

НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Г.Левкович, А.Б.Салмина, Л.Д.Зыкова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.

Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П.Артюхов;

кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, зав. – д.м.н. Н.Н.Медведева;

кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и

токсикологической химии, зав. – д.м.н., проф. А.Б.Салмина;

кафедра патологической анатомии, зав. – д.м.н., проф. Л.Д.Зыкова.

Резюме. В статье содержатся имеющиеся данные в отечественной и зарубежной литературе о нейрогормональной регуляции деятельности предстательной железы в норме.

Ключевые слова: предстательная железа, гормонозависимый орган, андрогенные и эстрогенные рецепторы, гипоталамус, гипофиз, гонады, надпочечники, щитовидная железа.

Левкович Любовь Геннадьевна – к.м.н., доцент каф. гистологии и эмбриологии КрасГМУ; тел. 8(391)22201912.

Салмина Алла Борисовна – д.м.н., проф. рук. НИИ молекулярной медицины и патофизиологии; e-mail: alla salmina@mail.ru, тел. 8 (391)2234949.

Зыкова Лариса Дмитриевна – д.м.н., проф. каф. патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова КрасГМУ; тел. 8(391)2201425.

По значимости в жизни предстательную железу считают «вторым сердцем» мужчины, так как она оказывает воздействие на весь организм и принимает участие в регуляции половой функции мужчины [3,6,25].

Особенности строения предстательной железы позволяют рассматривать её, с одной стороны, как эндокринную железу, а, с другой стороны, как орган-мишень для гормонов желёз внутренней секреции.

Паренхима предстательной железы представлена эпителием желёз 3 видов клеток: главных (секреторных), нейроэндокринных и базальных [5,9,13,20].

Главные или секреторные клетки, формирующие секреторные отделы или ацинусы желёз, наиболее широко представлены в предстательной железе и составляют 75% из всех видов простатических клеток. Они представляют собой дифференцирующуюся популяцию и обладают ограниченной пролиферативной активностью. Секреторные клетки являются андрогензависимыми [15,20], так как функциональная активность этих клеток определяется концентрацией тестостерона в крови [19,30,31]. На ядерной мембране клеток локализованы андрогеновые рецепторы, которые являются ключевым посредником гормонального ответа. [5,21,24,28,29,34]. Андрогеновый рецептор представляет собой белок, кодируемый геном, локализованным на X-хромосоме. Он опосредует влияние андрогенов как на пролиферацию и дифференцировку секреторных клеток, так и на взаимодействие между клетками стромы и паренхимы. При соединении гормона с рецептором могут активироваться специфические гены, а также может усиливаться или подавляться транскрипция генов. Нарушение транскрипции андрогеновых рецепторов повышает риск возникновения гиперплазии и рака предстательной железы [5,14,15].

Нейроэндокринные клетки (НЭК) составляют 15% от всех клеток простатического эпителия. Они находятся между секреторными клетками ацинусов, в выводных протоках железы, а также среди клеток эпителия простатической части уретры. НЭК являются интраэпителиальными регуляторными клетками. Появление нейроэндокринных клеток запускает формирование предстательной железы как органа, успешное развитие которого окончательно определяется андрогенами. Оптимальный уровень этих клеток отмечается в возрасте от 25 до 54 лет. Выделяют 3 типа

нейроэндокринных клеток: основной, содержащий серотонин и тиреоидостимулирующий гормон; и два других, содержащих кальцитонин и соматостатин. Очевидно, что нейроэндокринные клетки предстательной железы продуцируют гормоны, обладающие рост стимулирующим действием (такие, например, как кальцитонин и паратиреоидный гормоноподобный пептид), и участвуют в регуляции нормального развития и дифференцировки простаты [18,20,25,27,32].

Базальные клетки, количество которых по отношению ко всем клеткам простатического эпителия составляет 10%. В них выявлен эпидермальный фактор роста [19]. Базальные клетки вклиниваются между основаниями секреторных эпителиоцитов. Они имеют положительную иммуногистохимическую реакцию с высокомолекулярными цитокератинами и антителами к рецепторам эстрогена и прогестерона. Эстрогены вызывают пролиферацию и гиперплазию базальных клеток и блокируют путь дифференцировки к секреторным клеткам. Отсюда, пролиферативная клеточная популяция в железах простаты является андрогеннезависимой и располагается среди базальных клеток. Другими словами, внутри этого пролиферативного клеточного пула имеется популяция стволовых или камбиальных клеток, из которых возникают базальные, секреторные и нейроэндокринные клетки [18,20,30]. Этот процесс регулируется стероидными гормонами. Есть данные, свидетельствующие о том, что среди базальных клеток имеется небольшое количество андрогенреактивных клеток-мишеней, которые с разной интенсивностью экспрессируют ядерный рецептор андрогенов. По-видимому, именно из них под действием андрогенов происходит дифференцировка в секреторные клетки.

