

## НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ ОНКОГЕНЕЗА В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

**П.В. Глыбочко** – ректор ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, чл.-кор. РАМН, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук, профессор; **В.М. Попков** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, первый проректор, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук.

## NEUROENDOCRINE ASPECTS OF PROSTATE ONCOGENESIS

**P.V. Glybochko** – Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, RAMS Corresponding Member, Head of Department of Urology, Professor, Doctor of Medical Science; **V.M. Popkov** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 1.12.09 г.

Дата принятия в печать — 15.02.10 г.

**П.В. Глыбочко, В.М. Попков. Нейроэндокринные аспекты онкогенеза в предстательной железе. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том 6, № 1, с. 164–170.**

Рак предстательной железы в России является распространенным заболеванием с высокими показателями темпов роста заболеваемости и высокой смертностью. Проводится активный поиск методов ранней диагностики рака предстательной железы, что позволит значительно повысить эффективность лечения. В обзоре литературы представлены сведения о топографии, структурно-функциональной организации, физиологии и регуляторном значении нейроэндокринных клеток и продуцируемых ими нейроэндокринных гормонов и пептидов предстательной железы. Анализируются нейроэндокринные механизмы развития, обсуждаются перспективы ранней диагностики и прогноза рака предстательной железы.

**Ключевые слова:** предстательная железа, рак, нейроэндокринные клетки, онкогенез.

**P.V. Glybochko, V.M. Popkov. Neuroendocrine aspects of prostate oncogenesis. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2010, vol. 6, № 1, p. 164–170.**

The prostate cancer is a widespread disease in Russia with high growth rate and high death rate. Active work in discovery of methods of early diagnostics of prostate cancer is carrying out. It will allow to increase considerably the efficiency of treatment. The data on topography, structural and functional organization, physiology and regulatory effect of neuroendocrine cells and neuroendocrine hormones and peptides of prostate produced by neuroendocrine cells are presented in the review. Neuroendocrine mechanisms of development, prospects of early diagnostics and prognosis of prostate cancer are analyzed.

**Key words:** prostate, cancer, neuroendocrine cells, pathogenesis.

Рак предстательной железы в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России занимает четвертое место, однако по темпам прироста выходит на второе место. В последние годы наблюдается тенденция к «омоложению» этой патологии [1]. Среди причин смерти мужчин от опухолей рак предстательной железы находится на втором месте после рака легких. Заболевание зачастую распознается на стадии генерализации, что является причиной высоких показателей летальности [2]. Следовательно, несмотря на внедрение современных методов диагностики, верификация рака предстательной железы на ранних стадиях онкогенеза остается нерешенной, а дифференциальная диагностика заболеваний предстательной железы по-прежнему представляет большие сложности.

Существует настоятельная необходимость в разработке методов, которые могли бы обеспечить раннее выявление заболевания и тем самым значительно повысить эффективность лечения. В течение последних 10 лет применение методов диагностики и лечения на ранних стадиях оправдывают растущий интерес к проблеме скрининга рака предстательной железы. Многими исследованиями подтверждено, что выявляемость этого заболевания в начальной стадии значительно улучшается при использовании программ ранней диагностики, включающих в себя пальцевое ректальное

исследование, трансректальное ультразвуковое исследование простаты и определение уровня простат — специфического антигена [3, 4, 5]. В последние годы интенсивно идут поиски новых маркеров ранней диагностики рака предстательной железы на уровне исследований как сыворотки крови, так и ткани предстательной железы. В структуре иммуногистохимических тестов перспективным представляется изучение нейроэндокринных клеток.

Предстательная железа представляет собой мышечно-железистый орган, охватывающий верхнюю часть мужского мочеиспускательного канала. Простата состоит из сложной системы протоков, выстланных секреторным эпителием. В предстательной железе различают основание, обращенное к мочевому пузырю, и верхушку. Паренхима (железистая ткань) представлена комплексами отдельных простатических желез. Общее количество таких желез достигает 30-50, выводные протоки многих из них соединяются. По глубине залегания простатические железы подразделяются на слизистые, подслизистые и гладкомышечные. Строма железы представлена гладкомышечной и соединительной тканями [6].

Анатомически в предстательной железе выделяют 4 зоны — периферическую, центральную, транзитную и переднюю фибромускулярную, которые различаются по патоморфологическим показателям. Так, центральная зона относительно устойчива к развитию карцином и других заболеваний; периферическая зона является локусом развития карцином; транзитная зона состоит из двух небольших

**Ответственный автор** — Попков Владимир Михайлович

410012 г. Саратов, Б. Казачья, 112.

ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, кафедра урологии.

Тел.: (8452) 56-91-98.

E-mail: PopkovVM@yandex.ru

долек, окружающих уретру, и представляет собой область, где чаще развивается доброкачественная гиперплазия простаты. Карциномы из транзитной зоны обычно обладают небольшим злокачественным потенциалом [7]. Во всех зонах протоки и ацинусы выстланы секреторным эпителием. Под секреторным эпителием находится слой базальных клеток и диффузно расположенных нейроэндокринных клеток. Таким образом, в простате различают 3 типа эпителиальных клеток: базальные, люминальные (экзокринные) и нейроэндокринные клетки, которые различаются как по морфологии, так и по экспрессии специфических маркеров [6].

Базальные клетки веретенообразной формы, расположенные параллельно базальной мембране, имеют узкое темное ядро и обычно едва различимую цитоплазму, которая богата рибосомами и полисомами. Эти свойства отражают активный потенциал роста, а также свидетельствуют о том, что базальные клетки не являются миоэпителиальными, а представляют собой покоящиеся секреторные клетки. Секреторные (экзокринные) клетки наиболее широко представлены в простате и составляют 75 % всей популяции эпителиальных клеток предстательной железы. Это высокие колоннообразные клетки с отчетливо выраженной цитоплазмой. Они продуцируют большое количество биологически активных веществ — компонентов семенной жидкости, включая простатический специфический антиген (PSA) и простатическую кислую фосфатазу (PAP) [8].

