

Роль хронического простатита в патогенезе рака предстательной железы

А.С. Переверзев

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Контакты: Алексей Сергеевич Переверзев tala70@inbox.ru

Представлен обзор современных взглядов на роль предшествующего воспаления в простате в развитии рака предстательной железы. Последовательные изменения клеточных структур характеризуются пролиферативной воспалительной атрофией и простатической интраэпителиальной неоплазией.

Ключевые слова: простатит, воспаление, рак предстательной железы

The role of chronic prostatitis in the pathogenesis of prostate cancer

A.S. Pereverzev

Kharkiv medical academy of postgraduate education

The review of current insights into the role of the previous inflammation in the prostate gland and the development of prostate cancer are presented. The consecutive changes of cellular structures are characterized by proliferative inflammatory atrophy and prostatic intraepithelial neoplasia.

Key words: prostatitis, inflammation, prostate cancer

Распространенность рака предстательной железы (РПЖ), равно как и хронического простатита, невольно наводит на мысль о причинной ассоциации между этими недугами у мужчин. В серии аутопсий РПЖ гистологически обнаруживается у 29% мужчин в возрасте 30–40 лет и у 64% в возрасте 60–70 лет. Простатит диагностируется не менее редко: распространенность симптомов, свидетельствующих о хроническом простатите, в различных исследованиях варьирует от 5 до 11%.

В ряде исследований последних лет в поисках причин непрерывно возрастающей частоты выявления РПЖ внимание обращено на очевидную взаимосвязь этой онкоурологической патологии с предшествующим воспалением в предстательной железе (ПЖ). Данное представление входит в противоречие с активно поддерживаемым патоморфологами стереотипным мнением о том, что воспаление не оказывает влияния на возникновение опухолей у человека. Подобный взгляд ошибочен и опровергается современными данными. По аналогии можно привести клинические примеры гастроэнтерологических патологий: около 20% опухолей желудка, печени и толстой кишки возникают вследствие хронических воспалительных реакций [1]. В последние годы именно в связи с этим обстоятельством хронический простатит как потенциальный канцероген выделяется среди факторов риска.

Исследования патогенеза РПЖ до настоящего времени концентрировались преимущественно на генетических особенностях и факторах окружающей

среды. Каузальная связь хронического простатита и развития РПЖ подтверждается рядом публикаций [2–5]. Так, в исследовании «остеопоротических» переломов у мужчин [6] перекрестный анализ проспективного исследования когорты 5821 мужчин в возрасте ≥ 65 лет выявил связь между перенесенным простатитом, о котором сообщали сами больные, и развитием РПЖ, при этом коэффициент разногласий составил 5,4.

Еще в 1 исследовании типа «случай–контроль», предусматривающем изучение связи РПЖ и простатита, выявлен высокий показатель относительного риска среди мужчин, перенесших воспаление в ПЖ, при этом соотношение разногласий составило 1,8 [7].

Собственная многолетняя клиническая практика изобилует многочисленными наблюдениями, в которых больные РПЖ отмечали в анамнезе перенесенный хронический бактериальный простатит. Однако достоверных подтверждений нет, причинная связь остается невыясненной, поскольку не могут быть исключены фактор погрешности в сведениях самого больного, а также ошибки предыдущих заключений. Вместе с тем существуют и убедительные данные, подтверждающие взаимосвязь этих частых патологических процессов у мужчин. Так, в одном из исследований, включавшем 177 пациентов, предварительная игольчатая биопсия ПЖ показала в 144 случаях наличие хронического воспаления, среди которых в последующем наблюдении сроком до 5 лет у 20 (13,9%) пациентов обнаружен РПЖ. Среди осталь-

ных 33 больных злокачественная опухоль ПЖ выявлена лишь у 6 % [8]. Разумеется, что к этому исследованию можно подойти критически, поскольку все 177 пациентов могли бы наблюдаться и дольше, а значит и число заболевших РПЖ оказалось бы в действительности значительным.

Российскими специалистами ведутся углубленные исследования о роли микоплазменной инфекции в патогенезе РПЖ. Так, основываясь на результатах биопсийного материала у 250 мужчин с подозрением на РПЖ, выявили *Mycoplasma hominis* преимущественно у больных с высокой степенью простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) и явным РПЖ [3]. Доказательный материал о связи между хроническим простатитом и РПЖ представлен и проф. А.З. Винаровым на XXV конгрессе Европейской ассоциации урологов в Барселоне [9]. Отчетливое влияние простатита на клеточную деструкцию подтверждается результатами морфологических исследований [10].