Эстрогенные рецепторы имеют не только базальные клетки простатического эпителия паренхимы предстательной железы, но и клетки стромы простаты, с преимущественной локализацией в последней. Считается, что 20-30 % всех эстрогенов мужского организма имеют гонадное происхождение и именно они определяют процессы интеграции между

стромой и эпителием простаты [18]. Андрогены и эстрогены оказывают различное влияние на ткани предстательной железы. При введении андрогенов уменьшается объём соединительной ткани стромы, эпителиальная ткань паренхимы хорошо развита. Введение эстрогенов вызывает гиперплазию соединительной ткани стромы [3].

Развитие, дифференциация, пролиферация и поддержание жизнеспособности простатических клеток регулируются тонкими взаимодействиями стимулирующих и ингибирующих факторов роста. В нормальной предстательной железе процессы пролиферации и гибели клеток (апоптоз) находятся в динамическом равновесии, которое обеспечивается балансом влияния стимулирующих и ингибирующих факторов. Клеточный рост могут стимулировать: эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста альфа, фактор роста фибробластов. Их эффект уравнивается ингибирующим влиянием трансформирующего фактора роста бета. Это состояние поддерживается необходимым уровнем андрогенных стероидов [14,15,18].

Как гормонозависимый орган предстательная железа является основной мишенью андрогенов яичка. Одним из гормонов яичка является тестостерон (ТС) [1,7,8,10,13,17,19,35]. ТС регулирует секреторную функцию предстательной железы, а именно функциональную активность секреторных клеток желёз, которая определяется концентрацией гормона в крови. Тестостерон, поступая в железу, освобождается от связи с белком. Свободный тестостерон проникает в простатическую клетку путем диффузии, где подвергается метаболизму и инактивируется. Около 90% его под влиянием пролактина, вырабатываемого ацидофильными клетками передней доли гипофиза, необратимо превращается в главный андроген предстательной железы – дигидротестостерон (ДГТ) под воздействием НАДФ и 5- α -редуктазы, содержащихся в эндоплазматическом ретикулуме и на ядерной мембране секреторной клетки железы [8]. Пролактин не только усиливает влияние тестостерона на простату, но и участвует в регуляции

внутриклеточных процессов, связанных с действием андрогенов на клеточно-молекулярном уровне простаты. ДГТ превосходит тестостерон по активности и свойствам, регулирующим рост предстательной железы [16,40]. В норме регистрируется высокий уровень дигидротестостерона в железистом эпителии простаты, в то время как в строме уровень ДГТ значительно ниже. Под воздействием дигидротестостерона в клетках концевых отделов желез синтезируется секрет, который накапливается в виде гранул и выделяется по сигналу, передаваемому по нервным волокнам во время эякуляции [3,4,7,19,35,36].

Усиленная секреторная деятельность предстательной железы снижает функцию семенников, что приводит к половому расстройству, а также оказывает угнетающее влияние на умственную и физическую работоспособность [3]. Уменьшение секреции железой возбуждает деятельность яичек, что стимулирует образование секрета в простате. Удаление предстательной железы ослабляет в семенниках сперматогенез и продукцию тестостерона. Гибель одного из них ведёт за собой атрофию другого [20,27].

Таким образом, семенники и предстательная железа образуют саморегулирующуюся систему с прямой и обратной связями. Эта система обеспечивает автоматическое повышение продукции андрогенов яичками при интенсивной половой жизни и понижение продукции андрогенов – при половом воздержании [7,26].

В регуляции функции половых желёз у мужчин определяющее значение принадлежит гипоталамо-гипофизарной системе. Гипоталамус является центром гуморальной регуляции половых желёз, достигаемой трансгипофизарно и парагипофизарно. В нейросекреторных клетках медиобазальной части гипоталамуса вырабатывается нейрогормон люлиберин. Он поступает в кровь портальных сосудов и переносится в аденогипофиз, где стимулирует выделение двух гонадотропных гормонов:

лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ). Эти гормоны поступают в общий кровоток и регулируют функции половых желёз [1,8].

