

Сучасні дані про вплив хронічного запалення в патогенезі доброякісної гіперплазії передміхурової залози і раку передміхурової залози

I.I. Горпинченко¹, Ю.М. Гурженко¹, В.В. Спиридоненко²

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

²ДУ «Луганський державний медичний університет»

У статті наведено результати аналізу наукових публікацій, присвячених ролі запалення у формуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) та індукції розвитку раку передміхурової залози (РПЗ). Прозапальні медіатори, що мають підвищений рівень в простатичній тканині хворого на ДГПЗ, здатні спричиняти стійкі генетичні порушення з високим ризиком розвитку канцерогенезу. Багатьма дослідженнями встановлено факт обтяження перебігу ДГПЗ через існування хронічного запалення та умови до формування PIN-подібних локусів, що може розглядатися як предиктор РПЗ. У цьому контексті є наукові дані, що свідчать про перспективність подальшого дослідження фармакологічних властивостей екстракту *Sesepoa perens* із обгрунованим механізмом впливу на зменшення двох потужних патогенетичних факторів: проліферації та запалення.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, рак передміхурової залози, запалення.

Різке зростання реєстрації патології передміхурової залози (ПЗ) є реаліями сучасної медичної науки, особливо у віковій категорії чоловіків після 50 років.

Хронічний простатит (ХП) та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) вважаються найбільш поширеною патологією у чоловіків зазначеного віку та більш старшого віку [1, 11].

Тісна залежність проліферації простатичних клітин від рівня активного метаболіту тестостерону – дегідротестостерону, ґрунтується на регуляції роботи ферменту 5-альфа-редуктази (Oesterling J. та ін., 1991, Raubert-Braquet M. та ін., 1997). Розвиток дискоординації у метаболізмі останнього виникає в осіб після 35 років, але має прихований перебіг, а дебют клініко-морфологічних проявів припадає на вік після 40 років. Доведено, що порушення гомеостазу статевих гормонів у процесі старіння чоловіків також є обов'язковим предиктором ризику розвитку раку передміхурової залози (РПЗ) (Jenster G., 1999). ДГПЗ, як і більшість процесів у ПЗ, є прогресуючим захворюванням, з розвитком гіперпластичного росту і прогресуванням клінічних ускладнень, з погіршенням якості життя та ін.

Гістологічні дослідження у пацієнтів з ДГПЗ [32] свідчать про наявність ознак запалення в більше ніж 40% випадків. Аналіз бактеріальної колонізації в тканинах ПЗ, при початкових стадіях ДГПЗ також має високу кореляцію із хронічним запаленням та ризиком розвитку РПЗ [7, 9, 26, 28]. Останнє представлено вогнищами запальної атрофії як гістологічного предиктора інтраепітеліальної неоплазії і РПЗ. В обох випадках існує дисбаланс між темпами росту клітин ПЗ та вираженістю процесів апоптозу в її тканинах. Високий рівень асоціації ДГПЗ із запаленням є давно визнаним фактом [22], і

у дослідженні 3942 гістологічних випадків ДГПЗ запальний компонент було встановлено в 43% випадків [12].

Існують наукові роботи, що пропонують класифікацію рівня запального компонента в тканинах ПЗ, зі спробою гіпотетичної градації гістологічної агресивності гіперпластичних процесів [21]. Такий підхід заснований на відомій моделі кореляції рівнів простатоспецифічного антигену в сироватці крові з неопластичною агресією [18].

Реалізація даного проекту утруднюється неможливістю коректної стратифікації епідеміологічних даних [20], а так само за рахунок нижче зазначених факторів:

1) справжній рівень захворюваності на запалення ПЗ є невизначеним, реєстрація його в осіб старших за 40 років становить 5–10%, але в деяких випадках захворювання перебігає безсимптомно;

2) чоловіки з симптомами простатиту в таких випадках потребують інвазивного втручання (біопсія), з метою обстеження на РПЗ, а це виглядає малоймовірним;

3) асоціація «запалення – гіперплазія ПЗ» може виникати за рахунок деяких інших факторів (гостра затримка сечі).