Еще одним и достаточно веским аргументом в пользу причинной связи хронического простатита и РПЖ является морфологическое обнаружение очагов пролиферации в удаленных препаратах злокачественной опухоли ПЖ. Хроническое воспаление ПЖ находится в тесной связи с различными механизмами развития РПЖ. Воспалительные медиаторные молекулы имеют особое значение для ряда идентифицированных генов, гормонов и инфекций, передающихся половым путем.

Особый интерес для патологов представляет гистологическая картина пролиферативной воспалительной атрофии (ПВА), находящейся в тесной связи с хроническим воспалением.

ПВА возникает вследствие пролиферации железистого эпителия с одновременной атрофией желез и, по-видимому, формируется в результате регенеративной пролиферации простатического эпителия как реакция на хроническое, воспалительно-обусловленное повреждение. Принципиально воспалительная реакция независимо от ее причины может оказывать влияние на провоспалительные цитокины, факторы роста или реактивные виды кислорода, которые ведут к повреждению аутогенных клеток и ДНК. Репаративные процессы вступают в силу и повышают как клеточную репликацию и клеточный обмен, так и ангиогенез. В подобных быстро пролиферирующих тканях могут происходить отчетливые мутации, делеции или амплификации отдельных генов или даже хромосомные aberrации, создавая благоприятные условия для клеточной дегенерации (особенно внутри базально локализирующихся стволовых клеток эпителия ПЖ). Такой процесс характерен для хронического воспаления, поскольку поражаемая ткань при непрерывном воздействии отчетливо повышает концентрацию стрессовых факторов [11].

Хроническое воспаление создает отчетливые предпосылки для канцерогенеза, поскольку ПВА, по мнению морфологов, является предшественницей ПИН, которая в последующем трансформируется в РПЖ [12, 13].

Представления о последовательности изменений клеточных структур ПЖ под влиянием воспаления дают G.S. Palapattu et al. [14]. Гипотеза заключается в том, что хроническое повреждение нормальных эпителиальных клеток ПЖ в результате инфекций, ишемии или воздействия токсинов (эндогенных или экзогенных) может вести к притоку воспалительных клеток (лимфоцитов и макрофагов), повышенной экспрессии ферментов детоксикации канцерогенов, таких как *GSTP1*, в люминальных клетках и индуцировать гистологические изменения, которые напоминают атрофию (т. е. усохшие на вид клетки с компактными ядрами). Как правило, базальные эпителиальные клетки экспрессируют *GSTP1*, в то время как люминальные клетки этим свойством не обладают. Воспалительные клетки могут производить активные формы кислорода и азота (ROS и RNOS, соответственно), что может вызвать дальнейшее повреждение эпителиальных клеток. Селективная ПВА сдерживает *GSTP1*-гиперметилирование, что приводит к снижению экспрессии *GSTP1* и может трансформироваться в ПИН. ПВА возникает неразрывно с РПЖ, что свидетельствует о возможной прямой связи между этими двумя явлениями (рис. 1).

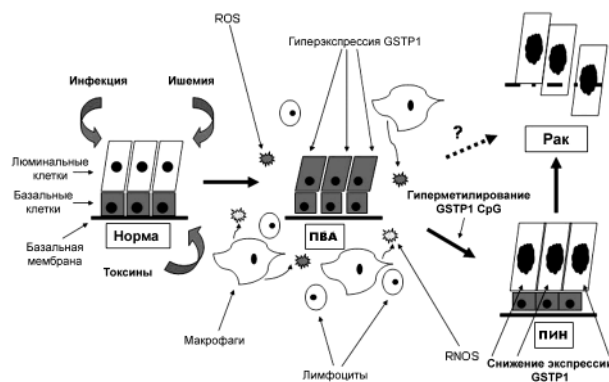


Рис. 1. Этапность клеточной и молекулярной трансформации на пути от воспалительного процесса в ПЖ к раку этого органа

В поступательной теории патогенеза РПЖ, основоположниками которой стала группа ученых во главе с А.М. De Marzo [1, 15], следует изначально различать фазу нечувствительности к андрогенам и переход в фазу андрогенчувствительности. В первой, нечувствительной фазе происходят мутации из-за воздействия кислых радикалов и канцерогенов, ответственных как раз за возникновение ПВА. В гистологических препаратах удаленной по пово-

ду рака ПЖ часто выявляются мультифокальные зоны эпителиальной атрофии, причиной которой как раз служит хроническое воспаление. Дополнительное эпигенетическое инактивирование экспрессии определенных генов («молчаливых генов», в частности опухоль-супрессорных) поступательно ведет к ПИН. Последняя, как считает большинство морфологов, является предшественницей ракового процесса и означает этап перехода тканевых элементов ПЖ к андрогенчувствительному состоянию. D. Wittschieber et al. [12] приводят гипотетическую последовательность воспалительно-обусловленного патогенеза РПЖ (рис. 2).

