1, 2, 3. Численними дослідженнями доведена їх провідна роль у патогенезі ДГПЗ. Вони викликають інгібіцію проліферації як епітелію, так і строми, причому ТФР β 1 є єдиним ФР, що гальмує поділ клітин фібробластів. Андрогени пригнічують продукцію цих ФР та їх тканинних рецепторів.

ЕФР. До цієї групи відносяться 5 ФР, головними з них є власне ЕФР та ТФР α . Досі чітко не встановлено роль цієї групи ФР у розвитку ДГПЗ, але є дані щодо більшої концентрації ЕФР за ДГПЗ. In vitro отримані дані про можливість стимуляції поділу клітин як епітелію, так і фібробластів передміхурової залози, хоча саме епітелій вважається головною мішенню ЕФР. Кількість останнього, швидше всього, пропорційна продукції андрогенів. Цей факт може стати містком між паракринною та ендокринною регуляцією росту простати.

ТПФР звільняються у великій кількості через запальний процес у передміхуровій залозі. Клітини її мають відповідні рецептори, при активації яких може виникати надмірна проліферація клітин як строми, так і гладких м'язів.

Роль інших груп ФР у нормальній передміхуровій залозі та за ДГПЗ визначена нечітко. Вважається, що вони задіяні у паракринному шляху регуляції росту передміхурової залози.

Таким чином, робоча гіпотеза росту передміхурової залози виглядає наступним чином [9, 11, 13-16]. Безпосередньо у залозі головними медіаторами, що впливають на цей процес, є КФР, ОФФР, ТФР β , та у меншій мірі ЕФР. Взаємовідношення між клітинами передміхурової залози та цими факторами росту показані на рис. 1. У нормальній передміхуровій залозі існує баланс між стимулюючим впливом на епітелій КФР та ЕФР з одного боку, та пригнічуючим за рахунок ТФР β , з іншого. Аналогічно, вплив ОФФР на строму еквівалентним впливу на неї ТФР β . Зрушення рівноваги у бік збільшення синтезу клітин у першій рівності призводить до виникнення епітеліальної гіперплазії передміхурової залози, а в другій - до стромальної гіперплазії.

На центральному рівні синтез ФР регулюється, перш за все, андрогенами, тобто ФР є тим досі незнаним місцевим механізмом впровадження їх впливу безпосередньо на клітини передміхурової залози. Андрогени на пряму впливають на вироблення КФР та ТФР β , у той час як секреція ОФФР регулюється через зміни концентрації ТФР β .

Lawson запропонував гіпотезу, за якою головним пусковим фактором появи ДГПЗ є

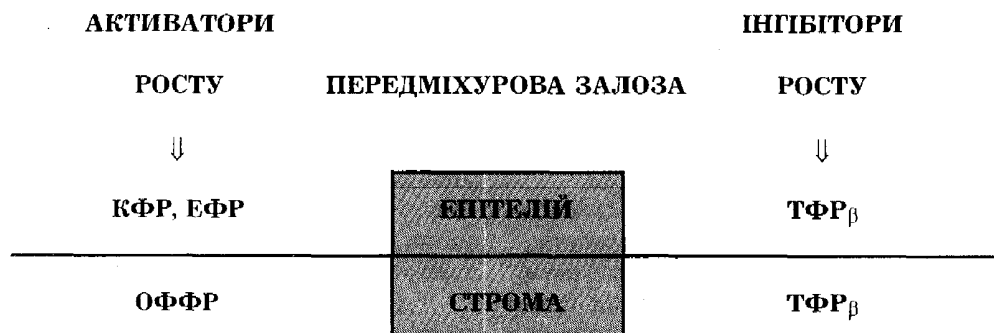


Рис. 1. Схематичне зображення впливу основних факторів на передміхурову залозу.

мікротравматизація періуретрально розташованих клітин передміхурової залози (як стромі, так і епітелію) при сечовипусканні, еякуляції, інфекції. Це призводить до активного звільнення ОФФР як частини процесу відновлення пошкодженої тканини, що у подальшому може викликати стромальну гіперплазію. Збільшення клітин стромі веде до активації синтезу КФР та мітогенного ефекту на клітини епітелію [15, 16].

Активна увага приділяється сьогодні змінам у генній регуляції поділу клітин. Провідна роль у цьому належить пухлино-супресорним генам p53 та WAF. Порушення їх функціонування також можуть призвести до надмірної мітогенної активності клітин різних тканин [12, 14].

