

## Новые системные механизмы патогенеза симптомов нижних мочевых путей у мужчин (литературный обзор)

Тюзиков И.А.<sup>1</sup>, Мартов А.Г.<sup>2</sup>, Калинин С.Ю.<sup>3</sup>

## New system mechanisms of pathogenesis of low urinary tract symptoms at men (literary review)

Tyuzikov I.A., Martov A.G., Kalinchenko S.Yu.

<sup>1</sup> Медицинский центр диагностики и профилактики, г. Ярославль

<sup>2</sup> Российская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Москва

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, г. Москва

© Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Калинин С.Ю.

В литературном обзоре рассматриваются новейшие патогенетические теории взаимосвязи широко распространенной соматической патологии — метаболического синдрома — и андрогенного дефицита с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин. Метаболический синдром пока мало знаком практическим урологам. Однако они должны быть осведомлены о существенной роли указанных гормонально-метаболических факторов в патогенезе СНМП у мужчин, так как новое понимание методологии урологических заболеваний возможно сегодня только на стыке специальностей.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, андрогенный дефицит, гиперинсулинемия, дислипидемия, хроническое системное воспаление, симптомы нижних мочевых путей.

In the Modern Literary Review the newest pathogenic theories of interrelation between widespread somatic pathology — Metabolic Syndrome — and Androgen Deficiency and low urinary tract symptoms (LUTS) at men are considered. Metabolic Syndrome while is poorly familiar practical Urologists. However, they should be informed on an essential role of specified Hormonal and Metabolic factors in Pathogenesis of LUTS at men, as the new understanding of methodology of Urological diseases is possible today only on a joint of specialities.

**Key words:** metabolic syndrome, androgen deficiency, hyperinsulinaemia, dyslipidaemia, chronic system inflammation, low urinary tract symptoms.

УДК 616.62-07-092-055.1

### Введение

Заболевания мочеполовой системы занимали и продолжают занимать одну из ведущих позиций в структуре соматической патологии человека. Однако на фоне очевидного прогресса в представлениях об их этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения исчерпывающих ответов на многие указанные вопросы по-прежнему нет. Наиболее распространенная урологическая патология, имеющая большое медико-социальное значение, представлена заболеваниями предстательной железы, которые традиционно рассматриваются среди приоритетных причин симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин. Несмотря на длительную историю изуче-

ния их этиологии и патогенеза, имеющиеся традиционные концепции делают их своеобразным камнем преткновения современной урологии. Это, в свою очередь, порождает существенные трудности в выборе патогенетического метода обследования больных и особенно их консервативного лечения, результаты которых сегодня по-прежнему остаются неудовлетворительными. Это достаточно сильно снижает качество жизни современного мужчины.

Однако методологические трудности в решении профильных (урологических) задач управления заболеваниями предстательной железы сегодня сосуществуют с новыми данными о системно-метаболических факторах патогенеза заболеваний мочеполовой системы, которые уже нельзя игнорировать. В настоящее

время уже приходит иное понимание того, что они наряду с местными (органными) факторами вносят существенный вклад в механизмы СНМП, поэтому целесообразность рассмотрения СНМП как междисциплинарной и полиэтиологической проблемы сегодня имеет больше сторонников, чем противников.

### **Определение и эпидемиология метаболического синдрома**

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, привлекающей все большее число специалистов — эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Большинству урологов он, к сожалению, не знаком. Однако именно в концепции МС сегодня можно найти исчерпывающие ответы на многие вопросы, на которые классическая урология дает неоднозначные ответы.

Согласно современному определению Международной федерации диабета (2005), метаболический синдром — это сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушений системы гемостаза и хронического субклинического воспаления [18]. Эта классификация наиболее широко используется в России. Известный в прошлом как синдром X, смертельный квартет и синдром инсулинорезистентности (ИР), МС вообще рассматривается как совокупность находящихся во взаимосвязи сердечных факторов риска, состоящих из инсулинорезистентности, ожирения, атерогенной дислипидемии, эндотелиальной дисфункции и системного хронического воспаления [5, 24].