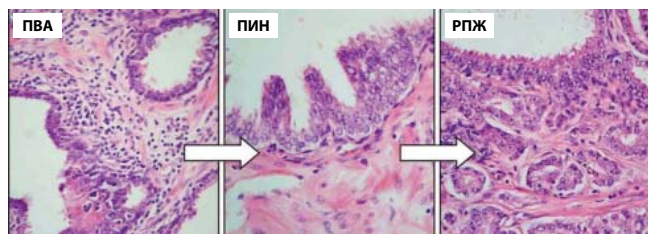


Рис. 2. Гипотеза воспалительно-обусловленного патогенеза РПЖ (D. Wittschieber et al., 2010)

Очевидное влияние воспалительной реакции поддерживает гипотезу, согласно которой сексуально обусловленные заболевания и нарушения типа простатита причинно связаны с повышенным риском возникновения РПЖ. Большинство работ подтверждают, что урогенитальные заболевания мужчин в анамнезе РПЖ повышают частоту его развития в 1,5 раза, а простатит — в 1,6 раза [7, 16].

Механизм влияния воспалительного процесса на клетки ПЖ достаточно однотипен и происходит в следующей последовательности. Во время процесса воспаления из распадающихся микроорганизмов образуются специфические клетки, а именно макрофаги и нейтрофильные гранулоциты, реактивные кислородные субстанции и азотистые радикалы. Свободные радикалы, являясь токсичными, вследствие высокой активности оказывают повреждающее воздействие на протеины и ткани ПЖ с постепенным повреждающим влиянием на структуру ДНК. Другая особенность этих реакций оксидативного стресса — продукция арахидоновой кислоты из липидных мембран, процесс, который также сопровождается образованием реактивных кислородных радикалов, вызывая оксидативное повреждение сосудистых формирований [17].

Другой причиной хронического воспаления ПЖ может быть рефлюкс мочи из уретры в простатические ходы, имеющие горизонтальное направление (рис. 3). Причиной уретральных рефлюксов могут быть обструкции или опять же хроническая инфекция в задней уретре, недостаточность клапанного ап-

парата простатических и семявыносящих протоков. В этих случаях повреждающие свойства продуктов кристаллизации мочевой кислоты несомненны.



Рис. 3. Схематическое изображение зональной анатомии ПЖ (поперечный срез на уровне семенного бугорка): PZ — периферическая зона (красная), TZ — переходная зона (желтая), периуретральная зона (голубая). Внутрипростатические ходы периферической зоны имеют горизонтальное направление, что способствует попаданию содержимого уретры в ПЖ (в том числе инфекции)

Негативное действие оказывает экспозиция эстрогенов, способных изменять архитектуру ПЖ и вести к иммунологическим реакциям. Равным образом при воспалительном процессе андрогены, и в первую очередь тестостерон, играют важную роль, поскольку доставка этих гормонов ведет к повышенной миграции Т-лимфоцитов в ПЖ и другие периферические органы, обуславливая усиление апоптоза. Для дигидротестостерона и эстрадиола описана также индукция провоспалительных цитокинов и хемокинов внутри ПЖ, которые в совокупности усиливают простатспецифический воспалительный ответ [18].

Данные экспериментальных исследований подтверждают, что белок PhIP, как составная часть красного мяса, может вызвать повреждение ДНК и мутацию ряда генов, оказывая влияние на усиление воспаления [1].

Изменения типа ПВА определяют вид предшествующей стадии в градации ПИН. Последняя, как известно, прямая предшественница РПЖ. В одном из исследований были проанализированы 5510 образцов удаленных ПЖ и показано, что ПВА-изменения наиболее часто локализуются в периферической зоне либо в непосредственной близости к региону РПЖ [19].

Еще одним подтверждением роли простатита в возникновении РПЖ служит наличие воспалительных медиаторов в ПЖ. В действительности у больных с диагностированным РПЖ, наряду с повышенной инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами, обнаруживаются как протеины, так и воспалительные цитокины [13].

