

Порушення простатичного метаболізму андрогенів як причина еректильної дисфункції при хронічному простатиті – нова патогенетична концепція

I.I. Горпинченко¹, А.М. Ситенко¹, В.І. Зайцев², П.Є. Шейко³

¹ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

³Чернівецька обласна лікарня

У статті проаналізовані дані літератури щодо змін простатичного метаболізму андрогенів у разі запалення у передміхуровій залозі і вплив його порушень на регуляцію ферментів, що беруть участь у процесах ерекції та детумісценції. На підставі виявлення закономірностей сформульована нова патогенетична концепція еректильної дисфункції при хронічному простатиті. Згідно із запропонованою концепцією порушення ерекції при простатиті пов'язано зі зниженням конверсії тестостерону в дигідротестостерон, що призводить до ослаблення андрогенної стимуляції проеректильних ферментів. У той самий час активність ФДЕ5 не змінюється, оскільки цей фермент не регулюється андрогенами. Зроблено висновок про необхідність проведення комплексних досліджень особливостей простатичного метаболізму андрогенів і регуляції ферментів печеристої тканини при хронічному простатиті.

Ключові слова: еректильна дисфункція, хронічний простатит, простатичний метаболізм андрогенів, андрогенна регуляція.

За даними епідеміологічних досліджень еректильну дисфункцію (ЕД) реєструють у 34–66% [1, 2] пацієнтів з хронічним простатитом (ХП). В основі такого частого поєднання цих двох патологій може лежати порушення простатичного метаболізму андрогенів, що регулюють транскрипцію генів білків апоптозу та проеректильних ферментів і таким чином визначають структурно-функціональний стан печеристої тканини.

У передміхуровій залозі (ПЗ) було виявлено експресію 3 ферментів, субстратом для яких є тестостерон (Т), а саме: 5 α -редуктази (5 α -Р), ароматази та 17 β -гідроксистероїд дегідрогенази (17 β -ГСДГ). За нормальних умов більша частина Т, що потрапляє у ПЗ, конвертується 5 α -Р у дигідротестостерон (ДГТ). Порівняно з Т, ДГТ проявляє в 10 разів більшу спорідненість до андрогенного рецептора (АР), з яким утворює комплекс на більш тривалий час. Це має суттєве значення для здійснення андрогенного ефекту. Крім того, ДГТ не піддається ароматизації, тоді як Т, під дією ароматази перетворюється на естрадіол (Е). На відміну від β -редуктазної, ароматазна активність інтактної простатичної тканини є досить низькою [3, 4]. Більше того, розподіл простатичної тканини людини на епітеліальну та стромальну фракції за допомогою лазерної мікродисекції довів, що експресію ароматази можна виявити виключно у клітинах стромы [3]. 17 β -ГСДГ має окислювальний ферментативний потенціал і перетворює Т, ДГТ та Е на 17-кетостероїди (андростендіон та 5 α -андростандіон) – метаболіти, що не проявляють андрогенної активності та легко виводяться з тканини ПЗ.

На сьогодні отримані достовірні докази дисрегуляції простатичного метаболізму андрогенів при запаленні ПЗ. Так, на моделі автоімунного простатиту у щурів продемонстровано, що формування запальних інфільтратів у тканині ПЗ супроводжується поступовим зниженням активності 5 α -Р. Зокрема,