МС — весьма распространенное заболевание в современном обществе. Приблизительно 35—39% взрослого населения в США имеют МС, он встречается примерно одинаково часто у мужчин и женщин [17]. Это неудивительно, потому что процент людей с избыточной массой тела (МТ) и ожирением в США растет, особенно число больных с так называемой супер-тучностью (суперожирением) (индекс МТ не менее 50) [15, 57]. В настоящее время приблизительно 32% населения имеют ожирение, а наиболее высокие показатели отмечаются среди афроамериканцев и испанцев [17]. Частота сахарного диабета 2-го типа (СД-2) в популяции также увеличивается [16, 32, 40]. США не являются уникальной страной в этой тенденции,

поскольку ожирение и МС вообще стали распространенными во всем мире [32, 60].

### **Метаболический синдром как предиктор сердечно-сосудистого риска у мужчин**

Достоверно установлено, что МС сопровождается многочисленными сердечно-сосудистыми рисками. Диагноз «метаболический синдром» (или даже наличие одного-двух его компонентов) увеличивает риск и для сердечно-сосудистых заболеваний, и для СД-2 [19, 34].

Одно из недавних исследований демонстрирует, что люди с четырьмя или пятью компонентами МС по сравнению с теми, у кого нет ни одного, имеют увеличение риска коронарной недостаточности в 3,7 раза и внушительное увеличение в 24,5 раза риска развития СД-2 [34]. Риски смертности от всех причин (таких, как смерть от острой коронарной недостаточности или сердечно-сосудистого заболевания) у них также оказались повышенными [34].

Результаты последних исследований убедительно свидетельствуют о том, что снижение уровня тестостерона также является важным компонентом МС [18]. Доказано, что гипогонадизм взаимосвязан с висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью, СД-2 [18]. В исследовании MMAS (2006) в группе из 950 мужчин в течение 15 лет изучался риск развития метаболического синдрома и было достоверно показано, что при каждом снижении уровня общего тестостерона на одно стандартное отклонение у мужчин без ожирения риск развития синдрома X составлял 1,41; при каждом снижении уровня ГСПС на одно стандартное отклонение наблюдалось повышение относительного риска на 1,65 [18].

В целом у лиц с низким уровнем тестостерона и ГСПС риск развития метаболического синдрома увеличивается в 2—4 раза. Исследования, проведенные в Финляндии (2005) с участием 702 здоровых мужчин, наблюдаемых в течение 11 лет, показали, что спустя 11 лет у 147 мужчин с низким уровнем тестостерона развился МС, у 57 — сахарный диабет. На основании результатов исследования сделаны выводы, что низкий общий тестостерон является независимым предрасполагающим фактором к развитию МС и диабета, а гипоандрогения является ранним маркером нарушений метаболизма глюкозы и инсулина [41].

## Метаболический синдром и андрогенный дефицит у мужчин как патогенетические факторы СНМП: современные теории

В последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о ведущем влиянии гормонально-метаболических факторов на развитие и прогрессирование ряда заболеваний простаты, в частности ДГП [18, 31]. Так, независимым фактором риска развития ДГП сегодня считается гиперинсулинемия [31]. Уровень сывороточного С-реактивного белка как маркера метаболического синдрома может быть ассоциирован с интрапростатическим воспалением при ДГП, что также затрудняет лечение хронического простатита на фоне ДГП [51, 52].

Частота симптомов нижних мочевых путей вследствие ДГП у мужчин старше 50 лет превышает 50%, и этот показатель мало отличается в разных индустриализованных странах и увеличивается с возрастом [18, 31]. Частота возрастного андрогенного дефицита также увеличивается с возрастом, поэтому можно предполагать, что возрастная потеря уровня тестостерона влияет на функциональное состояние анатомических структур нижних мочевых путей, которые ответственны за происхождение СНМП [36, 37, 49, 51].

У 70% мужчин с ОЗМ на фоне ДГП имеется андрогенный дефицит, а уровень тестостерона является предиктором восстановления мочеиспускания при ОЗМ — у мужчин с низким уровнем тестостерона самопроизвольное восстановление самостоятельного мочеиспускания на фоне ОЗМ происходит реже, чем у нормогонадных больных [3]. Нераспознанный дефицит тестостерона может быть причиной неэффективности стандартной терапии ДГП и ГАМП альфа-адреноблокаторами и М-холинолитиками [1, 2]. В послеоперационном периоде после ТУР ДГП или аденомэктомии резидуальная дизурия может быть следствием нераспознанного ГАМП или андрогенного дефицита [27, 63]. Многочисленные исследования указывают на связь между эректильной дисфункцией и СНМП (ДГП), с одной стороны, и метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом, с другой стороны [26, 27, 63].