Если учесть, с одной стороны, тесную связь гипоталамуса и гипофиза с половыми железами, а с другой стороны, прямую зависимость предстательной железы от семенников, то гормональная регуляция деятельности предстательной железы может осуществляться не только половыми железами, но и непосредственно и гипофизом, и гипоталамусом. Гонадотропные гормоны гипофиза оказывают стимулирующее действие на предстательную железу и без наличия и посредничества семенников [39]. При введении этих гормонов наблюдаются гиперплазия и гипертрофия не только паренхимы предстательной железы, но и её стромы. Сведения о взаимосвязи между гипоталамусом и предстательной железой представлены в работах I.M.Davidson с соавт. (1960) и W.E.Ganong с соавт. (1955). Авторы наблюдали при перерезке у собак заднего пучка срединного возвышения гипоталамуса, наряду с атрофией яичек, уменьшение веса и изменение гистологического строения предстательной железы, которые были идентичны изменениям у гипофизэктомированных животных. Е.М.Bogdanove (1963) считает, что влияние повреждений гипоталамуса на предстательную железу опосредуется через семенники. Однако вопрос о том, как воздействуют гормоны этих органов на предстательную железу, непосредственно или вторично, остаётся открытым [3,20,27].

Таким образом, предстательная железа, являясь железой половой системы мужского организма, в своём развитии, дифференциации и функционировании тесно связана с состоянием гормонообразования в системе гипоталамус - гипофиз – половые железы. Не остаётся она индифферентной и к воздействию инкретов других эндокринных желёз, таких как надпочечники и щитовидная железа.

Исследования G.Lanza (1957) показали, что гонадотропные гормоны оказывают действие на предстательную железу путём стимуляции выделения андрогенов надпочечниками [3,33]. Проведены многочисленные исследования

по изучению роли коры надпочечников в развитии и функциональном состоянии предстательной железы. В отношении влияния гормонов коры надпочечников на рост простаты нет единства мнений. Одни авторы считают, что кортикоиды стимулируют рост предстательной железы, другие находят при этом её уменьшение. Необходимо подчеркнуть, что в своих исследованиях авторы использовали различные дозы кортикостероидных гормонов. Малые дозы гормонов вызывают уменьшение веса предстательной железы, а большие – её увеличение [3,37].

Гормоны щитовидной железы могут вызывать уменьшение размеров предстательной железы у мышей, а также тормозить действие тестостерона на предстательную железу [38]. Это действие гормонов щитовидной железы можно объяснить или изменением метаболизма андрогенов, или снижением её чувствительности к андрогенам при гипертиреозидных состояниях.

Гормональное влияние на формирование и жизнедеятельность предстательной железы – это только одно из звеньев в сложном комплексе её нейрогуморальной регуляции.

Предстательная железа имеет весьма богатый и сложный нервный аппарат. Обилие чувствительных нервных окончаний и узлов в железе приводит к тому, что, при сравнительно небольших патологических изменениях, в ней возникают нередко тяжелые местные и общие расстройства. Простата весьма чувствительна к раздражениям и реагирует на различные нервные воздействия в связи с половой деятельностью. Давно известно, что в предстательной железе находятся периферические центры эрекции, которая может возникать при надавливании на железу. Удаление железы отрицательно сказывается на половой деятельности организма, ослабляя половое влечение и эрекцию [17].

Деятельность простаты подобно многим железам зависит от состояния вегетативной нервной системы. Раздражение симпатических нервных волокон вызывает активизацию функции предстательной железы, а раздражение парасимпатических нервных волокон приводит, напротив, к её снижению.

Удаление чувствительных спинномозговых узлов поясничной области приводит к диафференциации предстательной железы, в результате чего происходят не только функциональные, но и структурные изменения в органе. После удаления пограничных симпатических стволов в пояснично-крестцовом отделе наблюдалось уменьшение веса простаты у подопытных животных по сравнению с контрольной группой. Установленное уменьшение веса предстательной железы являлось результатом не оперативного вмешательства, а нарушения целостности афферентных путей [3].

Всё вышесказанное служит доказательством регулирующей роли нервной системы в деятельности предстательной железы, что связано с импульсами, идущими из гипоталамуса, реализующимися через сложные эндокринные влияния. [3,26].

Предстательная железа является индикатором возрастных изменений в системе гипоталамус – гипофиз – гонады, обусловленных сдвигами в гормональном и общем обмене веществ. При этом наблюдается инволюция простаты, связанная с наступлением климактерического периода в жизни мужчин. Климактерический период является закономерным и необходимым этапом онтогенеза в мужском организме [1,11,12,23]. По мнению В.Г. Баранова с соавт. (1967), мужской климакс рассматривается как «возрастная физиологическая инволюционная перестройка, происходящая в организме человека и специально в высших отделах центральной нервной системы, при которой неизбежно наступает понижение гормонообразовательной и выпадение репродуктивной функции яичек» [2].