якщо на 7-у добу після імунізації активність не змінювалася, то на 14-у добу реєструвалося незначне, а на 28-у вже суттєве її зниження. Подібна функціональна супресія епітеліальних клітин ПЗ спричиняється прямою або опосередкованою (за рахунок продукції протеаз, вільних радикалів, цитокінів) пошкоджувальною дією на них лейкоцитів [5]. Незважаючи на відсутність більш детальних досліджень наслідків пригнічення 5 α -редукції Т запальним процесом, їхній характер з певними обмеженнями можна представити аналізуючи дані експериментів з блокуванням 5 α -Р у щурів. Згідно з ними, при введенні селективного інгібітору 5 α -Р фінастериду змінювався вміст як ДГТ, так і Т. У простатичній тканині ДГТ знижувався на 85–90%, у той самий час, концентрації Т та його неактивного метаболіту андростендіону збільшувалися відповідно у 12 та 5 разів. Зазначена специфіка змін концентрацій андрогенів спостерігалася й у плазмі крові: зниження концентрації ДГТ відповідало післякастраційному, натомість рівні Т та андростендіону, порівняно з інтактними тваринами, збільшувалися вдвічі. Цікаво, що зміни концентрацій ДГТ та андростендіону були еквімолярними, вказуючи на те, що у випадку вибіркового пригнічення 5 α -Р, 17-ГСДГ компенсує приріст концентрації Т у тканині ПЗ шляхом конверсії у неактивний метаболіт [6]. Можливість посилення ароматазної активності в умовах запалення простатичної тканини визначається естрогенною насиченістю. Навіть при тому, що промоутер П, який контролює трансляцію гена ароматази CYP19, активується простагландином E2 (ПГЕ2) [7, 8], одного тільки підвищення рівня цього цитокіну недостатньо для посилення продукції естрогенів. Зокрема, простатична тканина щурів з індукованим каррагінаном (речовина з сімейства лінійних сульфатних полісахаридів) простатитом при значно більшому вмісті ПГЕ2 не відрізняється від інтактної за експресією і активністю ароматази та інших естрогенметаболізуювальних ферментів (17 β -ГСДГ, стероїдсульфатаза). У той самий час, введення щурам з каррагінановим простатитом 17 β -естрадіолу призводить як до зростання концентрації ПГЕ2 (майже у 100 разів), так і до 2–4-кратного посилення експресії генів наведених ферментів, що у свою чергу супроводжується накопиченням, окрім естрогену та естрадіолу, й інших високоактивних продуктів метаболізму естрогенів – 16 β -гідроксистерону та 4-гідроксистероїду [9,10]. Останнім притаманна здатність потенціювати процеси перекисного окиснення ліпідів з утворенням вільних радикалів. За цих обставин можна припустити, що потенціювання запального процесу високоактивними продуктами естрогенного синтезу може бути додатковим чинником пригнічення 5 α -Р при простатиті.

Низка фактів стосовно впливу андрогенів на експресію та активність ферментів, які беруть участь в ерекції, свідчить на користь того, що зменшення синтезу ДГТ, навіть в умовах фізіологічних концентрацій Т, має негативно позначатися на еректильній функції. Зокрема, під дією ДГТ пригнічена

внаслідок кастрації експресія нейрональної NOS відновлюється майже повністю, тоді як у випадку застосування Т тільки на 38%. Рівень продукції NO гомогенатами печеристої тканини у кастрованих щурів, що отримують Т у комбінації з блокаторм 5 α -Р, є нижчим на 55%, ніж у тих, що отримують виключно Т [11]. У порівнянні з Т, ДГТ проявляє у 2,5 разу більш потужну стимулювальну дію і по відношенню до іншого проеректильного ферменту – гуанілатциклази (ГЦ), що відповідає за утворення вторинного месенджера циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) [12]. Слід зазначити, що дані відносно андрогенної регуляції ендотеліальної NOS (eNOS) є дещо суперечливими. В одних дослідженнях показано, що після кастрації експресія мРНК NOS ендотеліальними клітинами печеристої тканини не змінюється [11]. В інших виявлені як геномні, так і негеномні механізми такої регуляції. Так, ендотеліальні клітини вени пупкового канатика людини, що культивувалися в умовах андрогенної депривації, відповідали на дію фізіологічних концентрацій Т та ДГТ дозозалежним посиленням синтезу NO та експресії eNOS. При цьому, початок зростання концентрації NO реєстрували вже на 30-й хвилині після введення андрогену, досягаючи максимуму на 48-й годині, тоді як посилення експресії eNOS спостерігається тільки після 12 год. Раннє нетранскрипційне посилення синтезу NO у відповідь на введення андрогенів відбувалося за рахунок фосфорилування eNOS фосфатидилінозитол-3ОН-кіназою в ділянці Ser1177 [13]. На відміну від проеректильних ферментів, активність фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ5), яка шляхом розщеплення цГМФ спричинює дегумісценцію статевого члена, не залежить від рівня ДГТ. Підтвердженням цього є той факт, що експозиція культури гладком'язових клітин печеристої тканини у розчині ДГТ протягом 1, 4 та 24 год не призводить до посилення експресії мРНК ФДЕ5. Крім того, доведено, що післякастраційне зниження активності ФДЕ5 не пов'язане з ослабленням андрогенної стимуляції, а зумовлено зменшенням вмісту гладком'язових клітин у печеристій тканині [14].