В работах А. Haider, S. Kalinchenko и соавт. и других было доказано прямое положительное влияние препаратов тестостерона на выраженность СНМП

(ГАМП) и ЭД в условиях метаболического синдрома [22, 26, 44].

Так, G. Koritsiadis и соавт. проанализировали результаты ТУР и надлобковой простатэктомии у 25 больных ДГП на фоне андрогенного дефицита и нарушений уродинамики. Они продемонстрировали значительные обратные корреляции между значениями тестостерона и детрузорным давлением в конце мочеотделения и на  $Q_{max}$ . Кроме того, они отметили, что функциональная активность детрузора мочевого пузыря напрямую зависит от уровня тестостерона в крови [28].

Надо отметить, что интерес к проблеме патогенетической коррекции андрогенного дефицита настолько возрос в последнее время, что андрогенотерапия впервые сегодня рассматривается в Европейских рекомендациях по лечению СНМП (ДГП) как испытываемый метод терапии, направленный на простату [14].

J. Hammarsten и соавт. установили, что мужчины с СД-2, леченой артериальной гипертонией (АГ) и дислипидемией имели более высокую медиану роста ДГП [23]. Авторы далее отметили, что ежегодная шкала роста ДГП была непосредственно связана с диастолическим давлением крови и ожирением и обратно пропорционально связана с уровнями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Мультивариационный анализ показал, что уровень инсулина сыворотки крови непосредственно коррелирует с общим объемом простаты [23].

С. Ozden и соавт. обследовали 78 мужчин с ДГП и СНМП и пришли к выводу, что присутствие против отсутствия МС было связано с достоверно более высоким общим объемом простаты (1,0 против 0,64 mL/y соответственно) и медиана ежегодного прироста переходной зоны (1,25 против 0,93 mL/y соответственно) [44]. Дополнительно у больных МС был отмечен достоверно более высокий уровень ПСА в сыворотке крови, который может быть индексом простатического объема и выраженности СНМП [10, 43].

Исследователи сообщают о противоречивых взаимосвязях между МС и СНМП. Используя данные из Boston Area Community Health Survey, V. Kupelian и соавт. продемонстрировали, что присутствие МС было достоверно связано с более высоким баллом по шкале American Urological Association (AUA)-Symptom Index Score (score  $\geq 2$ ; multivariate OR 1,68) [30]. При оценке возрастных критериев оказалось, что мужчины моложе 60 лет с МС более вероятно сообщали о периоди-

ческом неполном опорожнении мочевого пузыря и ноктурии [30].

О. Demir и соавт. в обобщенном моновариационном анализе показали, что МС и его компоненты (особенно артериальная гипертензия и леченая артериальная гипертензия (АГ), повышенный уровень сахара крови или леченый диабет, а также увеличение окружности талии) были ассоциированы с большей выраженностью СГМП, обусловленных ростом ДГП [13]. М.С. Michel и соавт. показали в ретроспективном мультивариационном анализе, что АГ была непосредственно напрямую связана с СГМП (ДГП) по шкале IPSS и обратно пропорциональна максимальной объемной скорости потока мочи  $Q_{\max}$  [40]. Точно так же диабет был связан с более высоким баллом по шкале IPSS и более низкой максимальной объемной скоростью потока мочи  $Q_{\max}$  [40].

В японском перекрестном исследовании с мультивариационным анализом показано, что мужчины, получающие терапию АГ или СД-2, более достоверно сообщают о СНМП [61]. Наоборот, С. Temml и соавт. не нашли никаких существенных связей между СНМП и МС [59].

Одним из объяснений патогенетического единства МС и СНМП может быть **гиперинсулинемия (автономная гиперактивность)** [36]. Гиперинсулинемия вызывает тотальное повышение симпатической активности через нарушение метаболизма глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах, что ведет к повышенной активности  $\alpha$ -адренорецепторов гладких мышц простатической капсулы и шейки мочевого пузыря [30, 44]. Эта концепция изучалась и на животных моделях, и у человека [38].