В строме, особенно в ее соединительнотканном компоненте, помимо мезенхимальных, находятся тучные клетки, лимфоциты, макрофаги и другие типы иммунокомпетентных клеток, способные секретировать регуляторные пептиды и другие, биологически активные молекулы, участвующие в координации межклеточных взаимодействий в предстательной железе. Современные иммуногистохимические методы позволяют верифицировать типы эпителиальных клеток [6, 9].

Нейроэндокринные (эндокринные, паракринные) клетки простаты (НЭК) являются интраэпителиальными регуляторами. По поводу происхождения НЭК в предстательной железе существует много гипотез. По одной из них, вентральный дивертикул эндодермальной клоаки, расположенный в урогенитальном синусе, содержит прототипы всех НЭК, которые представлены в мочеиспускательном канале, мочевом пузыре, предстательной железе и добавочных половых железах [10, 11]. Другая гипотеза предполагает нейрогенное происхождение НЭК. Считается, что, мигрируя в урогенитальный синус через параганглии, НЭК встраиваются между симпатическим ганглием (происходящим из превертебрального нервного гребня) и урогенитальным синусом. Перипростатические параганглии, окружающие урогенитальный синус, высвобождают НЭК, которые мигрируют через мезенхиму и, в конечном итоге, достигают эпителия урогенитального синуса в начале развития предстательной железы (на 10-й неделе беременности). НЭК, достигая урогенитального эпителия, переходят в зачаток предстательной железы через выросты эпителия, пронизывающие окружающую мезенхиму. К моменту рождения НЭК представлены во всех отделах простаты, затем они исчезают из периферической зоны и снова появляются в пубертатном периоде. После пубертатного периода количество НЭК резко увеличивается до оптимального уровня, который сохраняется в возрасте 25-55 лет. НЭК широко представлены

в главных протоках, а их малые скопления присутствуют в ацинарной ткани [11, 12].

Полагают, что появление НЭК в урогенитальном эпителии запускает формирование предстательной железы как органа. Это свидетельствует о том, что контакт между НЭК и эпителием является иницирующим сигналом для развития предстательной железы, успех которого окончательно определяется андрогенами. Андрогены маскулинизируют репродуктивную систему во время амбисексуального развития и ведут к полноценному формированию простаты. Андрогены необходимы для инициации развития, продолжения эмбриогенеза, неонатального роста и для последующего нормального развития секреторной деятельности простаты в пубертатном периоде. В период взрослой жизни андрогены поддерживают нормальную архитектуру железы. При их отсутствии секреторная активность органа угасает, а простатические клетки погибают путем апоптоза. Уровень андрогенов относительно высок в конце гестационного периода, снижение секреции наблюдается уже на первый день после рождения, и уровень остается низким до пубертатного периода, начиная увеличиваться до уровня взрослого мужчины, когда у яичек появляется способность продуцировать большое количество тестостерона [12, 13].

Несмотря на то, что три основных типа клеток предстательной железы существенно отличаются по своим морфофункциональным характеристикам, на сегодняшний день очевидно их происхождение из плюрипотентной стволовой клетки. С помощью техники двойной иммуноцитохимической метки для определения фенотипов клеток были установлены промежуточные клеточные типы между секреторными базальными клетками и НЭК [9, 11].

Так, в частности, эндокринные клетки, характерным маркером которых является хромогранин А (CgA), могут экспрессировать цитокератины — специфические маркеры базальных клеток или PSA-маркер секреторных клеток. На основе этих данных был предложен механизм развития эпителия простаты из стволовых клеток, что объясняет многие аспекты нормального роста предстательной железы. Эпителий предстательной железы человека состоит из двух функциональных компонентов — слоя базальных пролиферирующих клеток, являющихся местом нахождения стволовых клеток предстательной железы, и слоя дифференцированных секреторных клеток, которые являются андрогензависимыми, но имеют ограниченную пролиферативную активность [9, 11].

В НЭК, экспрессирующих CgA, обнаруживается слабая экспрессия маркеров — Ki-67 и MIB-1, ассоциируемых с пролиферацией, что указывает на постмитотическую природу НЭК, являющихся окончательно дифференцированной клеточной популяцией в предстательной железе [9]. Кроме того, в НЭК простаты отсутствуют ядерные адренорецепторы, что отражает факт нечувствительности НЭК к андрогенам. Таким образом, биологические функции НЭК, которые осуществляются посредством эндокринных и паракринных механизмов, очевидно, регулируются андрогеннезависимыми механизмами [14, 15].

Развитие современных иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов позволило верифицировать экспрессию более 200 сигнальных молекул в клетках предстательной железы [10].

Хромогранин (CgA) — наиболее важный маркер НЭК, представитель семейства кислых секреторных белков — граинов, наряду с другими пептидами,

продуцируется и накапливается в секреторных гранулах НЭК. До сих пор функции СgА до конца не выяснены. Возможно, СgА обладает внеклеточным биологическим эффектом и действует как аутокринный и паракринный регуляторный фактор в секреторных процессах. Показано, что СgА вовлечен в процессы укладки пептидов в секреторные гранулы. СgА может модулировать процессинг пептидных гормонов, так как он является двухосновной кислотой и, возможно, выступает в роли конкурентного субстрата для протеолитических ферментов. Также, помимо СgА, из семейства гранинов в НЭК простаты были обнаружены СgВ и секретогранин II [15]. Динамическое исследование СgА в сыворотке крови может служить предиктором прогрессии опухоли и выживаемости после гормональной терапии [16].