Різні внутрішні (цитокіни, фактори росту) та зовнішні (гормональний фон, запалення) чинники прямо або побічно беруть участь у регулюванні росту та диференціюванні тканин ПЗ. У даних час встановлені гени, пов'язані з наявністю прогресії запалення (MIC1 – трансформівний фактор росту, який регулює активність макрофагів; IL1RN – кодон білків в популяції IL-1, інгібітор прозапального IL-1 α і IL-1 β ; IL8 4q13-21 – кодує IL-8 і IL-10 в якості посередника запалення) та канцерогенезу в тканинах ПЗ (RNASEL 1q25 – антивірусна і антипроліферативна роль інтерферонів; MSR1 8p22 – регулятор реперторів макрофагів; GST-P1 11q13 – антиканцерогенний регулятор сполучення глутатіону; TLR4 9q32–33, TLR1-6–10 4p14 і MIC1 – регулятори активності макрофагів) [13].

Це підтверджують дані мета-аналізу [10], що свідчать про наявність чіткої послідовності розвитку клінічної асоціації простатиту та РПЗ, а також на залежність рівня контамінації статевими інфекціями.

Можна з упевненістю стверджувати, що формування запального процесу в простатичній тканині в більшості випадків відбувається з мінімальними клінічними проявами, а верифікація часто не відображає дійсного стану проблеми.

Встановлено, що ознаки простатичної інтраепітеліальної неоплазії (PIN) і РПЗ виявляють в осіб з хронічним запаленням в значно більшому ступені, ніж у чоловіків без нього. Так, ознаки запального компонента в осіб з РПЗ виявляють у понад 80% біоптатів ПЗ [21].

Відомий феномен рефлюксу бактеріальних агентів з ацидусів до інтерстицію ПЗ може відігравати певну роль у генезі хронічного запалення та канцерогенезу [15].

Результати досліджень свідчать, що хронічне запалення здатне спричинити проліферативні зміни та посттрансляційні модифікації фрагментів ДНК у тканині ПЗ через розвиток «оксидантного стресу». Окиснювальні процеси, спричинені уропатогенними штамами (*E.coli*), та подальший розвиток запалення мають здатність спричинювати порушення гладком'язових скорочень, реактивну дисплазію, з ризиком пухлинного процесу в ПЗ миші [25, 33].

Цікавим є повідомлення про розвиток хронічного запалення в ПЗ на тлі кристалів сечової кислоти – стимулятора цитокінів, формування «сигналу небезпеки», який генерують відмираючі клітини, що беруть участь в якості каспаза-1-активуючої NALP3 «інфламосоми» [24], з припливом інших запальних агентів. Другий аспект ушкодження – виробництво амлоїдних тілець у ПЗ, які свідчать про пошкодження епітелію і формуються в зоні запальних інфільтратів [7, 14]. Цей феномен є досить поширеним у практиці уролога та вважається маркером хронічного запального процесу в ПЗ.

Подальші пошкодження клітин на цьому тлі провокують компенсаторну клітинну проліферацію з ризиком зростання маси гіперпластичного компонента або виникнення неопластичних змін [27, 30].

Джерелом окиснювальних реакцій, що здатні спричинити гіперпластичні або передракові стани в тканині і мають негативний вплив на ДНК, служить формування вільних радикалів в макрофагах та нейтрофілних інфільтратах [27].

Підвищена продукція сполук арахідонової кислоти, простагландинів і циклооксигеназ (ЦОГ) в результаті вільнорадикального руйнування біомембран так само активно сприяє клітинній проліферації в простатичній тканині. Факторами захисту на разі виступають представники антиоксидантної системи (супероксиддисмутази, каталази, глутатіон-S-трансферази) [6].

Роль естрогенної ініціації молекулярних подій типу «імпринтингу» або «сайленсінгу», які мають відношення до індукції запальної відповіді в межах ПЗ, також може свідчити про ризик розвитку запалення, з подальшими передраковими ураженнями. Так, встановлено, що гіперестрогенізація ембріонів савців (щурів) сприяє формуванню вад розвитку, появі зон запалення, дисплазії або PIN [7].

Патогенетична роль оксиду азоту (NO) полягає в тісному зв'язку його підвищеного рівня, з ризиком розвитку гіперплазії ПЗ, клітини якої, за запальних умов, здатні індукувати активну NO-синтазу (iNOS), що є активним пошкоджувальним промотором [2].

Існують дані, що гіперпродукція iNOS характеризується значною імунною імпрігнацією в епітеліальних клітинах аденоми ПЗ, з ризиком більшої вираженості PIN при РПЗ, в порівнянні з нормальною тканиною [19].