Физиологический климакс – это когда старение протекает по нормальному руслу и наблюдаемые при этом функциональные сдвиги не выходят за рамки физиологических, то есть отсутствие клинических проявлений [3].

В ходе физиологического климакса инволюция простаты – это одно из проявлений компенсаторно-приспособительной реакции организма на перестройку нейроэндокринных взаимоотношений.

Подтверждением высказыванию В.Г. Баранова может быть мнение Л.И. Дунаевского (1959) о том, что нормальный климактерический период у мужчин характеризуется угасанием функции яичек с последующей атрофией предстательной железы [9].

Несмотря на общепринятое мнение о падении уровня андрогенов у пожилых мужчин, это заключение должно быть принято с известными оговорками. Имеются литературные данные о том, что далеко нередкими являются наблюдения нормального уровня тестостерона в плазме крови у мужчин 70-80 лет [35]. Критический возраст, когда снижение концентрации тестостерона становится выраженным, может быть отодвинут за 75 лет. Констатируемое рядом авторов падение уровня андрогена, начиная с 50 лет, имеет недостаточно выраженный характер и компенсируется повышенной продукцией уменьшенного количества клеток Лейдига [34].

Возрастные изменения организма, вызывая соответствующие изменения в центрах гипоталамуса, влекут за собой функциональную перестройку гипофиза [22]. При инволюции предстательной железы усиливается секреция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов гипофиза и андрогенов семенников. Всё это представляется возможным трактовать как компенсаторную реакцию гипофиза, характеризующуюся количественными сдвигами продукции гонадотропных гормонов, направленными на поддержание оптимального для данного возраста функционального состояния половых желёз. Доказано, что чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к повышенной продукции тестостерона с возрастом снижается и это отражается на функциях предстательной железы [1,11,12,35]. Одной из причин снижения эффективности тестостерона в старости может быть увеличение связывания его с глобулином и, соответственно, уменьшение уровня свободного андрогена [7,12], а также отмечается снижение содержания андрогеновых рецепторов секреторного эпителия простаты. В результате снижается поглощение предстательной железой тестостерона и её функциональная активность [20].

Таким образом, на основании данных литературы, предстательная железа участвует в сложной цепи прямой и обратной связей нейрогормональной регуляции половой деятельности, что, несомненно, играет важную роль в жизни мужчины. Взаимосвязь предстательной железы с органами гипоталамо–гипофизарно-гонадной системы позволяет разрабатывать различные подходы к терапевтической коррекции в случаях ранней диагностики заболеваний предстательной железы.

NEUROHUMORAL REGULATION OF PROSTATE GLAND ACTIVITY

L.G. Levkovich, A.B. Salmina, L.D. Zikova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. Voino-Yasenetsky

Abstract. The paper presents data from Russian and international literature on neurohumoral regulation of prostate in healthy people.

Key words: prostate, hormone dependent organ, androgen and estrogen receptors, hypothalamus, pituitary, gonads, adrenal, thyroid.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Пронин В.С. и др. Коррекция возрастного андрогенного дефицита и её влияние на функциональное состояние мужского организма // Андрология и генитальная хирургия. – 2006. – №2. – С.6-13.
2. Баранов В.Г., Савченко О.Н., Степанов Г.О. Физиология и патология климактерического периода. – Л., 1967. – 347с.
3. Вартапетов Б.А., Демченко А.Н. Предстательная железа и возрастные нарушения половой деятельности. – Киев: Здоровье, 1975. – 214с.
4. Гомула А., Калинченко С.Ю. Влияние половых гормонов на состояние предстательной железы // Андрология и генитальная хирургия. – 2003. – №2. – С.64-66.
5. Гундорова Л.В. Соотношение между экспрессией рецепторов к андрогенам и степенью дифференцировки при раке предстательной железы человека // Архив патологии. – 2002. – № 4. – С.41-44.

