

М.Л. Кирилюк, Ф.І. Костєв*, А.В. Підаєв, С.С. Шаталюк*

РОЛЬ ЧИННИКІВ РОСТУ У РОЗВИТКУ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

**Одеський національний медичний університет, Одеса*

Останнім часом в ендокринології репродукції велику увагу приділяють питанню порушення стромально-епітеліального співвідношення у передміхуровій залозі за доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), у тому числі на тлі метаболічного синдрому (МС). У нормально розвинутій передміхуровій залозі відбувається синхронна взаємодія біологічних ефектів інгібуючих і стимулюючих чинників, що забезпечує нормальне співвідношення стромальних та епітеліальних компонентів [2, 37]. Існує твердження, що зростання кількості епітеліальних клітин стимулюється простатичною строєю. Сьогодні доведено, що ані тестостерон, ані дигідротестостерон окремо не справляють значного впливу на розвиток гіперплазії передміхурової залози. Ріст епітеліальних клітин, що вважається головним чинником збільшення передміхурової залози, можливий лише у присутності строми – без фібробластів андрогени не спричиняють поділу клітин епітелію, саме в яких відбувається перетворення тестостерону на дигідротестостерон [1, 6]. Утворений дигідротестостерон, у свою чергу, стимулює поділ фібробластів, які сприяють збільшенню кількості епітеліальних клітин за рахунок продукування білкових чинників росту. Отже, диференціація та розвиток простатичного епітелію контролюється андрогенами не прямо, а опосередковано, у тому числі через андроген-залежні медіатори стромальної природи (чинники росту). Вже ідентифіковано низку чинників росту, здатних модулювати вплив андрогенів на строю та епітеліальні клітини через стимуляцію або проліферації, або загибелі клітин [1, 2, 7, 8, 12, 13, 15, 22, 27, 29, 31, 39].

З часу відкриття чинників росту найважливішими вважаються інсуліноподібний чинник росту (IGF) і чинник росту фібробластів β (β -FGF)

[29]. Наразі накопичено певний матеріал, ознайомлення з яким може сприяти розумінню як фізіологічних процесів, так і можливої патогенетичної ролі інсуліноподібних чинників росту та інших соматомединів у формуванні не лише інсулінорезистентності, а й ДГПЗ і раку передміхурової залози [3, 7, 20, 35]. Поглиблене їх вивчення розпочалося лише з часу встановлення структури, розробки методів визначення, створення рекомбінантних форм пептидів [8]. Спочатку інсуліноподібний чинник росту було вивчено та описано під назвою "соматомедин-С" як засіб, що опосередковує дію соматотропного гормону. Разом із тим, подібність деяких його ефектів до індукованих інсуліном, а також спільність певних рецепторів, закріпили у подальшому за цією речовиною назву "інсуліноподібний чинник росту" [4]. IGF існує у двох формах. Обидві є простими поліпептидами, побудованими ідентично до фрагмента молекули проінсуліну, і переносяться в крові специфічними зв'язуючими білками [2]. Основним місцем синтезу IGF-I є печінка, меншою мірою – легені й нирки. Представники сімейства IGF (IGFs) виявляються також у сім'яних каналцях, клітинах Лейдига та Сертолі, у перитубулярних клітинах, сім'яній рідині, передміхуровій залозі, гіпофізі, гіпоталамусі. У сім'яній рідині вміст IGF-II у три рази вищий, ніж у сироватці крові, а концентрація IGF-II у сироватці крові є вдвічі більшою, ніж IGF-I. Місцем синтезу IGF-зв'язуючого протеїну (IGFBP) є простатичні стромальні та епітеліальні клітини [2, 11, 32]. Отже, характер такого розподілу свідчить про важливу роль IGF у репродукції в цілому.

У чоловіків утворення IGF-I корелює з добовою продукцією соматотропного гормону та величиною її піків [8]. Показано, що у передміхуровій залозі є рецептори до IGF-I. Його дія

може бути прямою або опосередкованою через соматотропін або тестостерон [21]. Так, в експерименті у вентральній частині простати вміст мРНК IGF-I знижується після кастрації [30]. Крім соматотропіну, стимуляторами продукції IGF є також гонадотропіни. Секреція IGF-I у клітинах Сертолі посилюється в присутності фолікулостимулюючого гормону та інсуліну [2], концентрація яких в крові у чоловіків із метаболічним синдромом і віковими дефіцитом андрогенів є підвищеною [5, 32]. IGF-I – це потенційний мітоген. Простатичні стромальні та епітеліальні клітини добре відповідають мітогенною активністю на IGF через специфічні IGF-рецептори типу I, що належать до сімейства трансмембранних сигнальних трансдуктивних тирозинкіназ. Показано позитивну кореляцію між сироватковим рівнем IGF-I та об'ємом простати [9]. Збільшення рівнів IGF відіграє провідну роль у ризику виникнення ДГПЗ [23]. IGF-II також справляє різноманітну стимулюючу дію – мітогенну, анаболічну та диференціюючу в різних органах і тканинах, у тому числі і в репродуктивній системі [11, 18, 24].