У даний час відомо, що запалення є явищем, що складається з різних гуморальних (цитокіни) та клітинних (лейкоцити) чинників. Запальне пошкодження простатичної тканини відбувається через надлишок прозапальних факторів (синтез вільних радикалів, ЦОГ-активність та ін.), тому цей процес є безперервно прогресуючим [19]. Зазначені фактори змінюють структуру і функції білків, спричиняють посттрансляційні генні модифікації, порушують процеси репарації ДНК, апоптозу та провокують клітинну гіперпроліферацію [35].

Хронічне запалення є одним з найбільш потужних механізмів патології ПЗ [15, 20]. Про його роль у порушенні балансу між процесами гіпертрофії та регуляції апоптозу свідчать наукові роботи, присвячені генетичним аспектам різних патологічних процесів у ПЗ. Ось чому важливим аспектом корекції запальних станів з високим ризиком трансформації проліферативного процесу в тканині ПЗ, є профілактична спрямованість відносно РПЗ.

У шведському дослідженні (CAPS) проведено аналіз випадків РПЗ, пов'язаних з високим рівнем ідентифікації їхніх генів та наявного запалення. Так, фрагмент трансформівного фактора росту β -підгрупи (MCS1) бере участь у розвитку запалення, регулюючи активність макрофагів [34], а ген IL1RN, пов'язаний з інтерлейкіном 1 (IL-1) сімейства цитокінів, є інгібітором прозапальних IL-1 α і IL-1 β . Також відзначено поширеність галлотипів за геном IL1RN, що асоціюється із підвищенням зустрічальності випадків РПЗ на відміну від контролю [7].

Було встановлено, що ймовірність вірусних, бактеріальних інфекцій або запалення у деяких випадках спричинює розвиток РПЗ, що пов'язано з виявленням двох сімейних генів РПЗ: PNH-SEL (пов'язаний з геном HPC1 і регуляцією вірусної PNH) та MSR1 (кодує субодиниці макрофаг-поглинального рецептора і здатний зв'язуватися бактеріальними ліпополісахаридами) [26].

Безумовно, до збільшення ПЗ та виникнення РПЗ призводить хронічний вплив запальних агентів (вірусних, бактеріальних), здатних до геномного пошкодження як самою інфекцією, так і проканцерогенами із зони запалення. Найбільш частими промоторами запалення вважають інфекції, рефлюкс сечі, порушення обміну речовин, харчові фактори, особливості гормонального фону, комбінації наведених факторів [7].

У дослідженні ПЗ щурів [15] наголошується на можливій ролі бактеріальної колонізації за рахунок рефлюксу сечі в периферійні відділи, з формуванням хронічного запалення та ризиком канцерогенезу. Імовірною моделлю на разі виступає «оксидантний стрес», що виникає на тлі хронічного інфікування *E. coli*, з розвитком реактивної дисплазії та ризиком пухлинного росту. Гістологічні особливості даного процесу виявилися досить схожими з PIN-ураженням простатичної тканини.

S. Zheng (2006) встановлено тісний зв'язок послідовності варіації різних генів, залучених до запального каскаду, що корелює зі зростанням випадків РПЗ [35]. Наукові дослідження свідчать про важливу етіологічну роль запалення в розвитку ДППЗ, а прозапальна роль варіантів алельних генів впливає на генетичну детермінацію розвитку РПЗ [8]. Це узгоджується з припущенням, що зміни в генах, задіяних у запальних каскадах, здатні спричинити промоцію канцерогенезу, тому стратегія корекції генетичного поліморфізму повинна містити потужний антифлогенетичний компонент [18, 27].

Високу активність ЦОГ-2 було виявлено в усіх запальних клітинах епітелію та інтерстиціальних зонах ПЗ зі збільшенням проліферативних запальних уражень, що генерують прозапальні простагландини [30, 31]. Є дані, що в тканині аденоми ПЗ інгібіція ЦОГ-2 здатна призводити до істотного збільшення активності клітинного апоптозу ПЗ [11].

Як приклад, у науковій літературі наводиться позитивний досвід інгібіції ЦОГ-2 як профілактики РПЗ в осіб із ДППЗ, із застосуванням рофекоксибу, що не набуло поширення в клінічній практиці через високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [3].