6. Джавад-Заде М.Д. Простатит // Здоровье. – 1989. – №2. – С.14.
7. Доброкачественная гиперплазия простаты и половая функция / Под ред. О.К.Аромире, С.И.Терещук, Э.К.Арнольди и др. – Ростов –на-Дону: Феникс, 2001. – 352с.
8. Држевецкая И.А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Высшая школа, 1994. – 256с.
9. Дунаевский Л.И. Гипертрофия предстательной железы. – М.: Медицина, 1959. – 216с.
10. Имшинецкая Л.П. Сравнительная оценка эндокринной функции яичек, гонадотропной и лактотропной активности аденогипофиза при различных формах интрарецептивной половой дисфункции // Урология и нефрология. – 1983. – № 2. – С.43-45.
11. Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. и др. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: вопросы терминологии и современные подходы к выбору метода заместительной гормональной терапии // Урология. – 2006. – №6. – С.28-34.
12. Корнеев И.А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. – 2007. – №2. – С.6-9.
13. Корик Г.Г. Хронический простатит. – М.: Медицина, 1975. – 166с.
14. Мазо Е.Б., Григорьев М.Э., Конорев В.А. и др. Дефицит андрогенов у мужчин и его коррекция в аспекте патогенеза рака предстательной железы // Урология. – 2008. – №3. – С.57-62.
15. Медведев В.Л., Мационис А.Э., Медведева Л.А. Клиническое значение гистологических типов рака предстательной железы // Урология. – 2003. – №6. – С.10-14.
16. Мейнуоринг У. Механизмы действия андрогенов. – М., 1979. – 265с.
17. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. – М.: Медицина, 2004. – 287с.

18. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М.: Медицина, 2006. – С.286-292.
19. Портной А.С., Гродзовская Ф.Л. Рак и аденома предстательной железы. - М.: Медицина, 1984. –271с.
20. Рак предстательной железы / Под ред. Н.Е.Кушлинского. – М.: РАМН, 2002. - 432с.
21. Розен В.Б. Основы эндокринологии. – М.: Высш.шк., 1984. – 336с.
22. Руководство по эндокринологии / Под ред. Б.В.Алёшина – М.: Медицина, 1973. – 512с.
23. Салов П.П., Салова И.В. «Гормональный фейерверк» и «мужской климакс» // Андрология и генитальная хирургия. – 2008. – №2. – С.98-99.
24. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Пер. с англ. – М., 1989. – 653с.
25. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Хламидийный простатит. – СПб: Питер, 2001. – 126с.
26. Щетинин В.В., Колпинский Г.И., Зотов Е.А. Диагностика хронического простатита. – М.: Медицина, 2000. – 144с.
27. Эскин И.А. Основы физиологии эндокринных желёз. – М., 1968. – С.103-131.
28. Юнда И.Ф., Имшинецкая Л.П., Добровольская Л.И. и др. Хронический мочеполовой трихомониаз и нарушение половой функции у мужчин // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. – № 1. – С.71-74.
29. Юнда И.Ф. Болезни мужских половых органов. – Киев: Здоровья, 1989. – 270с.
30. Юшков П.В. Болезни мужской половой системы / В кн.: М.А.Пальцева, В.С.Паукова, Э.Г.Улумбекова. Патология: Руководство. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2002. – С.535-539.
31. Юшков П.В., Грачёва И.А., Марова Е.И. Функциональная морфология и прогноз гормонально-активных аденом гипофиза // Архив патологии. – 2001. – № 5. – С.50-52.

32. Abrachamsson P.A., Liliya H. Partial characterization of a thyroid stimulating hormonelike peptide neuroendocrine cell of the human prostate gland // Prostate. – 1989. – Vol.14. – P.71-81.
33. Bartsch W., Klein H., Schiemann U. et al. Enzymes of androgen formation and degradation in the human prostate // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1990. – Vol.595. – P.53-66.
34. Bruchovsky N. Androgenes and antiandrogens // Cancer medicine / Eds. J.F. Holland et al. 4th ed. Baltimore, 1997. – P.1133-1148.
35. Coffey D.S. The molecular biology of the prostate // Prostate diseases / Eds H.Lepor, R.K.Lawson. – Philadelphia: W.B.Saunders Co, 1993. – P.28-56.
36. Farnsworth W.E. Role of estrogen and SHBG in prostate physiology // Prostate. – 1996. – Vol.28. – P.17-23.
37. Jiuliani Z. Folia endocrinol. – 1957. – Vol.10. – P.89.
38. Kar A.B. et al. Proc. Nat. Inst. Sci. India. – 1958. – Vol.6. – P.296.
39. Griffiths K., Knoury S. Endocrinology of primer on BPH. Rahway. – 1992. – P.34.
40. Wilson J.D. Role of dihydrotestosterone in androgen action // Prostate. – 1996. – Suppl. 6. – P.88-92.