У простаті IGF, що утворюються в її стромальних клітинах, діють паракринно на сусідні епітеліальні клітини та стимулюють їх розмноження. Показано, що культура простатичних фібробластів продукує IGF-II. Разом із тим, IGF-I та IGF-II не визначаються у середовищі культивованих простатичних епітеліальних клітин. Зіставлення цих даних дає підставу припустити, що паракринна регуляція у передміхуровій залозі превалює над автокринною [1, 12]. В інших працях також стверджується, що IGF-I та IGF-II є мітогенними для клітин простати та модулюють стромально-епітеліальні взаємодії [36]. Білки, що зв'язують IGF (IGFBP), справляють автокринну та паракринну дію у регуляції місцевої дії IGF. За деякими даними, IGF-I стимулює розвиток фібром'язового компоненту простати, на відміну від епітеліального. IGFBP-I пригнічує проліферацію епітелію та підвищує апоптоз в обох компонентах простати. IGFBP-3 активується чинником некрозу пухлин β [12, 24]. Chokkalingam A.P. і співавт. вказують, що IGF справляють потужний ріст-стимулюючий мітогенний та антиапоптотичний ефекти на тканину простати, у той час як IGFBP пригнічують ріст простатичної тканини. Аберації в деяких елементах цієї системи ведуть до розвитку ДГПЗ або малігнізації. Так, у гіперплазованій тканині простати найбіль-

ша активність IGF-II виявляється саме у перитретральному регіоні – місці формування ДГПЗ [24, 36]. Існує точка зору, що за ДГПЗ дигідротестостерон модулює стромально-епітеліальну взаємодію через систему IGF шляхом активізації синтезу IGF-II, що відіграє значну роль за ДГПЗ. Цікаво, що за даними дослідників інгібітором простатичного IGF-I є епідермальний чинник росту [40].

Сімейство епідермальних чинників росту є універсальним стимулятором епітеліальноклітинного росту. За цією ознакою у нього об'єднано різні за структурою та локалізацією чинники росту: епідермальний чинник росту (EGF), трансформуючий чинник росту α (TGF- α), чинник росту нервів (NGF) [2].

EGF привертає пильну увагу через здатність справляти сильну мітогенну дію. EGF – потужний стимулятор проліферації та диференціації багатьох клітин, у тому числі передміхурової залози. EGF, наприклад, усуває посткастраційну інволюцію передміхурової залози [27]. Ці дані свідчать про значення EGF для росту простати. Натомість вплив EGF цим не обмежується, оскільки поряд з іншими чинниками росту від відіграє істотну роль у патогенезі пухлинного росту передміхурової залози [1, 10]. Рецептори EGF експресуються в епітеліальних (в основному базальних) клітинах простати [27]. В секреті та у самій тканині передміхурової залози виявлено високу концентрацію EGF. EGF, як і чинник росту фібробластів, залучається до процесу на найбільш ранніх стадіях формування гіперплазії передміхурової залози [33].

TGF- α , сильний мітоген для фібробластів та епітеліальних клітин, також є автокринним чинником росту та прогресії для низки пухлин у людини і тварин. Припускають, що певну роль в індукції синтезу TGF- α відіграють андрогени та, що дуже важливо у світлі патогенезу метаболічного синдрому, інсулін [14, 25]. TGF- α виявлено у передміхуровій залозі людини і тварин. У вентральній частині передміхурової залози новонароджених щурів TGF- α локалізовано в епітеліальних клітинах по всій довжині протоків, але після пубертату він зберігається лише у проксимальних сегментах [35]. У первинних культурах клітин епітелію та строми простати щурів виявлено експресію мРНК TGF- α та рецепторів EGF. Екзогенний EGF стимулює накопичення мРНК TGF- α у клітинах строми, але не епітелію передміхурової залози.

А EGF стимулює синтез ДНК у клітинах епітелію та строми простати [17, 25].