Альтернативною неспецифічним протизапальним, антибактеріальним та іншим засобам сучасної урології, є рослини інгібітори 5 α -редуктази, з яких найвідомішим є екстракт *Serenoa repens*. Останній, за даними наукових публікацій, має одну з найбільш достовірних доказових баз, створених на основі багаторічних досліджень лікарів Європи, Азії та Півн. Америки [16, 17, 23].

У сучасних мета-аналізах, присвячених екстракту *Serenoa repens*, досить чітко викладено механізми дії та докази його високої клінічної ефективності [5].

До науково доведених ефектів *Serenoa repens* відносять антиандрогенний, протизапальний [11], протинабряковий, пролактин-модулювальний та антипроліферативний [4], що

є реалізованими за рахунок інгібіції наведених вище чинників індукції збільшення ПЗ.

При вивченні механізмів апоптозу в ПЗ було встановлено більш високі рівні індексу апоптозу (відношення Вах до Bcl-2) і каспаз-3 в інтраопераційному матеріалі осіб, які отримували 320 мг Serenoa repens протягом 3 міс. Нормативне відношення Вах до Bcl-2, що використовують в якості індексу апоптозу, визначалося значно збільшеним у тканині ПЗ пацієнтів, які отримували лікування. На тлі застосування Serenoa repens було встановлено зниження рівня регулятора апоптозу 116 kDa poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase, що передбачало підвищену активність каспаз-3 в тканині ПЗ [36].

Незважаючи на значну обізнаність у питанні гістологічних та клінічних аспектів ДГПЗ, поки що недостатньо знань про молекулярні механізми прогресування даного захворювання. Певний інтерес представляє робота [33], в якій наведені результати дослідження впливу екстракту Serenoa repens (SESr) на експресію профілів мРНК у первинних стромальних клітинах тканини ДГПЗ. Було встановлено, що вплив SESr полягав у чітко окреслених змінах паттернів експресії даних генів, які з'являлися в експерименті *in vitro* вже через 3 год після введення. Таким чином, було встановлено дерегулятивний вплив SESr на численні гени, що належали до проліферативних та прозапальних шляхів регуляції апоптозу (IL1B, IL1A, CXCL6, IL-1R1, PTGS2, ALOX5, GAS1, PHLDA1, IL-6, IL-8, NFkBIZ, NFkB1, TFRC, JUN, CDKN1B та ERBB3). Використання екстракту Serenoa repens призвело до ослаблення стимулювальної дії деяких прозапальних цитокінів (IL-6, IL-17, IL-15) у клітинах ПЗ. Даний експеримент підтверджує клінічну ефективність субстанції SESr, що разом із відомими ефектами, здатна регулювати зниження вираженості запального компонента в тканині ПЗ.

До можливих додаткових механізмів впливу екстрактів Serenoa repens можна віднести інгібіцію збільшення ПЗ за

допомогою зв'язування пролактину з рецепторами в залозі та антиестрогенний ефект (Plosker GL, Brogdan P.H., 1996). Також встановлено феномен блокади проліферації епітеліальних клітин ПЗ, зниження рівня епідермального фактора росту в природних умовах у чоловіків з ДГПЗ після 3 міс лікування [10] та ослаблення базального фактора росту за допомогою Serenoa repens (Paubert-Braquet M., 1997). Протизапальна і протинабрякова дія Serenoa repens реалізується шляхом інгібіції синтезу простагландинів (Paubert-Braquet M., 1997), метаболітів 5-оксигенази та арахідонової кислоти у ПЗ, активних кислотних радикалів в нейтрофільних гранулоцитах людини [8].

Таким чином, наявність запального компонента у ПЗ є досить поширеним процесом, що виникає в результаті впливу поліморфних факторів, генетична схильність та мікробна контамінація яких відіграють провідну роль. Нозологічна асоціація доброякісної гіперплазії і хронічного запалення в тканинах ПЗ є очевидним фактором взаємного обтяження, що спричиняє швидке клінічне прогресування патології. Роль запалення у розвитку РПЗ зумовлена наявністю високого місцевого рівня його медіаторів, які призводять до формування як генетичних (геномна промоція канцерогенезу), так і метаболічних (оксидантний стрес) умов різкого порушення регуляції апоптозу.