В лабораторной модели крысы повышенная автономная активность может стимулировать ДГП [37, 38]. К. McVary и соавт. обследовали мужчин с СНМП (ДГП) вследствие повышенной автономной активности после tilt-table testing (тест наклоняемого стола) [37]. Они продемонстрировали, что маркеры автономной гиперактивности (возвышение артериального давления, частота сердечных сокращений и повышение в сыворотке или моче уровня катехоламинов) были положительно связаны с субъективными маркерами СНМП (баллы по шкале AUA, качество жизни и суммарный индекс ДГП) [37].

Дополнительный мультивариационный анализ показал достоверную положительную корреляцию меж-

ду плазменным уровнем норэпинефрина после теста и объемом транзиторной зоны простаты [37]. К. McVary выдвинул гипотезу, что повышенная автономная активность может воздействовать на  $\alpha$ -адренорецепторы, что вызывает сокращения мышц во всех отделах мужского уrogenитального тракта, включая простату, шейку пузыря и уретру, таким образом, способствуя появлению СНМП [36, 37].

В основе другой теории индукции СНМП (ДГП) на фоне МС лежит уменьшение экспрессии NO-синтазы (NOS) и снижение синтеза NO в простате, что нарушает простатический кровоток (ишемическая цистопростатопатия) [37]. Сообщено о снижении NO-зависимой иннервации простаты на фоне более низких уровней NO и NOS-активности в транзиторной зоне простаты [37]. Это может приводить к усилению пролиферации гладких мышц, увеличению простаты и последующим СНМП [36, 37]. Кроме того, распределение eNOS и nNOS говорит, что NO является важнейшим регулятором региональной простатической гемодинамики [36, 37]. Вышеупомянутые результаты иллюстрируют потенциальную важность NO и NOS в СНМП (ДГП) и, таким образом, дальнейшая связь МС с этими состояниями через эндотелиальную дисфункцию может присутствовать в обоих случаях.

Нарушения функционирования NOS и вызванный этим дефицит оксида азота NO в сосудистой стенке могут играть важнейшую роль в другом возможном этиологическом механизме СНМП (ДГП) — развитии тазового атеросклероза, индуцированного МС [9]. Многочисленные исследования на животных показали связь атеросклероза и хронической ишемии мочевого пузыря и простаты [9, 37]. У кроликов с лабораторной моделью тазового атеросклероза развивался фиброз мочевого пузыря, гладкомышечная атрофия, уменьшалась эластичность детрузора, так же как хроническая простатическая ишемия приводила к стромальному и капсулярному фиброзу простаты, железистой кистозной атрофии, что вело к нарушению расслабления гладких мышц и увеличению массы простаты [8, 28]. Кроме того, в ишемизированных моделях простаты отмечалось уменьшение расслабления гладких мышц, регулируемых через NO-зависимый механизм подобно аналогичному механизму в кавернозных телах [7—9].

Система внутриклеточных ферментов — RHO-киназа (ROK) — может вносить дальнейший вклад в

развитие СНМП (ДГП) у мужчин с МС [48]. ROK — важная система клеточных ферментов, регулирующая тонические сокращения и обеспечивающая высокий уровень базального тонуса [48]. Она, возможно, может вносить вклад в сокращаемость простаты. ROK вызывает гладкомышечное сокращение не за счет изменения внутриклеточного уровня кальция, а через изменение чувствительности к кальцию элементов контрактного механизма клетки [58]. Воздействие ROK на деятельность гладких мышц, как полагают, оказывается через ингибирование фосфатазы легких миозиновых цепей phosphatase (MLCP), таким образом, приводя к их фосфорилированию и сокращению через взаимодействие актина и миозина [47, 53, 58]. NO противодействует этому, косвенно влияя на активную форму контрактных белков [53]. Напротив,  $\alpha$ -адренергическая деятельность стимулирует путь метаболизма ROK, обеспечивая связь между ROK и автономной гиперактивностью [37]. Как оказалось, интерлейкин-8 (ИЛ-8) тоже стимулирует быстрое увеличение клеток простаты при ДГП именно через ROK-путь [36]. Эндотелин-1 также стимулирует этот метаболический путь, и выработка эндотелина-1 может быть увеличена у пациентов с диабетом [37].

R. Takahashi и соавт. показали на культуре человеческих стромальных клеток простаты, что индуцированная эндотелином-1 мышечная контрактность увеличивалась при избыточной экспрессии  $\rho$ -A (ROK-активатор) и уменьшалась при блокаде ROK [58]. Далее эксперименты с человеческими тканями простаты и тканями простаты крыс показали, что ингибирование ROK происходит вследствие уменьшения NE-индуцированной контракции [58].