Цікавою особливістю печеристої тканини, порівняно з іншими андрогензалежними тканинами, зокрема з простатичною, є те, що після статевого дозрівання кількість АР у ній різко зменшується і, більше того, це зменшення зумовлюється андрогенами [15]. З огляду на такий негативний характер регуляції андрогенами кількості своїх рецепторів у печеристій тканині, збільшення концентрації Т може бути додатковим чинником ослаблення транскрипції генів проеректильних ферментів.

Нарушение простатического метаболизма андрогенов как причина эректильной дисфункции при хроническом простатите – новая патогенетическая концепция

И.И. Горпинченко, А.М. Сытенко, В.И. Зайцев, П.Е. Шейко

В статье анализируются данные литературы относительно изменений простатического метаболизма андрогенов при воспалении в предстательной железе и влияние его нарушений на регуляцию ферментов, участвующих в процессах эрекции и дегумисценции. Основываясь на выявленных закономерностях, сформулирована новая патогенетическая концепция эректильной дисфункции при хроническом простатите. Согласно предлагаемой концепции нарушение эрекции при простатите связано со снижением конверсии тестостерона в дигидротестостерон, что ведет к ослаблению андрогенной стимуляции проеректильных ферментов. В то же время, активность ФДЕ5 не меняется, поскольку этот фермент не регулируется андрогенами. Сделан вывод о необходимости проведения комплексных исследований особенностей простатического метаболизма андрогенов и регуляции ферментов печеристой ткани при хроническом простатите.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, хронический простатит, простатический метаболизм андрогенов, андрогенная регуляция.

Наведені вище факти дозволяють нам сформулювати нову патогенетичну концепцію розвитку ЕД при простатиті. Відповідно до неї, запалення у тканині ПЗ веде до дисрегуляції ферментів, метаболізувальних Т: активність 5 α -Р за рахунок ушкодження клітин залозистого епітелію знижується, а активність ароматази, що синтезується виключно клітинами строми і позитивно регулюється цитокінами, зокрема ПГЕ2, навпаки посилюється. Наслідком такої дисрегуляції є пригнічення простатичної конверсії Т у більш потужний андроген ДГТ. У свою чергу, це призводить до ослаблення експресії та активності саме «проеректильних» ферментів (нейрональної NOS та гуанілатциклази), не позначаючись на ФДЕ5. За цих обставин виникає відносний дисбаланс між системами, що відповідають за продукцію та руйнування цГМФ – вторинного месенджера, що запускає процес релаксації гладком'язових клітин. Незважаючи на те, що Т та ДГТ, діють на один і той самий АР, останній виявляє в десятки разів більшу спорідненість та вибірковість по відношенню до ДГТ, ніж до Т. Крім того, АР утворює с ДГТ гормонрецепторний комплекс з більшою тривалістю життя, що також має суттєве значення для величини андрогенного ефекту. Саме збільшенням «слабких» тестостеронрецепторних комплексів можна пояснити ослаблення андрогенного сигналу при зниженні продукції ДГТ. Очевидно, що нечутливість ФДЕ5 до ослаблення андрогенного сигналу зумовлена відсутністю у складі її гена андрогенреспонсивної ділянки. Саме відносне посилення активності ФДЕ5 можна вважати характерною рисою ЕД, зумовленою простатитом, оскільки при ЕД інших етіологій (у тому числі ендокринній, судинній, нейрогенній) завжди є зменшення кількості гладком'язових клітин і, як наслідок, зниження експресії та активності ФДЕ5. Окрім описаного не можна виключати існування і інших механізмів порушення еректильної функції на фоні простатиту, які є предметом подальшого вивчення.