Фармакологічні ефекти консервативної терапії ДГПЗ повинні бути спрямованими на зменшення вираженості двох ключових процесів: гіперпроліферації та запальної реакції, що з успіхом демонструє екстракт Serenoa repens. В Україні проводять багаторічне мультицентрове дослідження впливу Serenoa repens на клінічний стан хворих з ДГПЗ, що демонструє обнадійливі результати відносно можливостей даного препарату в комбінації з α -адреноблокатором тамсулозином [1]. Подальші дослідження протизапальних ефектів Serenoa repens допоможуть більш детально вивчити глобальну роль запалення в патогенезі як ДГПЗ, так і РПЗ.

Современные данные о влиянии хронического воспаления в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака предстательной железы

И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, В.В. Спиридоненко

В статье приведены результаты анализа научных публикаций, посвященных роли воспаления в формировании доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и индукции развития рака предстательной железы (РПЖ). Провоспалительные медиаторы, которые имеют повышенный уровень в простатической ткани больного ДГПЖ, способны вызывать устойчивые генетические нарушения с высоким риском развития канцерогенеза. Многими исследованиями установлен факт отягощения течения ДГПЖ на фоне хронического воспаления, с условиями для формирования PIN-подобных локусов, что может рассматриваться как предиктор РПЖ. В этом контексте имеются научные данные, свидетельствующие о перспективности дальнейшего исследования фармакологических свойств экстракта Serenoa repens, с доказанным механизмом влияния на уменьшение двух мощных патогенетических факторов: пролиферации и воспаления.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы, воспаление.

Modern data on the effect of chronic inflammation in the pathogenesis of BPH and prostate cancer

I. Gorpynchenko, Y. Gurzhenko, V. Spirydonenko

The results of the analysis of scientific publications on the role of inflammation in the formation of benign prostatic hyperplasia (BPH) and induction of prostate cancer (PCa). Proinflammatory mediators that have elevated levels of prostatic tissue in the patient BPH can cause sustained genetic disorders with high risk of carcinogenesis. Many studies established the fact burdening current BPH with chronic inflammation, with the conditions for the formation of PIN - such loci that can be considered as a predictor of prostate cancer. In this context, there is scientific evidence indicating the prospect of further study of the pharmacological properties of the extract Serenoa repens, with a proven mechanism to reduce the influence of two powerful pathogenic factors: proliferation and inflammation.

Key words: benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, inflammation.

Сведения об авторах

Горпинченко Игорь Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а. E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Гурженко Юрий Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а. E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Спиридоненко Владимир Владимирович – ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 91050, г. Луганск, квартал 50-летия обороны Луганска, 1г; тел.: (0642) 63-02-63