Не можна не відзначити ще один важливий факт, відкритий відносно недавно. Зміни у передміхуровій залозі та порушення відтоку сечі від міхура ведуть до виражених вторинних змін у стінці сечового міхура, поява яких здебільшого також залежить від змін балансу активуючих та пригнічуючих мітоз ФР. Головним механізмом запуску патологічного процесу також вважаються мікротравми стінки міхура за рахунок перерозтягнення. Активація ОФФР та КФР сприяє появі грубих змін - значному збільшенню маси детрузора, зростанню кількості колагену у стінці, що викликає вторинні порушення кровопостачання та іннервації. Це призводить до погіршення скорочення детрузора, зменшення його пластичності, появи гіперчутливості. Доведено, що при ДГПЗ дизуричні явища, поява залишкової сечі, які раніше пов'язувались з анатомічними змінами передміхурової залози, є здебільшого наслідком описаних вище змін детрузора. Більше того, дослідженнями останніх років встановлено відсутність статистично вірогідної залежності між анатомічними змінами у передміхуровій залозі та порушенням випорожнення сечового міхура [5, 10, 15, 18, 19].

Дослідженнями R. Buttyan встановлено, що вже через 2-4 тижні обструкції виникають не-

зворотні зміни стінки сечового міхура. Наприклад, у кролів максимум синтезу ОФФР досягається вже через 24 години експериментальної обструкції, максимальна активність гіперплазії епітелію - також через 1 добу, а поділ фібробластів - через 3-5 діб [2].

Відкриття означених фактів призвело до кращого розуміння росту передміхурової залози та можливостей його регуляції. Наприклад, стає зрозумілим, чому спроби антиандрогенної терапії (естрогени, аналоги гонадотропін-рилізінг фактора) при ДГПЗ часто не приводять до реального ефекту, а при раку передміхурової залози є ефективними методами лікування. Рак передміхурової залози є частіше епітеліальною пухлиною і тому безпосередній вплив андрогенів на вироблення КФР та ТФР β ведуть до чіткого антимиогенного ефекту на епітелій. У той же час, концентрація андрогенів напряму не впливає на продукцію ОФФР, тому стромальна проліферація значно менше залежить від гормонального рівня, що і веде до значно гіршого ефекту антиандрогенної терапії при ДГПЗ. Цей факт також пояснює відносно незначне (близько 20%) зменшення розмірів передміхурової залози і тільки майже у половини пацієнтів за лікування ДГПЗ блокаторами 5 α -редуктази.

Інший важливий практичний висновок полягає у тому, що відкрилась нова можливість впливу на поділ клітин передміхурової залози - за рахунок безпосередньої стимуляції синтезу ТФР β . Речовинами, що діють у цьому напрямку, є ретиноїди (фенретинід) та тамоксифен. Є спроби клінічного використання соматостатину, що гальмує розвиток деяких пухлин на ранніх стадіях. Крім того, розробляються антитіла, що нейтралізують певні ФР чи блокують відповідні рецептори [3, 4].

Існують спроби синтезу кон'югованих з токсинами ФР. Наприклад, ОФФР-сапорин є надзвичайно токсичним для клітин, що виробляють ОФФР. Головним недоліком цих речовин є дуже

незначна специфічність відносно передміхурової залози, що веде до багатьох сторонніх ефектів та недостатньої ефективності при ДГПЗ.

На сьогодні єдиним препаратом, що впливає на ФР, у якого співвідношення ефективність/сторонні ефекти дозволяє використовувати у практиці, є Таденан. Препарат отримується із кори африканської сливи. На сьогодні накопичено вже великий експериментальний та клінічний досвід використання препарату, що впевнено свідчить про множинний вплив Таденану на нижні сечові шляхи [1, 7, 8, 13, 17]:

1. Пригнічення проліферації фібробластів за рахунок зменшення синтезу факторів росту, що сприяють поділу фібробластів. Припускають, що певні компоненти препарату конкурують із факторами росту за тканинні рецептори, причому, це стосується не тільки ФРФ, а й епітеліального та інсуліноподібного факторів росту.

Іншим можливим шляхом дії може бути пригнічення активності протеїнкінази С. Остання міститься у рецепторах стромальних клітин, що відповідають за сприйняття впливу стимулюючих ФР.