В возникновении РПЖ особое значение придается участию многочисленных интерлейкинов (ИЛ),

среди которых наиболее важные провоспалительные ИЛ-1 α , ИЛ-1 β . Последние, связываясь с ИЛ-1-рецепторами оказывают воздействие на ангиогенез и метастазирование РПЖ. Подобным действием обладают и проканцерогенные ИЛ-6 и ИЛ-8, которые продуцируются в отдельных клеточных линиях раковыми простатическими клетками. Исходя из того, что начало канцерогенеза обусловлено воспалительно-индуцированным процессом, опухолевые клетки подвергаются дальнейшему стимулированию к непрерывной пролиферации [20].

Характеристика ИЛ и их роль в генезе РПЖ представлена в таблице.

Доказанные или предполагаемые эффекты различных ИЛ в патогенезе РПЖ

ИЛ	Эффект в тканях
ИЛ-1 α , ИЛ-1 β	Способствует ангиогенезу и метастазированию
ИЛ-6	Влияет на апоптоз. Поддерживает ангиогенез. Повышает клеточную пролиферацию
ИЛ-8	Хемотаксис нейтрофильных гранулоцитов. Способствует росту опухолевых клеток, а также метастазированию
ИЛ-10	Уменьшает выработку цитокинов из Th-1-вспомогательных клеток. Снижает ангиогенез
ИЛ-15	Способствует пролиферации стромальных и эпителиальных клеток
ИЛ-17	Активирует макрофаги для высвобождения ИЛ-1 β и TNF- α . Индукция ИЛ-6 и ИЛ-8. Активирование стромальных клеток для освобождения фибробластов, хемокинов и факторов роста. Активирование фибробластов для освобождения VEGF, MIP-2, простагландин и оксида азота

Примечание. VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, MIP-2 – макрофагальный воспалительный протеин 2, TNF- α – фактор опухолевого некроза.

В гистологических препаратах удаленной ПЖ с раковыми изменениями часто находят мультифокальные зоны эпителиальной атрофии. Множество этих зон содержат типичные для хронического воспаления инфильтраты с CD3-положительными Т-лимфоцитами и различным числом макрофагов в эпителии и строме ПЖ. Следующим феноменом являются признаки повышенного пролиферативного индекса в секреторном эпителии с отчетливым редуцированием экспрессии гена *P27* [8].

Известно, что к частым соматическим изменениям при РПЖ относятся так называемые эпигенетические, т. е. совершившиеся процессы генной экспрессии без изменений ДНК-секвентов. Эпигенетические изменения охватывают, в частности, геномзависимое гиперметилирование, промотерметиление CpG-островков,

«потерю отпечатков» и гистонацетилирование. Частой соматической альтерацией в канцерогенезе РПЖ является гиперметилирование CpG-островков в промоторной области гена *GSNPI* глутатион-S-трансферазы, составляющего около 90% семейства РПЖ [21]. Класс GST π функционирует как детоксикационный фермент, а *GSNPI*, очевидно, первично защищает клетки ПЖ от геномных повреждений при канцерогенезе или реактивные химические связи как кислородных, так и азотистых радикалов. Потеря функции детоксикации *GSTP1* при переходе от ПВА к ПИН приводит к повышенной восприимчивости клеток ПЖ и геномному повреждению.

Гиперметилирование *GSTP1* рассматривается как предшествующее РПЖ изменение пролиферативной воспалительной атрофии (6,3%) и ПИН (68,8%) [22]. До сих пор отдельные исследования подтверждают гипотезу, согласно которой гиперметилирование островков CpG является «ранним событием» в канцерогенезе РПЖ.

При переходе от ПВА к ПИН функция клеточной детоксикации постепенно теряется под влиянием реактивности *GSTP1*-детоксифицирующего фермента. Это приводит эпителиальные клетки ПЖ к повышенной восприимчивости, геномному повреждению под влиянием воспалительных оксидантов или пищевых канцерогенных веществ. Затем может возникнуть последовательное соматическое геномное повреждение, которое модулирует дальнейший патогенез РПЖ.

Помимо повышенной экспрессии *Bcl-2* – гена, ответственного за низкий апоптотический потенциал и обнаруживаемого при ПВА, которая характеризуется как регенеративное поражение, в воспалительном патогенезе РПЖ участвует и ряд других генов. Так, толл-подобный рецептор 4 (TLR4) липополисахаридного рецептора является центральным в сигнальных проводящих путях врожденного иммунного ответа на инфицирование грамотрицательными бактериями, вероятно будучи важным воспалительным геном.