5-НТ-5-гидрокситриптамин (серотонин) — биогенный амин, производный триптофана, который участвует в контроле разнообразных функций, связываясь со многими типами рецепторов. Обладает ростостимулирующим действием, может регулировать процессы морфогенеза и регулирует секрецию пептидных гормонов из НЭК [17].

Нейронспецифическая энолаза экспрессируется большинством НЭК простаты и служит маркером нейроэндокринной дифференцировки. Нейронспецифическая энолаза также широко представлена в нейронах и их отростках [9, 18]. Помимо перечисленных молекул, экспрессия которых свойственна большинству НЭК, в простате секретируется большое количество нейроиммуноэндокринных маркеров.

Кальцитонин и родственные пептиды. Ген кальцитонина (СТ) кодирует синтез нескольких пептидов, включая сам СТ и более известный кальцитонин-генродственный пептид (CGRP). Продукция СТ и CGRP начинается с предшествующих полипептидов (пре-СТ и пре-CGRP), которые являются СТ и CGRP с встроеными пептидами на их N- и C-концах. Эти примыкающие пептиды имеют промежуточные двухосновные остатки, которые подвергаются эндопротеолитическому процессингу. Установлено, что СТ и CGRPs широко представлены в простате человека. Содержание СТ в нормальной ткани предстательной железы человека превышает аналогичные показатели для других органов, за исключением щитовидной железы. Известно также, что нормы иммунореактивного СТ в семенной жидкости человека в 10 раз выше, чем в нормальной плазме крови, и наиболее вероятно, что данный СТ продуцируется в простате [19, 20].

Значительные количества CGRP и СТ обнаружены в аденокарциноме предстательной железы человека. Рострегулирующие способности CGRPs подтверждают способность их действовать в качестве локальных паракринных факторов, регулирующих васкуляризацию простаты и клеточную пролиферацию, что вовлекает их в механизмы неопластической трансформации [21]. Рецепторы СТ (рецепторы к продуктам гена кальцитонина) идентифицированы во многих тканях, включая простату человека. Несколько изоформ человеческого рецептора к СТ были идентифицированы как дополнительные продукты одного гена, обладающие различными сигнальными свойствами. Показано, что в изоформе рецептора СТ в простате человека отсутствует 16-аминокислотная вставка, обнаруженная в других тканях [22].

Паратиреоидный гормоноподобный белок (РТНгР), первоначально обнаруженный в клетках злокачественных опухолей, сопровождающихся гиперкальциемией, впоследствии был идентифици-

рован во многих нормальных тканях. N-конец РТНгР реагирует с РТН/РТНгР рецептором и запускает большинство биологических эффектов РТН, включая гиперкальциемию. Функция РТНгР в тканях четко не определена, хотя имеются доказательства, что РТНгР обладает рострегулирующей функцией, взаимодействуя с онкогенами. Экспрессия РТНгР визуализируется в НЭК простаты человека. Этот факт позволяет предположить, что РТНгР может выступать в роли местного паракринного, аутокринного и интракринного фактора, регулирующего рост и дифференцировку клеток предстательной железы [23].

Эпидермальный (EGF) и опухолевый (TGF- $\alpha$ ) факторы роста. EGF и TGF- $\alpha$  являются родственными пептидами, состоящими из 53 и 50 аминокислот, соответственно. Оба пептида связываются с одним и тем же поверхностным клеточным рецептором. Проявления их биологической активности накладываются друг на друга, они принимают участие в процессах эмбриогенеза, клеточной дифференцировки и регенерации тканей. EGF секретируется как в нормальных, так и в опухолевых клетках [Li Y. et al., 2009], в то время как TGF- $\alpha$  преимущественно продуцируется опухолевыми клетками, хотя есть свидетельства экспрессии TGF- $\alpha$  и в быстро растущих нормальных тканях [24]. Экспрессия обоих пептидов в мужских половых органах регулируется андрогенами [25].

Семейство опухолевого фактора роста (TGF- $\beta$ ) — многофункциональный регуляторный полипептид, который, в свою очередь, является членом большого семейства цитокинов. Последние управляют многими функциями клеток, включая пролиферацию, дифференцировку, миграцию, апоптоз, ангиогенез и иммунный ответ. Семейство TGF- $\beta$  состоит из многофункциональных пептидов; известно не менее 5 изоформ TGF- $\beta$ , которые регулируют дифференцировку и функции многих клеток. Преобладающей изоформой является TGF- $\beta$ 1, тогда как содержание TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3 ограничено в большинстве тканей. Все три изоформы обладают множественными биологическими эффектами. Наиболее сильно экспрессия TGF- $\beta$ 1 выражена в гладкомышечных клетках, находящихся в простате рядом с эпителиальными клетками [24]. В мужских половых органах пептиды семейства TGF- $\beta$  обладают двойным эффектом — как стимулирующим, так и ингибирующим. Стимулирующее действие их проявляется по отношению к строме, а ингибирующее — к эпителиальным клеткам. В здоровой предстательной железе TGF- $\beta$ 1 стимулирует дифференцировку клеток, ингибирует рост и индуцирует апоптоз эпителиальных клеток [26].

Эффекты TGF- $\beta$  на регуляцию клеточного роста зависят от типа клеток и присутствия андрогенов. Так, было показано, что TGF- $\beta$ 1 ингибирует стимулированное андрогенами развитие семенных пузырьков в культуре у новорожденных мышей. TGF- $\beta$  1 негативно влияет на рост эпителиальных клеток простаты у крыс. В нормальных тканях предстательной железы присутствуют TGF- $\beta$  рецепторы, через которые TGF- $\beta$  ингибирует пролиферативную активность клеток. TGF- $\beta$  рецепторы преимущественно экспрессируются в эпителиальных клетках. Три типа рецепторов были идентифицированы по их молекулярной массе. Только рецепторы I и II типа имеют прямое значение в передаче сигнала TGF- $\beta$  через серинтреонинкиназу с одним трансмембранным доменом. При этом II тип рецептора сам не участвует в передаче сигнала, он связывается с TGF- $\beta$  и затем запускает I тип рецепторов [26].