R.W. Rees и соавт. показали, что простатические мышечные клетки человека и крыс демонстрировали снижение пролиферации в присутствии Y-27632 (специфический ROK-ингибитор) [48]. Поэтому автономная гиперактивность, высокие уровни эндотелина-1 и ИЛ-8 в сочетании с низким уровнем NO, обнаруженными при МС, в результате могут увеличивать активность ROK-системы и впоследствии приводить к СНМП (ДГП) [48].

Метаболический синдром может индуцировать СНМП за счет факторов системного хронического воспаления, столь характерного для него [18, 50]. ИЛ-8 стимулирует простатический рост, предполагая, что хроническое воспаление может также играть роль в

СНМП (ДГП). Инфильтраты из макрофагов и Т-лимфоцитов обычно часто обнаруживаются в ткани простаты, удаленной в ходе открытой простатэктомии или ТУР [50—52]. Дополнительно уровень воспаления непосредственно коррелирует с объемом простаты и баллами по шкале IPSS [50]. Предполагается наличие нескольких классов провоспалительных цитокинов в регуляции ДГП, приводящих к развитию аутоиммунного воспаления в ней [50]. У пациентов с ДГП уровень ИЛ-8 в семенных пузырьках положительно коррелирует с СНМП через IPSS и PSA [46]. Цитокины ИЛ-6 и ИЛ-8, уровень которых повышен при МС, могут вносить вклад в воспаление в ДГП, так как оба секретируются стромальными клетками простаты под влиянием цитокиновых механизмов и оба способны вызвать быстрое увеличение ткани простаты [14].

Уровень половых гормонов также может вносить вклад во взаимосвязь СНМП (ДГП) и МС [18]. Мужчины с МС и СНМП (ДГП) могут иметь более низкий уровень андрогенов и повышенные уровни эстрогенов [18]. Анализируя 260 мужчин старше 60 лет в ходе исследования NHANES III, S. Rohmann и соавт. отметили, что высокий уровень эстрогенов, соотношение эстрадиола и тестостерона, так же как и низкий уровень андростендиола глюкоронида (метаболит 5- $\alpha$ -дигидротестостерона (ДГТ)) были связаны с большим риском СНМП [51].

G. Schatzl и соавт. проанализировали 312 мужчин (средний возраст 62,8 года) с СНМП вследствие нелеченной ДГП и нашли прямую корреляцию между повышенными уровнями эстрадиола и объемом простаты, определенным трансректальным УЗИ (ТРУЗИ) [54]. Мультивариационный анализ из Physician's Health Study также показал, что увеличенный уровень эстрадиола был достоверно связан с необходимостью хирургического лечения ДГП у мужчин с низким уровнем тестостерона и (или) 5- $\alpha$ -ДГТ [137]. Однако другие авторы не нашли доказательств таких категоричных связей [7]. Уродинамические параметры могут быть также объяснены этими гормональными нарушениями [27]. Показана существенная обратная корреляция между уровнем тестостерона и детрузорным давлением на выходе, а также детрузорным давлением и  $Q_{\max}$  [27]. A. Haider и соавт. изучали гипогонадных мужчин (средний возраст 59,5 года) и показали существенное уменьшение баллов по шкале IPSS и объема

остаточной мочи после 9 мес лечения тестостерона ундеcanoатом [22]. S. Kalinchenko и соавт. оценили 30 мужчин (средний возраст 51 год) с гипогонадизмом и впоследствии разделили их на две группы лечения (10 — с гелем тестостерона и 20 — с тестостерона ундеcanoатом). Через 26 нед терапии авторы отметили существенные улучшения баллов IPSS множества в обеих группах [26].

Недавние эксперименты показали интересные механизмы воздействия эстрогенов на процессы простатической гиперплазии. Классически известно, что эстроген пассивно пересекает клеточную мембрану, связывается с внутриклеточным рецептором (эстрогеновый рецептор  $\alpha$ -типа или  $\beta$ -типа) и после перемещения к ядру функционирует как регулятор транскрипции [23]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что высокие концентрации эстрогенов могут приводить к нарушению регуляции эстрогеновых рецепторов в клетках стромы простаты [45, 55]. В культуральных образцах ДГП эстрадиол через интраклеточные эстрогеновые рецепторы стимулирует быстрое увеличение стромы, но не эпителиального компонента простаты [55]. Дополнительно С.К. Но и соавт. показали, что активность ароматазы ограничивается стромой простаты и что это могло бы быть регулятором местного уровня эстрадиола и последующей пролиферации [24].