Чинник росту нервів ідентифіковано у стромальних і неопластичних епітеліальних клітинах передміхурової залози людини. Рецептори NGF локалізовано в основному в епітелії передміхурової залози. NGF стромальних клітин простати людини бере участь у паракринній регуляції проліферації епітеліоцитів у простаті [13]. NGF може бути стромальним медіатором епітеліально-клітинної проліферації простати у чоловіків. У нейроподібних структурах передміхурової залози людини ідентифіковано імунореактивні високо- та низькоафінні рецептори NGF. Останні кількісно переважають у підслизовому шарі простатичної частини уретри та практично відсутні в капсулі передміхурової залози. В епітелії передміхурової залози виявлено низькоафінні рецептори NGF [2, 20].

Сімейство чинників росту фібробластів (FGFs) включає щонайменше 10 поліпептидів, що мають властивість стимулювати проліферацію клітин. Особливу увагу привертає FGFs у зв'язку зі стимуляцією проліферації, зокрема у передміхуровій залозі.

Як було сказано вище, індукція морфогенезу передміхурової залози залежить від андрогенів, які діють через мезенхіму. Дослідженнями останніх років доведено, що андрогени не справляють прямої стимулюючої дії на ріст епітелію, у той час як деякі чинники росту безпосередньо стимулюють проліферацію епітеліальних клітин передміхурової залози.

Один із механізмів регуляції функції мезенхіми епітелію передміхурової залози реалізується через FGF-10. Так, у лінії мишей із його відсутністю на час народження є атрофованими додаткові статеві органи, включаючи простату, сім'яні пухирці, бульбоуретральні залози, каудальні виносні протоки [7, 17]. FGF-2 експресується як у стромальному, так і в епітеліальному компоненті простати, в останньому більше. Характерно, що FGF-2 є сильним мітогеном для стромальних клітин передміхурової залози та слабшим – для епітеліальних клітин. Навпаки, FGF-7 є мітогеном лише для епітеліальних клітин [37]. Доведено, що FGF-2 – це пухлинний чинник ангіогенезу, він викликає розростання ендотеліальних клітин *in vivo*, ініціює неоваскуляризацію судинного епітелію простати [39]. Певною мірою FGF може впливати на обмінні процеси у передміхуровій залозі, оскільки сти-

мулює активність ароматази у первинних культурах її епітеліальних клітин. На цій підставі припускається можлива роль FGF в етіології ДГПЗ [15]. У хворих із доброякісною гіперплазією простати вміст FGF-2 підвищено у 2-3 рази порівняно зі здоровими особами [31].

Виявлено високу вірогідну кореляцію між андрогеновими та естрогеновими рецепторами та рівнями FGF-2 і FGF-7 у стромальних клітинах передміхурової залози. Зміна балансу статевих гормонів може бути не єдиною причиною, що відповідає за експресію естрогенових рецепторів. Оскільки остання корелює із синтезом FGF-2 і FGF-7, збільшення стромальних естрогенових рецепторів може опосередковувати синтез похідних зі строми чинників росту, які відіграють роль в етіопатогенезі доброякісної гіперплазії простати [21]. За метаболічного синдрому також має місце дисбаланс статевих стероїдів (у бік активації перетворення тестостерону на естрадіол), що посилюється за часткового дефіциту андрогенів у літніх чоловіків. FGF-7 є продуктом простатичних стромальних клітин. Він також є мітогеном для нормальних епітеліальних клітин. Отже, у патогенезі ДГПЗ реалізується мітогенний ефект таких чинників росту, як FGF-2 – через строму та FGF-7/FGF-2 – через епітелій.

Іншим важливим чинником росту/диференціації клітин є інгібін, пов'язаний із рівнем циркулюючого фолітропіну. Концентрація в крові останнього поступово зростає у чоловіків у період андропаузи, коли частота метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу у чоловіків у цілому в популяції, у тому числі і серед осіб із ДГПЗ, істотно зростає [19, 26]. Інгібін є глікопротеїном, що складається з α -субодиниці, з'єднаної дисульфідним зв'язком з однією з двох форм β -субодиниці. У випадку β_A -субодиниці утворюється інгібін А. β_B -субодиниця формує інгібін В. Гетеродимери інгібінів А і В розрізняються за молекулярною масою, мають неоднакову функціональну активність, кодуються різними генами [2]. Активність інгібіну в передміхуровій залозі є досить високою, що дозволяє розглядати цей пептид як посередник, який забезпечує негативний зворотний зв'язок між простатою та гіпофізом. Передміхурову залозу вважають органом-мішенню для впливу інгібіну на рівень фолітропіну. У щурів, підданих кастрації та простатектомії, рівень фолітропіну вищий, ніж в орхідектомованих тварин. Інгібін-подібна речовина

виявляється також в епітелії передміхурової залози людини та мавп [26]. Продуктом інгібіну є також тканина простати пацієнтів із доброякісною її гіперплазією [37].