Раковые клетки предстательной железы экспрессируют высокий уровень TGF- $\beta$ 1 и теряют рецепторы TGF- $\beta$ , что способствует росту рака, метастазированию, стимулирует ангиогенез и ингибирует иммунный ответ против клеток опухоли. Установлено, что высокая экспрессия TGF- $\beta$ 1 и снижение экспрессии рецепторов TGF- $\beta$  ассоциированы с неблагоприятным прогнозом рака предстательной железы, а изменения в системе TGF- $\beta$  предлагают рассматривать как критерий прогноза эффективности лечения рака после кастрации [27].

Инсулиновые факторы роста (IGFs) — полипептидные факторы роста, функционально сходные с инсулином. Эти белки продуцируются многими тканями. Имеются два типа IGF пептидов (IGF-1 и IGF-2), два клеточных поверхностных рецептора к ним и, по крайней мере, 6 определенных высокоаффинных связывающих белков, которые модулируют действие IGF [28]. Митогенное действие IGFs проявляется в их способности модулировать переход клеток от стадии G1 к S-фазе в клеточном цикле. IGFs продуцируются клетками стромы. Нормальные эпителиальные клетки, особенно базальные клетки, экспрессируют IGF-1 рецепторы, что указывает на паракринный путь действия IGFs. IGF-пептиды, обладая важными митогенными эффектами, играют существенную роль в развитии предстательной железы [24]. Предположительно IGFs, взаимодействуя с IGF-1 рецептором, вносят вклад в развитие рака предстательной железы посредством индукции пролиферации эпителиальных клеток и блокирования апоптоза [29].

Фактор роста кератиноцитов (KGF) принадлежит к семейству фактора роста фибробластов и специфически стимулирует пролиферацию кератиноцитов. В простате KGF экспрессируется и секретируется фибробластами стромы. Эпителиальные клетки простаты экспрессируют BEK/FGFR-2 рецептор, который связывается с KGF, что отражает паракринный механизм контроля пролиферации эпителиоцитов этим фактором [30]. Показано, что моноклональные антитела к KGF замедляют на 50 % андроген-индуцируемый рост семенных пузырьков у новорожденных мышей. Описанное замедление роста семенных пузырьков обусловлено снижением пролиферации эпителиальных клеток [31]. Кроме того, KGF, экспрессируемый в клетках стромы предстательной железы, имеет свойства андромедина и может косвенно контролировать рост эпителиальных клеток и их функцию через андрогены [32].

Мезенхимальный фактор роста (HGF) — мультипотентный полипептид, который регулирует мезенхимально-эпителиальные взаимодействия. В период эмбриогенеза HGF поддерживает органогенез и морфогенез ряда тканей и органов. В тканях взрослого организма HGF выполняет органотрофическую функцию, которая поддерживает регенерацию органов. В простате HGF может функционировать как паракринный фактор роста, который стимулирует митотическую активность и подвижность эпителиальных и эндотелиальных клеток *in vitro* и действует как морфогенетический фактор для протокового эпителия простаты [33].

Кроме основных перечисленных факторов, в предстательной железе экспрессируются мелатонин, вазоинтестинальный пептид, субстанция P нейрорепептид Y, мет- и лейэнкефалины, соматостатин и многие другие пептиды, цитокины, хемокины, молекулы адгезии и другие нейроиммуноэндокринные сигнальные молекулы [17, 34, 35]. Очевидно, что

НЭК предстательной железы, продуцируя гормоны, обладающие ростстимулирующим действием (кальцитонин и паратиреоидный гормоноподобный пептид), участвуют в регуляции нормального развития и дифференцировки предстательной железы. При иммуногистохимическом исследовании было выявлено, что локальная нейроэндокринная дифференцировка наблюдается практически во всех карциномах предстательной железы. Обширные и множественные скопления НЭК были обнаружены примерно в 10 % всех злокачественных новообразований предстательной железы. Эти новообразования, как правило, являются более агрессивными и плохо поддаются гормональной терапии [36, 37].

Наиболее типичными зутопическими гормонами, продуцируемыми нейроэндокринными опухолевыми клетками, являются серотонин, тиреостимулирующий гормоноподобный пептид, паратиреоидный гормоноподобный пептид, соматостатин, кальцитонин, кальцитонин-ген-родственные пептиды и бомбезин-гастрин-родственные пептиды [11, 21, 25, 34]. Некоторые из этих регуляторных пептидов могут способствовать быстрой пролиферации опухолевых клеток *in vitro*, что было доказано для бомбезина, кальцитонина и паратиреоидного гормоноподобного пептида в линиях раковых клеток предстательной железы [38].

По данным некоторых клинических исследований, нейроэндокринная дифференцировка является показателем возможной опухолевой прогрессии после тотальной простатэктомии и радиотерапии [27, 39].