В модели собаки эстрогеновая активация может приводить к формированию свободных радикалов, заканчивающемуся повреждением простаты и повышенной чувствительностью к 5- $\alpha$ -ДГТ, который является триггером простатической гиперплазии [62].

I.I. Park и соавт. выдвинули гипотезу, что увеличение соотношения эстрадиола и тестостерона, которое обычно происходит со старением, может вызывать изменения активности конститутивной Erk1/2, заканчивающейся быстрой стромальной пролиферацией и, возможно, формированием ДГП [45].

## Заключение

Метаболический синдром представляет собой сложный комплекс, состоящий из многочисленных и находящихся во взаимосвязи патофизиологических факторов, включая ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, гипергликемию (инсулинорезистентность) и эндотелиальную дисфункцию. К сожалению, большинству урологов эта патология мало

знакома или вовсе не знакома. В силу недостаточной информированности урологов о патофизиологической роли компонентов МС и андрогенного дефицита в патогенезе заболеваний мочеполовой системы у мужчин в настоящее время практически не существует их патогенетической диагностики и лечения. Однако гормонально-метаболический дисбаланс оказывает существенное влияние на инициацию, клиническое течение и прогрессирование многих урологических заболеваний у мужчин. Кроме того, группа урологических пациентов с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом подвержена множеству системных заболеваний (прежде всего высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний), которые влияют на качество жизни мужчин и ее продолжительность. Поэтому важно, чтобы урологи были осведомлены о патогенетическом единстве метаболического синдрома, соматических и урологических заболеваний и рассматривали профильных пациентов с позиций междисциплинарного подхода. Это насущное требование времени.

## Литература

1. Корнеев И.А., Глазнева С.Ю. Уровень тестостерона и расстройства мочеиспускания у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Мужское здоровье: материалы IV Всерос. конгр. М., 2008. С. 49—50.
2. Назаров Т.Н. Диагностика и лечение возрастного андрогенного дефицита: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000. 37 с.
3. Чупрына П.С., Деревянченко В.И., Щелков С.В. Доброкачественная гиперплазия простаты, осложненная ОЗМ, и уровень тестостерона крови // Мужское здоровье: материалы IV Всерос. конгр. М., 2008. С. 66—67.
4. Шустер П.И. Возрастной андрогенный дефицит — один из ведущих этиологических факторов уролитиаза у мужчин // Мужское здоровье: материалы IV Всерос. конгр. М., 2008. С. 37—38.
5. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome // Eur. Heart J. 2005. № 7. Suppl D. P. 3—5.
6. Alexandraki K., Piperi C., Kalofoutis C. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. № 1084. P. 89—117.
7. Ansari M.A., Begum D., Islam F. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormonebinding globulin in prostatic hyperplasia // Ann. Saudi Med. 2008. № 28. P. 174—178.
8. Azadzoï K.M., Babayan R.K., Kozłowski R. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit // J. Urol. 2003. № 170 (2). (Pt. 1). P. 659—663.
9. Azadzoï K.M., Tarcan T., Siroky M.B., Krane R.J. Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbit // J. Urol. 1999. № 161. P. 1626—1635.