Систематический генетический анализ вариантов последовательности TLR4 был проведен в Швеции с включением 1383 пациентов с диагностированным РПЖ и 780 мужчин контрольной группы [23]. Лица с различными генотипами GC или CC, т. е. с воспалительными процессами в ПЖ, имели на 26% более высокий риск развития РПЖ и на 39% более высокий риск раннего (до 65 лет) развития этого вида опухоли.

Огромное количество пролиферирующих эпителиальных клеток в нормальной ПЖ локализуется в базальном отделе, при этом многочисленные механизмы геномной защиты остаются интактными. Поэтому базальные клетки хорошо защищены от нанесения повреждения большей части генома и от геномной неустойчивости [24]. Модель стволовых клеток, предложенная De Marzo et al. [25], подразумевает, что РПЖ начинается с патологического усиления репликации случайно пролиферирующих клеток в секреторных участках, кото-

рые плохо защищены от повреждения ДНК. Однако эти случайно пролиферирующие клетки патологически сохраняют особенности, делающие их схожими со стволовыми клетками, т. е. характеризуются неограниченным самовозобновлением, которое описывается термином «топографическая неточность пролиферации». Распад защитных механизмов, вероятно, возникает на ранней стадии ПВА и является следствием оксидативного стресса, который может быть вызван инфекционным процессом. Замечено, что антиоксидативные качества заметно снижаются при предраковых и раковых поражениях [26].

Как показывает богатый клинический опыт, в анамнезе многих больных РПЖ хронический простатит имел место. Отсутствие целенаправленных исследований не позволяет, однако, утвердить данное положение в качестве доказательной основы. Полагаем, что повреждающими факторами эпителиального компонента ПЖ могут быть массаж, лазерные, тепловые и различного вида электропроцедуры, нарушающие структуру клетки.

Упреждающей тактикой развития РПЖ следует признать адекватное лечение хронического бактериального простатита. Современные данные говорят о необходимости проведения лечения комплексной направленности. Антибактериальное лечение, назначение антифлогистиков и витапрост, представляются методом выбора.

Антиоксиданты, в частности селен и витамин Е (токоферол), оправдали себя для химиопрофилактики. Селен уменьшает оксидативный стресс, повышает апоптоз и снижает пролиферацию измененных клеток ПЖ. Витамин Е повышает экспрессию *p27*, при этом редуцируется рост раковых клеток. Однако исследования последних лет по этой проблеме более чем у 50 тыс. мужчин не подтвердили указанное преимущество [26], и патогенетически обоснованным препаратом считается только витапрост.

В целях предупреждения развития РПЖ в лечении хронического простатита следует придерживаться принципа минимальной обременительности по отношению к эпителиальному и стромальному компонентам ПЖ. Иными словами, рекомендуется избегать проведения массажа, множества современных энергетических воздействий и лазеротерапии, которыми насыщена андрологическая практика. С этих позиций оправдана упрощенная и щадящая схема лечения простатита, предложенная R.S. Kirby в 2003 г. [27] (рис. 4).

Новое направление в лечении трудно поддающихся терапии видов хронического абактериального простатита и простатодинии — использование биорегуляторных пептидов. Их эффективность основана на принципе свойств биологической регуляции функциональной активности ПЖ. Для этих целей применяются биологически активные вещества, экстрагируемые из ПЖ особей крупного рогатого скота, в частности простатилена. Биорегуляторные пептиды презентуют класс эндогенных физиологически активных веществ, называемых цитомединами. Лечебные свойства характеризуются направленностью на восстановление функций тех органов и тканей, которые послужили источником их получения. Лечебный эффект цитомединов основан на их способности индуцировать процессы дифференцировки родственных клеток, регулировать репаративные и репродуктивные процессы, клеточные иммунные реакции.

Наибольшее распространение при хронических простатитах с нарушениями мочеиспускания и преобладанием болевых симптомов получило лечение с применением α -адреноблокаторов. Их действие основано на снижении активности симпатической нервной системы за счет блокирования рецепторов, локализованных в мышечных образованиях, строме и капсуле ПЖ. Большинство публикаций посвящено эффективности примене-



Рис. 4. Схема лечения хронического простатита по щадящему принципу

ния тамсулозина. Этот препарат в наших исследованиях также оказался наиболее эффективным для устранения болевых ощущений и ирритативной симптоматики.