Недавние исследования в этом направлении указывают на то, что нейроэндокринная дифференцировка имеет потенцирующее влияние на нормальный и опухолевый рост предстательной железы. Типичные аденокарциномы предстательной железы с участками нейроэндокринных клеток, являются низкодифференцированными опухолями, более агрессивными и резистентными к гормональной терапии [7]. Опухолевые НЭК не демонстрируют признаков пролиферативной активности. Было показано, что CgA-позитивные опухолевые НЭК не экспрессируют MIB-1 и Ki-67 антигены, являющиеся маркерами пролиферативной активности, клеток в G<sub>1</sub>-, S- и M-фазах клеточного цикла. Эти данные свидетельствуют о том, что нейроэндокринная дифференцировка в типичной аденокарциноме простаты происходит исключительно в стадии G<sub>0</sub> клеточного цикла и прекращается при возвращении опухолевых клеток обратно в клеточный цикл. Соответственно, агрессивность рака простаты с признаками нейроэндокринной дифференцировки нельзя объяснить пролиферативными способностями НЭК [13]. Вероятно, в этот процесс вовлечены и другие регулирующие механизмы. С помощью иммуноцитохимического метода «двойной метки» (double label immunocytochemistry) была показана увеличенная пролиферативная активность в экзокринных клетках, окружающих НЭК, что может отражать регулирующее влияние нейросекреторных продуктов на пролиферацию соседних опухолевых клеток через паракринные механизмы [40].

Отсутствие пролиферативной активности в популяциях НЭК может иметь терапевтические значение, так как известно, что цитотоксические средства и радиотерапия воздействуют преимущественно на пролиферирующие опухолевые клетки. Результаты клинических исследований подтверждают эту концепцию. Показано, что присутствие НЭК в образцах опухолей, полученных при биопсии или трансуретральной резекции у больных с прогрессирующим

раком простаты, прогнозирует низкую выживаемость пациентов после лучевой терапии [15, 16, 18].

Известно, что карциномы простаты на ранних стадиях заболевания являются андрогензависимыми опухолями, однако возможен переход к андроген-нечувствительной форме заболевания после андрогендепривации [41]. Механизмы андрогеннечувствительности опухолей изучены недостаточно. Установлено, что андрогензависимый рост, в злокачественных опухолях простаты, требует ядерных рецепторов к андрогенам (AR) и 5 $\alpha$ -редуктазы, которые очень важны для дигидротестостерон (DHT)-зависимых процессов. Эти данные послужили основанием для предположения о том, что гормонорезистентная аденокарцинома продолжает высоко экспрессировать ядерные AR и изоферменты 5 $\alpha$ -редуктазы [42]. Возможные молекулярные механизмы, ответственные за постоянную экспрессию ядерных AR в андроген-обедненной среде, включают высокий уровень амплификации гена AR и являются общими для рецидивирующих опухолей, прошедших терапию аблацией андрогенов [41].

Иммуногистохимические исследования показали, что экспрессия ядерных AR присутствует только в эндокринных клетках, в то время как в опухолевых НЭК отсутствуют ядерные AR. Эта специфическая для НЭК реакция ясно показывает, что данная группа клеток первоначально является андрогеннечувствительной и рефрактерна к гормональной терапии [11]. Описанные признаки свидетельствуют о важности иммуногистохимической верификации нейроэндокринного фенотипа опухолей при выборе оптимальной тактики лечения рака предстательной железы. Фенотипическое изменение делает раковую клетку более адаптируемой к изменениям окружающей среды, включая андрогеннезависимость, поскольку нейроэндокринная дифференцировка является андрогеннезависимой. Изменение фенотипа опухоли в процессе ее развития, отраженное в недостатке рецепторов к андрогенам в дифференцированных НЭК, играет важную роль в исходе заболевания [15, 16, 18].

Смещение от андрогензависимых к андрогеннезависимым механизмам регуляции в процессе опухолевой прогрессии может быть постепенным, но скорость развития опухолевого процесса, вероятно, выше при дефиците андрогенов. В специальном исследовании изучалось взаимодействие андрогензависимых клеток карциномы простаты линии DU145 с геном, кодирующим синтез андрогензависимой хлорамфеникол-ацетилтрансферазы в присутствии различных факторов роста. Было показано, что IGF-1, KGF и EGF напрямую активируют рецепторы к андрогенам в отсутствие самих андрогенов [30].

Нейроэндокринные фенотипы в опухолях простаты представлены рассеянными группами дифференцированных нейроэндокринных клеток среди преобладающей популяции опухолевых неэндокринных клеток. Однако редкие случаи универсальных нейроэндокринно-дифференцированных опухолей простаты составляют мелкоклеточные карциномы и карциноидные опухоли [43].

НЭК чаще встречаются в карциномах простаты, чем в карциномах, возникающих в других органах мочеполовой системы. По-видимому, это можно объяснить тем, что простата имеет самую крупную популяцию нейроэндокринных клеток среди всех органов мочеполовой системы. Нейроэндокринная дифференцировка клеток в карциномах простаты отмечается часто (от 30 до 90 % случаев). Такой разброс

данных, возможно, зависит от множества факторов, таких, например, как тип материала (биопсия или ткань опухоли при простатэктомии), варианты фиксации, используемые антитела [34].

Изучение прогностической значимости нейроэндокринных фенотипов опухолей показало противоречивые результаты. Некоторые авторы не находили корреляционной связи между числом НЭК и стадией развития опухоли; с другой стороны, было обнаружено, что нейроэндокринная дифференцировка клеток при раке простаты усиливает прогрессию опухолей и частоту рецидивов после радикальной простатэктомии. Показано, что усиление нейроэндокринной дифференцировки увеличивает риск метастазирования опухоли и корреляционно связано с уменьшением выживаемости пациентов [14].

Важное диагностическое значение имеет определение онкомаркеров в сыворотке крови пациентов с карциномой предстательной железы. Измерение содержания HСЭ и СgА в крови у пациентов карциномой простаты показало, что увеличение уровней этих продуктов в сыворотке строго коррелировало с андрогеннезависимостью опухоли и плохим прогнозом. Кроме того, нейроэндокринная дифференцировка карциномы простаты не подавлялась андрогендепривацией. Имеются сведения о том, что СgА является информативным маркером сыворотки крови, особенно при прогрессии заболевания. Обнаружены высокие уровни СgА и HСЭ в сыворотке крови у пациентов, страдающих раком простаты, до применения гормональной терапии и снижение показателей после проведенного лечения [36, 39]. Показана строго положительная корреляция маркеров нейроэндокринной дифференцировки в сыворотке крови с наличием отдаленных метастазов. Диагностическая и прогностическая значимость определения СgА в крови расценивается как высокая, о чем свидетельствует прямая корреляция между уровнем СgА-положительных клеток в опухоли и сывороточным СgА [16, 39].