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Клименко П.М., Шуляк А.В., Спиридоненко В.В. Исследование Проспект 2 (ПРОСТАМол: Перспективы Комбинированной Терапии) при ДГПЖ // Здоровье мужчины. – 2012. – № 1. – С. 56–60.
2. Baltaci S., Orhan D., Cogus C., Turkolmez K., et al. Inducible nitric oxide synthase expression in BPH, low and high grade PIN and prostate carcinoma // BJU Int. – 2001. – V. 88. – P. 100–103.
3. Basler J.W., Piazza G.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective inhibitors for prostate cancer chemoprevention // J Urol. – 2004. – V. 171. – P. 59–S63.
4. Berges R.R., Pientka L., Hufner K. et al. Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany // Eur. Urology. 2001. – Vol. 39. – P. 682.
5. Bostanci Y., Kazzazi A., Momtahan S., Laze J., Djavan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation // BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA. – 2013. – Vol. 23 (1). – P. 5–10.
6. Chua T., Eise N.T., Simpson J.S., Ventura S. Pharmacological characterization and chemical fractionation of a liposterolic extract of saw palmetto (*Serenoa repens*): effects on rat prostate contractility // J Ethnopharmacol. – 2014 Mar 14; V. 152 (2). – P. 283–91.
7. De Marzo A.M., Platz E.A., Sutcliffe S. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis // Nat Rev. – 2007. – V. 7. – P. 256–269.
8. De Marzo A.M. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, prevention and treatment // J Cell Biochem. – 2004. – V. 91. – P. 459–477.
9. De Marzo A.M., Marchi V.L., Epstein J.I., Nelson W.G. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate // Am. J. Pathol. – 1999. – V. 155. – P. 1985–1992.
10. Dennis L., Lynch C.F., Tormes J.C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer // Urology. – 2002. – V. 60. – P. 78–83.
11. Di Silverio F., Bosman C., Salvatori M. et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH) // Eur. Urol. – 2005. – V. 47. – P. 72–79.
12. Di Silverio F., Gentile V., De Matteis A. et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis // Eur Urol. – 2003. – V. 43. – P. 164–175.
13. Djavan B. Lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia: fast control of the patient's quality of life // Urology. 2003 Sep;62(3 Suppl 1). – P. 6–14.
14. Drachenberg C.B., Papadi-mitriou J.C. Prostatic corpora amyloacea and crystalloids: similarities and differences on ultrastructural and histochemical studies // J Submicroscop Cytol Pathol. – 1996. – V. 28. – P. 141–150.
15. Elkahwaji J.E., Zhong W., Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis // Prostate. – 2007. – V. 67. – P. 14–21.
16. Ficarra V., Rossanese M., Zazzara M. et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy // Curr Urol Rep. – 2014. – Dec; 15 (12). – P. 463.
17. Forray C., Bard J.A., Wetzel J.M. et al. The α 1-adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human β 1c subtype. Mol. Pharmacol. – 1994; 45 (4). – 703-708.
18. Goldstraw M.A., Fitzpatrick J.M., Kirby R.S. What is the role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer // BJU Int. – 2007. – V. 15. – P. 1–2.
19. Gradini R., Realacci M., Petrangeli E., Di Silverio F., Russo M. Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immunohistochemistry and molecular biology // J. Pathol. – 1999. – V. 189. – P. 224–229.
20. Irani J., Levillain P., Gouion J.M., Bon D., et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value // J Urol. – 1997. – V. 157. – P. 1301–1303.
21. Karakiewicz P.I., Benayoun S., Begin L.R. et al. Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy // Int J Clin Pract. – 2007. – V. 71. – P. 425–430.
22. Kramer G., Mitteregger D., Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? // Eur Urol. – 2007. – V. 51. – P. 1202–1216.
23. Lowe F., Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia // Curr. Opin. Urol. – 2002. – Vol. 12. – P. 15.
24. Martinon F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // Nature. – 2006. – V. 440. – P. 237–241.
25. Naber K., Weidner W. Chronic prostatitis: an infectious disease? // J Antimicrob. Chemother. – 2000. – V. 46. – P. 157–161.
26. Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer // N. Engl. J. Med. – 2003. – V. 349. – P. 366–381.
27. Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastain P.J., Platz E.A. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights // Carcinogenesis. – 2004. – V. 26. – P. 1170–1181.
28. Platz E.A., De Marzo A.M. Epidemiology of inflammation and prostate cancer // J Urol. – 2004. – V. 171. – P. 536–540.
29. Sirab N., Robert G., Francis V. et al. Liposterolic Extract of *Serenoa Repens* Modulates the Expression of Inflammation Related-Genes in Benign Prostatic Hyperplasia Epithelial and Stromal Cells // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – № 14 (7). – P. 14301–14320.
30. Sugar L.M. Inflammation and prostate cancer // Can J Urol. – 2006. – V. 13 (1). – P. 46–47.
31. Tomas D., Krušlin B., Rogatsch H., et al. Different types of atrophy in the prostate with and without adenocarcinoma // Eur. Urol. – 2007. – V. 51. – P. 98–104.
32. Nickel J.C. Prostatic inflammation in BPH: the third component? // Can J Urol. – 1994. – V. 1 – P. 1–4.
33. Zhou T., Yang Y., Zhang H. et al. *Serenoa Repens* Induces Growth Arrest, Apoptosis and Inactivation of STAT3 Signaling in Human Glioma Cells // Technol Cancer Res Treat. – 2014 Jun. – V. 16. – P. 12–16.
34. Zheng S. Sequence variants of toll-like receptor 4 are associated with prostate cancer risk: results from the Cancer Prostate in Sweden Study // Cancer Res. – 2004. – V. 64. – P. 2918–2922.
35. Zheng S. A comprehensive association study for genes in inflammation pathway provides support from their roles in prostate cancer risk in the CAPS study // Prostate. – 2006. – V. 66. – P. 1556–1564.
36. Vela-Navarrete R., Escribano-Burgos M., Farré A.L. et al. *Serenoa repens* treatment modifies bax/bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia // J Urol. – 2005. – Feb. – V. 173 (2). – P. 507–10.

Статья поступила в редакцию 17.12.2014