Серед чинників росту окремо стоїть трансформуючий чинник росту β_1 (TGF- β_1). Він посідає особливе місце в регуляції диференціації та функції додаткових статевих залоз і простати. Можливість управління процесами проліферації в простаті за допомогою TGF- β_1 привернула увагу сучасних дослідників. Так, експресію мРНК TGF- β типів 1, 2, 3 виявлено в клітинах строми передміхурової залози людини [12]. Є дані, що TGF- β_1 міститься також в епітелії передміхурової залози. Показано, що TGF- β_1 , як і дигідротестостерон, сприяє диференціації стромальних клітин у простаті [38]. Виявлено, що андрогенна депривація (кастрація) індукуює експресію TGF- β_1 , який, у свою чергу, залучається до регресії простати [35]. Експресія генів ізотипів TGF- β та інших чинників росту асоціюється з мезенхімальними клітинами у зоні активного морфогенезу в період розвитку простати та забезпечує об'єктивну молекулярну та клітинну інформацію щодо медіаторів мезенхімально-епітеліальної взаємодії в передміхуровій залозі [28]. Визначено, що у передміхуровій залозі TGF- β_1 є інгібітором проліферації простатичного епітелію [1, 32]. Так, в експерименті додавання у культуру гладеньком'язових клітин передміхурової залози TGF- β_1 у присутності андрогенів блокує індуковану ними проліферацію [34].

Отже, у передміхуровій залозі виробляється низка чинників росту, синтез яких прямо або опосередковано активується гіперінсулінемією за метаболічного синдрому, гормональним дисбалансом гіпофізарних і статевих гормонів у літніх чоловіків. Тобто, з наведених літературних даних можна дійти висновку, що однією з головних сполучних ланок, які об'єднують урологічні та ендокринологічні аспекти метаболічного синдрому, є додаткова активація продукції чинників росту або порушення їх взаємодії у передміхуровій залозі на тлі часткового андрогенного дефіциту та гіперінсулінемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Возіанов О.Ф.* Роль факторів росту в патогенезі гіперплазії простати / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечніков, А.О. Андреев // Урологія. – 1999. – № 3. – С. 93-98.
2. *Гладкова А.И.* Роль факторов роста в мужской репродукции. Сообщение 1. Инсулиноподоб-
3. *Зезеров В.Г., Северин Е.С.* Молекулярные механизмы онкогенеза предстательной железы / В.Г. Зезеров, Е.С. Северин // Вестник РАМН. – 1998. – № 5. – С. 29-35.
4. *Копнер Р.Б.* Инсулиноподобные факторы роста, или соматомедины, – новое семейство пептидных биорегуляторов / Р.Б. Копнер, А.А. Булатов // Успехи современной биологии. – 1984. – Т. 97, № 2. – С. 225-240.
5. *Луцицкий Е.В.* Метаболический синдром та цукровий діабет 2 типу у чоловіків: роль андрогенодефіцитного стану / Е.В. Луцицкий // Інноваційні технології в сучасній ендокринології : 52 щорічна наук.-практ. конф. з міжнародною участю : зб. лекцій. – Харків, 2008. – С. 67-74.
6. *Переверзев А.С.* Аденома предстательной железы / А.С. Переверзев, Н.Ф. Сергиенко. – К.: Ваклер. – С. 277.
7. *Роль тестостерона в регуляции экспрессии генов некоторых факторов пролиферации.* / А.В. Печерский, О.Б. Лоран, В.И. Печерский [и др.] // Цитология. – 2006. – № 48(10). – С. 856-861.
8. *Aaronson N.K.* Quality of life: what is it? How should it be measured? / N.K. Aaronson // Oncology. – 1998. – Vol. 2. – P. 69-74.
9. *Alteration in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys* / P.M. Martha, A. D. Rogol, J. D. Veldhuis [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 1989. – Vol. 69, № 3. – P. 569-570.
10. *Analysis of serum insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor-binding protein-3 in benign prostatic hyperplasia* / J.P. Yu, X.M. Wu, J.G. Chen [et al.] // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2003. – Vol. 9(5). – P. 341-343.
11. *Circulating insulin-like growth factor-I and benign prostatic hyperplasia – a prospective study* / P. Stattin, R. Kaaks, E. Riboli [et al.] // Scandinavian journal of urology and nephrology. – 2001. – Vol. 35(2). – P. 122-126.
12. *Cohen P.* Transforming growth factor-beta induces growth inhibition and IGF-binding protein-3 production in prostatic stromal cells: abnormalities in cells cultured from benign prostatic hyperplasia tissues / P. Cohen, S.E. Nunn, D.M. Peehl // The Journal of endocrinology. – 2000. – Vol. 164(2). – P. 215-223.
13. *Delsite R.* Characterization of nerve growth factor precursor protein expression by human prostate stromal cells: A role in selective neurotrophin stimulation of prostate epithelial cell growth / R. Delsite, D. Djakiew // Prostate. – 1999. – Vol. 41, № 1. – P. 39-48.
14. *Differential immunoreactivity of transforming growth factor-alpha in benign, dysplastic and*