Нормальные нейроэндокринные клетки являются окончательно дифференцированными постмитотическими клетками. С увеличением внутриклеточных уровней цАМФ клетки рака простаты могут становиться постмитотическими дифференцированными НЭК, морфологически подобными нормальным НЭК [11]. Однако отмечено, что некоторые линии клеток рака простаты, экспрессирующие нейроэндокринные и эпителиальные маркеры, обладают пролиферативной активностью. При изучении НЭК в карциноме простаты были выявлены отдельные НЭК в стадии анафазы, что дает основание не рассматривать их исключительно как постмитотические клетки [25]. Возможно, в силу происхождения из плюрипотентной стволовой клетки, в злокачественных клетках карциномы могут присутствовать гены, в норме экспрессируемые только в базальных клетках и/или в эпителиальных клетках, или НЭК. Таким образом, раковая клетка простаты может иметь признаки гормонального фенотипа. В этом контексте нейроэндокринная дифференцировка может расцениваться как проявление измененного фенотипа НЭК, но не обязательно как типичная полная экспрессия нормального нейроэндокринного фенотипа [10, 12].

Как упоминалось выше, нейроэндокринная дифференцировка в аденокарциноме простаты обычно проявляется в виде изолированных островков НЭК, экспрессирующих определенные гормоны. С усилением нейроэндокринной дифференцировки эти островки увеличиваются как в числе, так и в объеме. Такая

форма распределения клеток может расцениваться как предполагаемый очаг индукции нейроэндокринной дифференцировки в субпопуляции опухолевых эпителиальных клеток. Начальное изменение местного опухолевого гомеостаза может исходить из отдельной малигнизированной эпителиальной клетки, которая уже приняла постмитотический нейроэндокринный фенотип, возможно, в результате влияния онкогена [10, 13]. Имеются убедительные доказательства паракринного влияния продуктов, синтезирующихся в НЭК простаты, на соседние эпителиальные клетки, как в нормальной, так и в опухолевой ткани. При доброкачественной гиперплазии НЭК локализованы в виде небольших незрелых гиперпластических узелков [10]. НЭК, как правило, располагались рядом с пролиферирующими эпителиальными клетками, обладающими иммунореактивностью к маркерам пролиферации Ki-67 и MIB-1 [37]. НЭК, локализованные в опухолях простаты, проявляют иммунореактивность к антиапоптозному фактору bcl-2. Отмечено повышение пролиферации опухолевых эпителиальных клеток, расположенных по соседству с НЭК и иммунопозитивных к bcl-2 [44]. Представленные данные свидетельствуют о важном вкладе в регуляцию роста опухолей простаты гормонов, продуцируемых НЭК, через паракринные и аутокринные секреторные механизмы.

Таким образом, исследования последних лет убедительно свидетельствуют о роли нейроэндокринных клеток в развитии рака предстательной железы. Очевидно, что новые знания о морфогенезе рака предстательной железы могут лежать в основе развития принципиально новых методов ранней диагностики и лечения злокачественных опухолей простаты.