10. Niskanen L., Laaksonen D.E., Punnonen K. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome // *Diabetes Obes. Metab.* 2004. № 6. P. 208—215.
11. Collin S.M., Metcalfe C., Donovan J. Associations of lower urinary tract symptoms with prostate-specific antigen levels, and screendetected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study // *BJU Int.* 2008. № 102. P. 1400—1406.
12. Cornu J.N., Cussenot O., Haab F., Lukacs B. A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines // *Eur. Urol.* 2010. Sept. № 58(3). P. 450—456.
13. Demir O., Akgul K., Akar Z. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome // *Aging Male.* 2009. № 12. P. 29—34.
14. EAU BHP Guidelines / M. Oelke, A. Bachmann, A. Descalcaud et al. EAU. 2010 April. 38 p.
15. Fibbi B., Penna G., Morelli A. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia // *Int. J. Androl.* 2010. № 33. P. 475—488.
16. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Johnson C.L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999—2000 // *JAMA.* 2002. № 288. P. 1723—1727.
17. Geiss L.S., Pan L., Cadwell B. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997—2003 // *Am. J. Prev. Med.* 2006. № 30. P. 371—377.
18. Golden S.H., Robinson K.A., Saldanha I. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. № 94. P. 1853—1878.
19. Gorbachinsky I. Metabolic Syndrome and Urological Diseases // *Rev. Urol.* 2010. № 12 (4). P. 157—180.
20. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation.* 2005. № 112. P. 2735—2752.
21. Gupta A., Gupta S., Pavuk M., Roehrborn C.G. Anthropometric and metabolic factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a prospective cohort study of Air Force veterans // *Urology.* 2006. № 68. P. 1198—1205.
22. Haider A., Gooren L.J., Padungtod P., Saad F. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men // *Andrologia.* 2009. № 41. P. 7—13.
23. Hammarsten J., Högstedt B., Holthuis N. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998. № 1. P. 157—162.
24. Ho C.K., Nanda J., Chapman K.E., Habib F.K. Oestrogen and benign prostatic hyperplasia: effects on stromal cell proliferation and local formation from androgen // *J. Endocrinol.* 2008. № 197. P. 483—491.
25. Huang P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome // *Dis. Model Mech.* 2009. № 2. P. 231—237.
26. Kalinchenko S., Vishnevsky E.L., Koval A.N. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study // *Aging Male.* 2008. № 11. P. 57—61.
27. Karazindiyanoglu S., Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism // *Aging Male.* 2008. Sept. № 11 (3). P. 146—149.
28. Koritsiadis G., Stravodimos K., Mitropoulos D. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study // *BJU Int.* 2008. № 101. P. 1542—1546.
29. Kozlowski R., Kershen R.T., Siroky M.B. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits // *J. Urol.* 2001. № 165. P. 1019—1026.
30. Kupelian V., McVary K.T., Kaplan S.A. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey // *J. Urol.* 2009. № 182. P. 616—624. discussion 624—625.
31. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis // *Q. J. Med.* 1986. № 61. P. 1081—1090.
32. Lee M.J., Fried S.K. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. № 296. P. 1230—1238.
33. Leibson C.L., O'Brien P.C., Atkinson E. Relative contributions of incidence and survival to increasing prevalence of adult-onset diabetes mellitus: a population-based study // *Am. J. Epidemiol.* 1997. № 146. P. 12—22.
34. Low S., Chin M.C., Deurenberg-Yap M. Review on epidemic of obesity // *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2009. № 38. P. 57—59.
35. Malik S., Wong N.D., Franklin S.S. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults // *Circulation.* 2004. № 110. P. 1245—1250.
36. Martin-Cordero L., Garcia J.J., Giraldo E. Influence of exercise on the circulating levels and macrophage production of IL-1beta and IFNgamma affected by metabolic syndrome: an obese Zucker rat experimental animal model // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2009. № 107. P. 535—543.
37. McVary K., Bautista O.M., Kusek J. The association of lower urinary tract symptoms (LUTS) with sexual function in men participating in a clinical trial of medical therapy for benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2003. № 169 (Suppl). P. 322.
38. McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2005. № 174 (4 Pt 1). P. 1327—1433.
39. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology // *BJU Int.* 2006. № 97. Suppl. 2. P. 23—28.
40. Michel M.C., Heemann U., Schumacher H. Association of hypertension with symptoms of benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2004. № 172. P. 1390—1393.
41. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. Diabetes trends in the U.S.: 1990—1998 // *Diabetes Care.* 2000. № 23. P. 1278—1283.
42. Niskanen L., Laaksonen D.E., Punnonen K. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome // *Diabetes Obes. Metab.* 2004. № 6. P. 208—215.