- malignant prostatic tissues / C.N. Robertson, K.M. Robertson, A.G. Herberg [et al.] // Surgical oncology. – 1994. – Vol. 3. – P. 234-242.
15. *Differentiation* effect of keratinocyte growth factor (KGF) on aromatase activity in cultured canine prostatic epithelial cell / H. Canatan, F. Shidaifat, S.K. Kulp [et al.] // Endocrine research. – 1997. – Vol. 23, № 4. – P. 311-323.
 16. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? / V.C. Mishra, D.J. Allen, C. Nicolaou [et al.] // BJU. – 2007. – Vol. 100, № 2. – P. 327-331.
 17. *Donjacour* A.A. FGF-10 plays an essential role in the growth of the fetal prostate / A.A. Donjacour, A.A. Thomson, G.R. Cunha // Developmental biology. – 2003. – Vol. 261, № 1. – P. 39-54.
 18. *Expression* and effect of insulin-like growth factor I on rat fetal Leydig cell function and differentiation / V. Rouiller, L. Lecerf, C. Gautier [et al.] // Endocrinology. – 1998. – Vol. 139, № 6. – P. 2926-2934.
 19. *Garde* S.V. Immunoperoxidase localization of prostates inhibin peptide in human, monkey, dog, and rat prostates / S.V. Garde, A.R. Sheth // The Anatomical record. – 1989. – Vol. 223, № 2. – P. 181-184.
 20. *Groham* C.W. Distribution of nerve growth factor-like protein and nerve growth factor receptor in human prostatic hyperplasia and prostatic adenocarcinoma / C.W. Groham, J.H. Lynch, D. Djaldew // The Journal of urology. – 1992. – Vol. 147. – P. 1444-1447.
 21. *Growth* hormone directly affects the function of the different lobes of the rat prostate / E. Reiter, O. Kesha, B. Henrroy [et al.] // Endocrinology. – 1995. – Vol. 136, № 8. – P. 3338-3345.
 22. *Hormonal* modulation of invitro biosynthesis of inhibin like peptide by human prostate. / G.R. Vanage, M.A. Phadke A.H. Bandivdekar [et al.] // Andrologia. – 1990. – Vol. 22, № 1. – P. 7-11.
 23. *Insulin-like* growth factor (IGF)-I controls prostate fibromuscular development: IGF-I inhibition prevents both fibromuscular and glandular development in eugonadal mice / D.L. Kleinberg, W. Ruan, D. Yee [et al.] // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148(3). – P. 1080-1088.
 24. *Insulin-like* growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia / A.P. Chokkalingam, Y.T. Gao, J. Deng [et al.] // Prostate. – 2002. – Vol. 52(2). – P. 98-105.
 25. *Itoh* N. Developmental and hormonal regulation of transforming growth factor- β and epidermal growth factor receptor gene expression in isolated prostatic epithelial and stromal cells / N. Itoh, U. Patel, M.K. Skinner // Endocrinology. – 1998. – Vol. 139, № 3. – P. 1369-1377.
 26. *Kharbanda* K. Further studies on the synthesis and secretion of inhibin-like material by rat ventral prostate explants in vitro / K. Kharbanda, S. Duraiwami // Prostate. – 1990. – Vol. 16, № 2. – P. 163-172.
 27. *Localization* of epidermal growth factor receptors in human prostate by biochemical and immunocytochemical methods / S.Q. Maddy, G.D. Chisholm, R.A. Hawkins [et al.] // The Journal of endocrinology. – 1987. – Vol. 113. – P. 147-153.
 28. *Matsuda* T. Relation between benign prostatic hyperplasia and obesity and estrogen / T. Matsuda, H. Abe, K. Suda // Rinsho byori. – 2004. – Vol. 52, № 4. – P. 291-294.
 29. *Monti* S. Insulin-like growth factor-I and -II in human benign prostatic hyperplasia: relationship with binding proteins 2 and 3 and androgen / S. Monti, F. Di Silverio, S. Lanzara // Steroids. – 1998. – Vol. 63(5-6). – P. 362-366.
 30. *Nickerson* T. Castration-induced apoptosis in the rat ventral prostate is associated with increased expression of genes encoding insulin-like growth factor binding proteins 2, 3, 4 and 5 / T. Nickerson, M. Pollak, H. Huynh // Endocrinology. – 1998. – Vol. 139, № 2. – P. 807-810.
 31. *Opposing* actions of TGF- β 1 and FGF-2 on growth, differentiation and extracellular matrix accumulation in prostatic stromal cells / N.A. Cross, S.V. Reid, A.J. Harvey [et al.] // Growth Factors. – 2006. – Vol. 24(4). – P. 233-41.
 32. *Paracrine* regulation of testicular function: growth factors as paracrine regulation of testicular function / J.M. Saez, O. Avallet, M. Vigier [et al.] // 31 Int. Congr. Physiol. Sci, Helsinki. – Oulu, 1989. – P. 17-19.
 33. *Pollan* M.C. Growth factor expression in early stages of benign prostatic hyperplasia upon exposure to sustained delivery of androgens / M.C. Pollan, H.A. Benghuzzi, M. Tucci // Biomedical sciences instrumentation. – 2003. – Vol. 39. – P. 329-334.
 34. *Profiling* molecular targets of TGF- β 1 in prostate fibroblast – to myofibroblast transdifferentiation / G. Untergasser, R. Gander, C. Lilg [et al.] // Mechanisms of ageing and development. – 2005. – Vol. 126(1). – P. 59-69.
 35. *Regional* expression of transforming growth factor- α in rat ventral prostate during postnatal development, after androgen ablation, and after androgen replacement / S. Banerjee, P.P. Banerjee, R.B. Zirtkin [et al.] // Endocrinology. – 1998. – Vol. 155, № 6. – P. 3005-3013.
 36. *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.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2001. – Vol. 86(4). – P. 1700-1706.
 37. *Story* M.T. Positive and negative modulators of prostate cell proliferations / M.T. Story // Biomedicine & pharmacotherapy. – 1994. – Vol. 48, № 1. – P. 359-415.