#### Библиографический список

1. Матвеев, Б.П. Клиническая онкоурология / Под ред. проф. Б.П. Матвеева, М., 2003. – 368 с.
2. Определение эффективности лечения рака предстательной железы в ближайшие сроки / И.Г. Русаков, Б.В. Бухаркин, А.М. Атаев, Г.В. Верещагин // Онкоурология. – 2008. – №2. – С. 62–67.
3. Пушкарь, Д.Ю. Скрининг рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров, А.В. Бормотин // Урология. – 2003. – №1. – С. 10–15.
4. Топузов, М.Е. Роль плотности простат-специфического антигена транзитной зоны в ранней диагностике рака предстательной железы / М.Е. Топузов // Вопросы онкологии. – 2007. – № 53 (3). – С. 295–297.
5. The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer / C. Gosselaar, R. Kranse, M.J. Roobol et al. // Prostate. – 2008. – Vol. 68. – № 9. – P. 985–993.
6. Глыбочко, П.В. Морфологические маркеры биологического возраста предстательной железы / П.В. Глыбочко, Ю.Д. Алексеев, В.М. Попков // Морфологическая диагностика возрастных изменений мужских половых желез. – Саратов: Издательство СГМУ, 2007. – С. 27–48.
7. Аничков, Н.М. О морфологии и классификации опухолеподобных поражений и рака предстательной железы / Н.М. Аничков, Н.А. Плотнова // Архив патологии. – 2001. – № 5. – С. 44–50.
8. Prostate epithelial cell fate / R.J. Matusik, R.J. Jin, Q. Sun et al. // Differentiation. – 2008. – Vol. 76. – № 6. – P. 682–698.
9. Cell differentiation lineage in the prostate / Y. Wang, S. Hayward, M. Cao et al. // Differentiation. – 2001. – Vol. 68. – № 4–5. – P. 270–279.
10. Neuroendocrine cells in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate / M.A. Noordzij, G.J. van Steenbrugge, T.H. van der Kwast, F.H. Schröder // Urol. Res. – 1995. – Vol. 22. – № 6. – P. 333–341.
11. Neuroendocrine cells and peptidergic innervation in human and rat prostate / L. Santamaria, I. Ingelmo, L. Alonso et al. // Adv Anat Embryol Cell Biol. – 2007. – Vol. 194. – P. 1–77.
12. The diffuse endocrine system: from embryogenesis to carcinogenesis / L.M. Montuenga, L. Guembe M.A. Burrell et al. // Prog Histochem Cytochem. – 2003. – Vol. 38. – № 2. – P. 155–272.
13. Vashchenko, N. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities / N. Vashchenko, P.A. Abrahamsson // European Urology. – 2005. – Vol. 47. – P. 147–155.
14. Hansson, J. Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate / J. Hansson, P.A. Abrahamsson // Ann Oncol. – 2001. – Vol. 12. – Suppl. 2. – P. 145–152.
15. New perspective in the management of neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma / A. Sciarra, A. Cardi C. Dattilo et al. // Int J Clin Pract. – 2006. – Vol. 60, № 4. – P. 462–470.
16. Distribution of high chromogranin A serum levels in patients with nonmetastatic and metastatic prostate adenocarcinoma / A. Sciarra, F. Di Silverio, A.M. Autran et al. // Urol Int. – 2009. – Vol. 82. – № 2. – P. 147–151.
17. Филиппов, С.В. Экспрессия мелатонина и серотонина в опухолях предстательной железы у человека / С.В. Филиппов // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2008. – Т. 145. – №2. – С. 256–258.
18. Correlation of three immunohistochemically detected markers of neuroendocrine differentiation with clinical predictors of disease progression in prostate cancer / M.H. Ather, F. Abbas, N. Faruqi et al. // BMC Urol. – 2008. – № 8. – P. 21.
19. Arciszewski, M.B. Distribution of calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (SP) and galanin (GAL) immunoreactive nerve fibers in the seminal vesicle and prostate of the male sheep / M.B. Arciszewski // Ann Anat. – 2004. – Vol. 186. – № 1. – P. 83–87.
20. Calcitonin and calcitonin gene-related peptide in the human prostate gland / P.A. Abrahamsson, N. Dizzeyi, P. Alm et al. // Prostate. – 2000. – Vol. 44. – № 3. – P. 181–186.
21. Calcitonin promotes in vivo metastasis of prostate cancer cells by altering cell signaling, adhesion, and inflammatory pathways / G.V. Shah, S. Thomas, A. Muralidharan et al. // Endocr Relat Cancer. – 2008. – № 4. – P. 953–964.
22. Effects of two truncated forms of human calcitonin-gene related peptide: implications for receptor classification / J. Longmore, J.E. Hogg, P.H. Hutson, R.G. Hill // Eur. J. Pharmacol. – 1994. – Vol. 265. – № 1–2. – P. 53–59.
23. Asadi, F. Parathyroid hormone-related protein in prostate cancer / F. Asadi, S. Kukreja // Crit Rev Eukaryot Gene Expr. – 2005. – Vol. 15. – № 1. – P. 15–28.
24. Regulation of prostatic growth and function by peptide growth factors / Z. Culig, A. Hobisch, M.V. Cronauer et al. // Prostate. – 1996. – Vol. 28. – № 6. – P. 392–405.
25. Neuroendocrine differentiation is involved in chemoresistance induced by EGF in prostate cancer cells / Y. Li, H.Q. Chen, M.F. Chen et al. // Life Sci. – 2009. – Vol. 84. – № 25–26. – P. 882–887.
26. Wikström, P. Transforming growth factor-beta1 and prostate cancer / P. Wikström, A. Bergh, J.E. Damber // Scand J. Urol. Nephrol. – 2000. – Vol. 34. – № 2. – P. 85–94.
27. Zhu, B. Transforming growth factor beta and prostate cancer / B. Zhu, N. Kyprianou // Cancer Treat Res. – 2005. – Vol. 26. – P. 157–173.
28. Regional variations of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, and receptor type I in benign prostatic hyperplasia tissue and their correlation with intraprostatic androgens / S. Monti, F. Di Silverio, R. Iraci et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – Vol. 86. – № 4. – P. 1700–1706.
29. Meinbach, D.S. Insulin-like growth factors and their binding proteins in prostate cancer: cause or consequence? / D.S. Meinbach, B.L. Lokeshwar // Urol Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 294–306.
30. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor / Z. Culig, A. Hobisch, M.V. Cronauer et al. // Cancer Res. – 1994. – Vol. 54. – № 20. – P. 5474–5478.
31. Peehl, D.M. Keratinocyte growth factor: an androgen-regulated mediator of stromal-epithelial interactions in the prostate / D.M. Peehl, J.S. Rubin // World J Urol. – 1995. – Vol. 13. – № 5. – P. 312–317.
32. Immunolocalization of the keratinocyte growth factor in benign and neoplastic human prostate and its relation to androgen