Слід також зазначити, що факти, на яких ґрунтується запропонована нами концепція, мають низку обмежень і потребують перевірки. Зокрема, дані стосовно регуляції 5 α -Р та ароматази отримані на принципово різних моделях простатиту. У свою чергу дані відносно андрогенної регуляції NOS, гуанілатциклази та ФДЕ5 були отримані не на моделях простатиту, а на моделях андрогенної депривації. Усе це свідчить про необхідність проведення комплексного дослідження простатичного метаболізму андрогенів та андрогенної регуляції ферментів печеристої тканини на моделі простатиту.

Violation of prostatic androgen metabolism as a cause of erectile dysfunction in chronic prostatitis – new pathogenetic concept

I.I. Gorpynchenko, A.M. Sytenko, V.I. Zaitsev, P.E. Sheyko

This article analyzes the literature regarding changes prostatic androgen metabolism in inflammation of the prostate gland and the impact of the violation on the regulation of the enzymes involved in process of erection and detumescence. Based on the identified patterns, a new pathogenetic concept of erectile dysfunction in chronic prostatitis is formulated. According to the proposed concept prostatitis associated erectile dysfunction is caused by reduced conversion of testosterone to dihydrotestosterone, which leads to a weakening of androgen stimulation proerectile enzymes. At the same time, the activity of PDE-5 is not changed, because this enzyme is not regulated by androgens. The conclusion about the need for comprehensive research of features prostatic androgen metabolism and the regulation of enzyme erectile tissue in chronic prostatitis is made.

Key words: erectile dysfunction, chronic prostatitis, prostatic androgen metabolism, androgen regulation.

Сведения об авторах

Горпинченко Игорь Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю.Коцюбинского, 9а
Сытенко Андрей Михайлович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю.Коцюбинского, 9а.
 E-mail: andrew.sytenko@gmail.ru
Зайцев Валерий Иванович – Буковинский государственный медицинский университет МЗ Украины, 58000, г. Черновцы, Театральная площадь, 2. E-mail: vzaytsev@meta.ua
Шейко Павел Евгеньевич – Областная клиническая больница, 58000, г. Черновцы, ул. Главная, 137