38. *Transforming growth factor- β induces nuclear to cytoplasmic distribution of androgen receptor and inhibits androgen response in prostate smooth muscle cells* / M.L. Gerdes, T.D. Dang, M. Larsen [et al.] // *Endocrinology*. – 1998. – Vol. 139, № 8. – P. 5369-5377.
39. *Upregulation of estrogen and androgen receptors modulate expression of FGF-2 and FGF-7 in human, cultured, prostatic stromal cell exposed to high concentrations of estradiol* / P. Smith, N.P. Rhodes, Y. Ke [et al.] // *Prostate cancer and prostatic diseases*. – 2002. – Vol. 5, № 2. – P. 105-110.
40. *Zhang Hong*. Insulin-like growth factor 1 – mediated degradation of insulin receptor substrate I is inhibited by epidermal growth factor in prostate epithelial cells / Zhang Hong // *The Journal of biological chemistry*. – 2000. – Vol. 275, № 29. – P. 22558-22562.

РЕЗЮМЕ

Роль факторов роста в развитии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и их связь с метаболическим синдромом

М.Л. Кириллюк, Ф.И. Костев, А.В. Пидяев, С.С. Шаталюк

В обзоре представлены современные данные о физиологической роли факторов роста и их участии в формировании доброкачественной гиперплазии предстательной железы на фоне метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

SUMMARY

The role of growth factors in the development of benign prostatic hyperplasia and their relationship with metabolic syndrome

M. Kyryliuk, F. Kostev, A. Pidaev, S. Shataliuk

Literature review presents current data on the physiological role of growth factors and their involvement in the formation of benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, benign prostatic hyperplasia.

Дата надходження до редакції 12.06.2012 р.