- receptor / B. Planz, H.T. Aretz, Q. Wang et al. // *Prostate*. – 1999. – Vol. 41. – № 4. – P. 233-242.
33. Tumour-stroma interactions between metastatic prostate cancer cells and fibroblasts / A. Kaminski, J.C. Hahne, el-M. Haddouti et al. // *Int. J. Mol. Med.* – 2006. – Vol. 18. – № 5. – P. 941-950.
34. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: from lab to bedside / L. Cindolo, M. Cantile, F. Vacherot et al. // *Urol. Int.* – 2007. – Vol. 79. – № 4. – P. 287-296.
35. Нейроиммуноэндокринология предстательной железы и яичек / И.М. Кветной, И.В. Князькин, В.Х. Хейфец и др. // *Руководство по нейроиммуноэндокринологии*. – М.: Медицина, 2008. – С. 346-359.
36. The neuroendocrine phenotype in prostate cancer: basic and clinical aspects / A. Mosca, A. Berruti, L. Russo et al. // *J Endocrinol Invest.* – 2005. – Vol. 28. – Suppl. – P. 141-145.
37. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer / A. Komiya, H. Suzuki, T. Imamoto et al. // *Int. J. Urol.* – 2009. – Vol. 6. – № 2. – P. 37-44.
38. Deftos, L.J. Granin-A, parathyroid hormone-related protein, and calcitonin gene products in neuroendocrine prostate cancer / L.J. Deftos // *Prostate Suppl.* – 1998. – Vol. 8. – P. 2331.
39. The chromogranin-A (CgA) in prostate cancer / A. Ranno, M. Motta, E. Rampello et al. // *Arch Gerontol Geriatr.* – 2006. – Vol. 43. – № 1. – P. 117-126.
40. Bonkhoff, H. Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells / H. Bonkhoff, U. Stein, K. Remberger // *Curr. Opin. Urol.* – 1995. – Vol. 26. – № 2. – P. 167-170.
41. Van Allen, E.M. Novel secondary hormonal therapy in advanced prostate cancer: an update / E.M. van Allen, C.J. Ryan // *Curr. Opin. Urol.* – 2009. – Vol. 9. – № 3. – P. 315-321.
42. Molecular mechanisms involved in hormone resistance of prostate cancer / A. Cabespine, L. Guy, P. Chollet et al. // *Bull Cancer.* – 2004. – Vol. 91. – № 0. – P. 747-757.
43. Серезин, Б.С. Алудома предстательной железы / Б.С. Серезин // *Архив патологии*. – 1995. – № 5. – С. 57-63.
44. Long-term assessment of prostate cancer progression free survival: evaluation of pathological parameters, nuclear shape and molecular biomarkers of pathogenesis / R.W. Veltri, S. Isharwal, M.C. Miller et al. // *Prostate*. – 2008. – Vol. 68. – № 6. – P. 1806-1815.

УДК616.613-003.7:612.13:612.115]-085.225.2-07(045)

Оригинальная статья

### СОСТОЯНИЕ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕФРОФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ НЕФРОЛИТИАЗОМ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

**П.В. Глыбочко** — ректор ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, чл.-кор. РАМН, заведующий кафедрой урологии, профессор, доктор медицинских наук; **А.А. Свистунов** — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, первый проректор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **А.Н. Росоловский** — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук; **О.Л. Березинец** — ГУЗ «ОКХЦ», врач-кардиолог, кандидат медицинских наук; **Н.Б. Захарова** — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, заведующая ЦНИЛ, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук; **А.П. Абрамова** — НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, младший научный сотрудник.

### STATE OF RENAL HEMODYNAMICS AND NEPHROFIBROSIS PARAMETERS IN PATIENTS WITH NEPHROLITHIASIS APPLYING ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS

**P.V. Glybochko** — Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, RAMS Corresponding Member, Head of Department of Urology and Nephrology, Professor, Doctor of Medical Science; **A.A. Svistunov** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, First Pro-rector, Head of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **A.N. Rossolovsky** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **O.L. Berезinets** — Saratov State Cardiosurgical Centre, Candidate of Medical Science; **N.B. Zakharova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, Doctor of Medical Science; **A.P. Abramova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Junior Research Assistant.

Дата поступления — 19.10.09 г.

Дата принятия в печать — 15.02.10 г.

**П.В. Глыбочко, А.А. Свистунов, А.Н. Росоловский и соавт.** Состояние внутрипочечной гемодинамики и показателей нефрофиброза у больных нефролитиазом на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2010, том 6, № 1, с. 170–173.

Проведено исследование по оценке влияния и-АПФ квинаприла на состояние внутрипочечной гемодинамики и динамику уровней профибротических цитокинов и трансформирующего фактора роста у больных нефролитиазом, подвергшихся различным видам оперативного лечения. В сыворотке крови пациентов, разделенных на 2 группы, исходно и через 1 месяц после операции определяли концентрации ИЛ-6, TGFβ и MCP-1. Параллельно, в эти же сроки, проводили оценку состояния почечного кровотока с помощью доплерографии. В результате лечения квинаприлом отмечалось снижение уровней MCP-1, TGFβ и ИЛ-6 по сравнению с группой, не получавшей нефропротективной терапии. При анализе показателей доплерографии выявлено достоверное улучшение почечного кровотока через 1 месяц после операции. Наиболее информативным показателем, отражающем снижение сосудистого сопротивления после хирургического лечения на фоне терапии квинаприлом является индекс резистентности.

**Ключевые слова:** нефролитиаз, профибротические цитокины, внутрипочечная гемодинамика, ингибиторы АПФ.

**P.V. Glybochko, A.A. Svistunov, A.N. Rossolovsky et al.** State of renal hemodynamics and nephrofibrosis parameters in patients with nephrolithiasis applying angiotensin converting enzyme inhibitors. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2010, vol. 6, № 1, p. 170–173.

The aim of the study is to evaluate the influence of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors of quinapril on the condition of renal hemodynamics, changes of profibrotic cytokines level and transforming growth factor at patients with nephrolithiasis undergone various kinds of surgery. Patients were divided into 2 groups initially and in 1 month after surgery. Concentrations of IL-6, TGFβ and MCP-1 were determined in blood serum. Assessment of renal blood flow state by Doppler ultrasonography was performed in the same terms. As a result of quinapril treatment the decrease of MCP-1, TGFβ and IL-6 was marked in comparison with the group which did not receive nephroprotective therapy. The analysis of Doppler ultrasonography data showed authentic improvement of renal blood flow in 1 month after surgery. The most informative parameter proved to be the resistance index that indicated the decrease of vascular resistance after surgical treatment in condition of quinapril therapy.

**Key words:** nephrolithiasis, profibrotic cytokines, renal hemodynamics, ACE inhibitors.