43. *Oreste M., Giuseppe P.G., Gianna P.* Between-subject variations of transition zone epithelial volume and serum PSA levels in men with benign prostatic hyperplasia // *World J. Urol.* 2010. № 28. P. 379—383.
44. *Ozden C., Ozdal O.L., Urgancioglu G.* The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* 2007. № 51. P. 199—203. discussion 204—206.
45. *Park I.I., Zhang Q., Liu V.* 17Beta-estradiol at low concentrations acts through distinct pathways in normal versus BPH-derived prostate stromal cells // *Endocrinology.* 2009. № 150. P. 4594—4605.
46. *Penna G., Fibbi B., Amuchastegui S.* The vitamin D receptor agonist elocalcitol inhibits IL-8-dependent benign prostatic hyperplasia stromal cell proliferation and inflammatory response by targeting the RhoA/Rho kinase and NF-kappaB pathways // *Prostate.* 2009. № 69. P. 480—493.
47. *Peters S.L., Schmidt M., Michel M.C.* Rho kinase: a target for treating urinary bladder dysfunction? // *Trends Pharmacol Sci.* 2006. № 27. P. 492—497.
48. *Rees R.W., Foxwell N.A., Ralph D.J.* Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells // *J. Urol.* 2003. № 170 (6 Pt 1). P. 2517—2522.
49. *Rhoden E.L., Fornari A., Fuchs S.C., Ribeiro E.P.* Evaluation of the association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction, considering its multiple risk factors // *J. Sex Med.* 2008. № 5(11). P. 2662—2668.
50. *Robert G., Descazeaud A., Nicolaiew N.* Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis // *Prostate.* 2009. № 69. P. 1774—1780.
51. *Rohrmann S., De Marzo A.M., Smith E.* Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Prostate.* 2005. № 62. P. 27—33.
52. *Rohrmann S., Nelson W.G., Rifai N.* Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Urology.* 2007. № 69. P. 708—713.
53. *Sauzeau V., Le Jeune H., Cario-Toumaniantz C.* Cyclic GMP-dependent protein kinase signaling pathway inhibits RhoA-induced Ca<sup>2+</sup> sensitization of contraction in vascular smooth muscle // *J. Biol. Chem.* 2000. № 275. P. 21722—21729.
54. *Schatzl G., Brössner C., Schmid S.* Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology // *Urology.* 2000. № 55. P. 397—402.
55. *Smith P., Rhodes N.P., Ke Y., Foster C.S.* Upregulation of estrogen and androgen receptors modulate expression of FGF-2 and FGF-7 in human, cultured, prostatic stromal cells exposed to high concentrations of estradiol // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002. № 5. P. 105—110.
56. *Srikanthan P., Karlamangla A.S.* Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey // *J. Clin. Endocrin. Metab.* First published ahead of print July 21, 2011 as doi:10.1210/jc.2011-0435.
57. *Sturm R.* Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986—2000 // *Arch. Intern. Med.* 2003. № 163. P. 2146—2148.
58. *Takahashi R., Nishimura J., Seki N.* RhoA/Rho kinase-mediated Ca<sup>2+</sup> sensitization in the contraction of human prostate // *NeuroUrol Urodyn.* 2007. № 26. P. 547—551.
59. *Temml C., Obermayr R., Marszalek M.* Are lower urinary tract symptoms influenced by metabolic syndrome? // *Urology.* 2009. № 73. P. 544—548.
60. *Termizy H.M., Mafauzy M.* Metabolic syndrome and its characteristics among obese patients attending an obesity clinic // *Singapore Med. J.* 2009. № 50. P. 390—394.
61. *Tomita K., Mizoue T., Matsumoto T.* Lower urinary tract symptoms in relation to lifestyle and medical conditions in Japanese workers // *Int. J. Urol.* 2009. № 16. P. 493—498. discussion 498.
62. *Winter M.L., Liehr J.G.* Possible mechanism of induction of benign prostatic hyperplasia by estradiol and dihydrotestosterone in dogs // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1996. № 136. P. 211—219.
63. *Yassin A.A., El-Sakka A.I., Saad F., Gooren L.J.* Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone // *Andrologia.* 2008. № 40. P. 259—264.

Поступила в редакцию 15.12.2011 г.

Утверждена к печати 20.01.2012 г.

#### Сведения об авторах

**И.А. Тюзиков** — канд. мед. наук, профессор РАЕ, Медицинский центр диагностики и профилактики (г. Ярославль).

**А.Г. Мартов** — д-р мед. наук, профессор РМАПО (г. Москва).

**С.Ю. Калинин** — доктор медицинских наук, профессор РУДН им. Патриса Лумумбы, (г. Москва).

#### Для корреспонденции

**Тюзиков Игорь Адамович**, тел. 8-905-137-82-39; e-mail: phoenix-67@list.ru.