У той же час, не знайдено впливу Таденану на продукцію андрогенів чи їх рецептори, тобто шлях дії препарату відмінний від гормонального.

2. Антизапальна активність. Таденан в експерименті показав анти-5-ліпоксигеназну активність. Як відомо, саме метаболіти, що виникають під дією 5-ліпоксигенази (приміром, лейкотрисини), забезпечують виникнення набряку, що грає велику роль у появі дизурічної симптоматики при ДГПЗ.

3. Прямий вплив на передміхурову залозу. Таденан сприяє відновленню вікових структурних та функціональних порушень у передміхуровій залозі, збільшує не тільки її секреторну активність, а й бульбоуретральних залоз. При цьому не зафіксовано зменшення розмірів передміхурової залози у пацієнтів після лікування Таденаном (від 1 до 3 міс.) порівняно з розмірами до лікування, хоча функціональний стан залози значно покращав.

4. Зменшення вікової гіперчутливості детрузора. Як вказувалось вище, явища полакіурії, що досі вважається одним із головних проявів ДГПЗ, здебільшого залежать не від власне збільшення передміхурової залози, а від порушення функції детрузора. Його гіперчутливість, що веде до появи частого сечовипускання, виникає внаслідок як вікових змін стінки міхура, так і впливу інфравезикальної обструкції. Таденан веде до зменшення чутливості рецепторів детрузора при електричній та фармакологічній стимуляції.

5. Зменшення порушення скорочення детрузора. Як відзначалося вище, у хворих з ДГПЗ відмічається гіпертрофія стінки міхура з порушенням його скорочення. Експериментальна часткова інфравезикальна обструкція веде до значного зменшення активності стінки міхура, у той час як попереднє введення Таденану у дозі 100 мг/кг веде до значного збільшення здатності до скорочення стінки міхура на 3-ій, 7-ий, 14-ий день.

Клінічні випробування препарату почалися ще у 70-х роках. Дослідження його токсичності не показало негативного ефекту при використанні у дозах, що в десятки разів перевищують рекомендовані. Так, одноразова максимально безпечна доза Таденану у щурів та мишей в 2700 разів більша за терапевтичну. Тривале використання (26 тижнів) у собак визначило максимальну толерантну дозу, у 250 разів більшу за рекомендовану.

На сьогодні найбільш багатоцентрове подвійне сліпе дослідження із плацебо-контролем проведено у Франції, Німеччині та Австрії на 263 хворих протягом 2 місяців, яке показало виражений клінічний ефект при використанні препарату: ніктурія зменшилась у 79% пацієнтів, полакіурія - у 45%, відчуття неповного випорожнення міхура - у 66%. Усі автори відзначають відмінну переносимість Таденану. Крім того, більшість дослідників не спостерігали взагалі ніяких сторонніх ефектів при використанні препарату. Є повідомлення про окремі випадки діареї, нудоти та болю в ділянці шлунку. Загальна кількість цих ефектів не перевищує 2-3%. Не відмічено ніякого негативного впливу Таденану на сексуальну активність та лібідо.

Клінічне випробування препарату було проведено і в Україні в лабораторії нейроурології Інституту урології та нефрології [20]. Позитивні впливи відзначені за всіма параметрами, що аналізувалися (бали по IPSS та якості життя, показники урофлоуметрії, кількість залишкової сечі). З боку дизурічних розладів, дещо більший ефект спостерігається по відношенню до симптомів роздратування (перш за все, це частота сечовипускання вдень та вночі) - вони зменшилися на 55%, порівняно з обструктивними симптомами (редукція - на 48%). Ці дані підтверджують активний вплив Таденану на функцію детрузора, що веде до зменшення його гіперрефлексії. Комбінованим впливом на детрузор та передміхурову залозу можна пояснити також значне збільшення максимальної швидкості відтоку сечі при урофлоуметрії. Дещо менші зміни відбулись в об'ємі залишкової сечі. Більшість хворих відмічають появу позитивних зрушень у суб'єктивному стані вже з першого-другого тижня лікування, що має велике значення у психологічному плані.

Звертає на себе увагу те, що сторонні ефекти під час прийому препарату практично не відмічались. Отримані дані цілком відповідають результатам інших проведених досліджень по клінічному використанню Таденану.