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Trinchieri A., Magri V., Cariani L., Bonamore R., Restelli A., Garlaschi M.C., Perletti G. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // Arch. Ital. Urol. Androl. – 2007. – 79 (2). – P. 67-70.
- Lee S.W., Liang M.L., Yuen K.H., Leong W.S., Cheah P.Y., Khan N.A., Krieger J.N. Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome// Urology. – 2008. – 71 (1). – P. 79-84.
- Brodie A.M.H., Son C., King D.A. et al. Lack of Evidence for aromatase in human prostatic tissues: effects of 4-Hydroxyandrostenedione and other inhibitors on androgen metabolism// Cancer. Res. – 1989. – 49. – P. 6551-6555.
- Stuart E.J., Schmitt J.F., Pedersen J.S., Frydenberg M., Risbridger G.P. Local aromatase expression in human prostate is altered in malignancy// The Journal of clinical endocrinology and metabolism MEDLINE Abstracts – May 1, 2004.
- Donadio A.C., Gagliano H., Remedi M.M., Nowotny E., Depiante-Depauli M. Time-course study of cellular immune response and testosterone metabolism in an autoimmune model for chronic prostatic inflammation// J. Urol. – 1998. – 160 (4). – P. 1546-1550.
- Fredrick W.G. Androgen metabolism in the prostate of the finasteride- treated, adult rat: a possible explanation for the differential action of testosterone and 5Dihydrotestosterone during development of the male urogenital tract // Endocrinology. – 1997. – Vol. 138, № 3. – P. 871-877.
- Zhao Y., Agarwal V.R., Mendelson C.R., Simpson E.R. Estrogen biosynthesis proximal to a breast tumor is stimulated by PGE2 via cyclic AMP, leading to activation of promoter II of the CYP19 (aromatase) gene// Endocrinology. – 1996. – 137 (12). – P. 5739-5742.
- Miller T.W., Shin I., Kagawa N., Evans D.B., Waterman M.R. Aromatase is phosphorylated in situ at serine-118 // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2008. – Vol. 112 (1). – P. 95-101.
- Mosli H.A., Al-Abd A.M., El-Shaer M.A., Khedr A., Gazzaz F.S., Abdel-Naim A.B. Local inflammation influences oestrogen metabolism in prostatic tissue // BJU Int. – 2012. – 110 (2). – P. 274-282.
- Stuart J.E. Aromatase and regulating the estrogen:androgen ratio in the prostate gland// The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2010. – Volume 118, Issues 4-5, 28. – P. 246-251.
- Park K.H., Kim S.W., Kim K.D., Paick J.S. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum// BJU Int. – 1999. – 83 (3). – P. 327-333.
- Vesely D.L. Testosterone and its precursors and metabolites enhance guanylate cyclase activity// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1979. – 76 (7). – P. 3491-3494.
- Goglia L., Tosi V., Sanchez A.M., Flamini M.I., Fu X.D., Zullino S., Genazzani A.R., Simoncini T. Endothelial regulation of eNOS, PAI-1 and t-PA by testosterone and dihydrotestosterone in vitro and in vivo// Mol. Hum. Reprod. – 2010. – 16 (10). – P. 761-769.
- Yang R., Huang Y.C., Lin G., Wang G., Hung S., Dai Y.T., Sun Z.Y., Lue T.F., Lin C.S. Lack of direct androgen regulation of PDE5 expression// Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2009. – 380 (4). – P. 758-762.
- Takane K.K., George F.W., Wilson J.D. Androgen receptor of rat penis is down-regulated by androgen// Endocrinology and Metabolism. – 1990. – Vol. 258. – P. 46-50.

Статья поступила в редакцию 22.10.2013

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

БРИТАНСКИЕ УЧЕНЫЕ ПРЕДЛОЖИЛИ НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ РАКА

Альтернативой традиционной радиодиагностике может стать более безопасная технология обнаружения раковых опухолей с помощью сахара на снимках магнитно-резонансной томографии (МРТ). Таков вывод, который в своей работе, опубликованной в Nature Medicine, сделали ученые из Университетского колледжа Лондона.

Технология под названием GlucoCEST была испытана на мышах. Для роста раковой опухоли требуется большое количество глюкозы. Благодаря инъекциям обычного сахара на снимках МРТ видно, в каких местах в организ-

ме аккумулируется глюкозы больше, чем обычно потребляют здоровые органы и ткани. Пораженные области светятся на снимках, если в настройках аппарата МРТ увеличить чувствительность к глюкозе.

По словам ведущего автора, доктора Саймона Уолкера-Сэмюэля (Simon Walker-Samuel) из Университетского колледжа Лондона, GlucoCEST использует радиоволны, чтобы пометить глюкозу в организме, в будущем он будет доступен в любом медучреждении, где есть аппаратура для МРТ. "Метод может стать дешевой и безопасной альтернати-

вой существующим методикам выявления опухолей, при которых требуется введение в организм радиоактивных материалов", - говорит ученый.

По словам авторов, это особенно важно для таких уязвимых категорий пациентов, как беременные женщины или дети. "Мы можем определить рак, используя дозу сахара, равную содержащейся в половине стандартного шоколадного батончика", - считают ученые. В настоящее время идет подготовка к клиническим исследованиям новой методики на людях.

РИА "Новости"