Таким чином, відкриття важливої ролі ФР у виникненні ДГПЗ дозволило відкрити нові

підходи до лікування не тільки пухлин передміхурової залози, а й інших органів. Це дозволяє говорити про існування, крім двох головних напрямків лікування ДГПЗ блокаторами 5 α -редуктази та α -адреноблокаторами, третього, нового напрямку - впливу на фактори росту.

Список літератури

1. Breza J., Dzurny O., Borowka A. et al. Efficacy and acceptability of Tadenan in the treatment of BPH: a multicentre trial in Central Europe// *Curr. Med. Res. Op.* - 1998. - V. 14, N 3. - P. 127-139.
2. Buttyan R., Jacobs B.Z., Blaivas J.G. et al. Early molecular respons to rabbit bladder outlet obstruction // *Neurol. Urodynam.* - 1992. - V. 11. - P. 225-238.
3. Cussenot O., Ropiquet F., Cochand-Priolett B. Stroma-epithelium interactions in prostate // *Biomed. Pharmacoter.* - 1994. - V. 48, S. 1. - P. 5-8.
4. Desgrandchamps F., Teillac P. The role of growth factors in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia // *Biomed. Pharmacoter.* - 1994. - V. 48, S. 1. - P. 19-24.
5. Garraway W.M., Russel E.B., Lee R.J. et al. Impact of previously unrecognised benign prostatic hyperplasia on the daily activities of middle-aged and elderly men // *Br. J. Gen. Pract.* - 1993. - V. 43. - P. 318-321.
6. Jonler W., Reihmann A., Bruskewitz R.C. Benign prostatic hyperplasia - current pharmacological treatment // *Drugs.* - 1994. - V. 47. - P. 66-81.
7. Levin R.M., Das A.K., Haugaard N. et al. Beneficial effect of Tadenan therapy after two weeks of partial obstruction in the rabbit//*Neurol. Urod.* - 1997. - V. 16. - P. 583-599.
8. Levin R.M., Riffaud J., Belamy F. et al. Protective effect of Tadenan on bladder function secondary to partial outlet obstruction// *J. Urol.* - 1996. - V. 155. - P. 1466-1470.
9. Levine A.C., Ren M., Huber G.K. et al. The effect of androgen, estrogen and growth factors on the proliferation of cultured fibroblasts derived from human fetal and adults prostates // *Endocrinology.* - 1992. - V. 130. - P. 2413-2418.
10. Schon J., Poulsen A.L., Nordling J. The anatomy of a prostate: waiting lists, a prospective study of 132 consecutive patients// *Br. J. Urol.* - 1994. - V. 74, N 1. - P. 57-60.
11. Steiner M.S. Role of peptide growth factors in the prostate: a review // *Urology.* - 1993. - V. 42. - P. 99-110.
12. Story M.T. Positive and negative modulators of prostate cell proliferation // *Biomed. Pharmacoter.* - 1994. - V. 48, S. 1. - P. 35-42.
13. Tadenan. - France: Laboratoires Fournier, 1996. - 58 p.
14. Tenniswood M. Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate: an hypothesis // *Prostate.* - 1986. - V. 9. - P. 375-385.
15. Textbook of benign prostatic hyperplasia / R. Kirby, J. McConnell, J.M. Fitzpatrick et al. - Oxford: Isis, 1996. - 566 p.
16. The bladder: basic and clinical research// Ed. Atala A. - New York: Plenum Press, 1996.
17. Yablonsky F., Nicolas V., Riffaud J.P., Bellamy F. Antiproliferative effect of *Pygeum africanum* on rat prostatic fibroblasts// *J. Urol.* - 1997. - V. 157. - P. 2381-2387.
18. Yalla S.V., Sullivan M.P., Lecamwasam H.S. et al. Correlation of AUA symptom index with obstructive and nonobstructive prostatism// *J. Urol.* - 1995. - V. 153, N 3/2. - P. 674-680.
19. Возіанов О.Ф., Пасечніков С.П., Андреев А.О. Роль факторів росту у патогенезі гіперплазії простати // *Урологія.* - 1999. - № 3. - С. 93-98.
20. Пирогов В.О., Зайцев В.І., Севастьянова Н.А., Андреева І.А. Таденан у лікуванні аденоми простати // *Урологія.* - 1998. - № 3. - С. 75-78.