Поиск более эффективных и абсолютно безопасных препаратов, способных односторонне устранить дискомфорт, обусловленный простатитом, продолжается. Такие препараты должны обладать разнонаправленными эффектами: снятие воспалительных изменений, удлинение безрецидивного периода и свободных от боли промежутков, снижение симпатической и повышение парасимпатической активности при отсутствии очагов возбуждения, уменьшение психологической напряженности. Пока такие препараты разрабатываются, в фокусе внимания по-прежнему остаются антибиотики, цитомедины и α -блокаторы — препараты первой линии для улучшения физического и сексуального здоровья.

В заключение отметим, что наличие корреляции хронического простатита и РПЖ доказано многими эпидемиологическими, морфологическими и молекулярными исследованиями, хотя механизмы трансформации остаются недостаточно ясными. В повседневной клинической практике необходимо учитывать, что имевший место простатит повышает вероятность возникновения РПЖ. Следует полагать, что предшествующее воспаление ПЖ — это только одна из возможных причин РПЖ, а поиски других — задача современной онкоурологии.

Патогенетическая связь хронического простатита с развитием РПЖ представляется все более вероятной, хотя возможности для целенаправленного применения этого положения до сих пор остаются минимальными.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Mazzo A.M., Platz E.A., Sutcliffe A. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:256–69.
2. Wagenlehner F.M., Elkahwaji J.E., Algaba F. et al. The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int* 2007;100(4):733–7.
3. Аляев Ю.Г., Народицкий Б.С., Гудков А.В., Винаров А.З. и др. Возможна ли роль микоплазменной инфекции в патогенезе рака предстательной железы. В сб.: Материалы IV конгресса РООУ. М., 2009; с. 23.
4. Roberts R.O., Bergstralh E.J., Bass S.E. et al. Prostatitis as a risk factor for prostate cancer. *Epidemiology* 2004;15:93–9.
5. Bastian P.J., Nuhn P., Stadler T.C. et al. Prostatitis und Prostatakarzinom. *Urologe* 2010;49:636–8.
6. Daniels N.A., Ewing S.K., Zmuda J.M. Correlates and prevalence of prostatitis in a large community-based cohort of older men. *Urology* 2005; 66(5):964–70.
7. Dennis L.K., Lynch C.F., Torner J.C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60(1):78–83.
8. MacLennan G.T., Eisenberg R., Fleshman R.L. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year followup study. *J Urol* 2006;176(3):1012–6.
9. Vinarov A.Z., Pshikhachev A.M., Varshavskij V.A., Stoilov S.V. Clinically chronic prostatitis, and what is morphologically? 25 EAU Congress, 2010, abstr.368.
10. Wittschieber D., Schenkenberg S., Dietel M., Erbersdobler A. Die Bedeutung der chronischer Prostatitis für die Pathogenese des Prostatakarzinoms. *Urologe* A 2010;49(8):947–51.
11. Maitland N.J., Collins A.T. Inflammation as the primary aetiological agent of human prostate cancer: a stem cell connection? *J Cell Biochem* 2008;105(4):931–9.
12. Vasto S., Carruba G., Candore G. et al. Inflammation and prostate cancer. *Future Oncol* 2008;4(5):637–45.
13. Klein E.A., Silverman R. Inflammation, infection, and prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2008;18(3):315–9.
14. Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastian P.J. et al. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Cancerogenesis* 2004;26:1170–81.
15. De Marzo A.M., Marchi V.L., Epstein J.I., Nelson W.G. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999;155(6):1985–92.
16. Taylor M.L., Mainous A.G., Wells B.J. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005; 7(7):506–12.
17. Naber K., Lobel B., Weidner W. Further insights into endocrine disease the enigma of prostatitis. The International prostate health Council. Sant Malo, France, 2004;20–4.
18. Singh A., Purohit A., Ghilchik M.W. The regulation of aromatase activity in breast fibroblasts: the role of interleukin and prostaglandin E2. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:139–47.
19. Shah R., Mucci N.R., Amin A. et al. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? *Am J Pathol* 2001;158(5):1767–73.
20. Haverkamp J., Charbonneau B., Ratliff T.L. Prostate inflammation and its potential impact on prostate cancer: a current review. *J Cell Biochem* 2008;103(5):1344–53.
21. Bastian P.J., Yegnasubramanian S., Palapattu G.S. Molecular biomarker in prostate cancer: the role of CpG island hypermethylation. *Eur Urol* 2004;46:698–708.
22. Nakayama M., Bennett C.J., Hicks J.L. et al. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (*GSTPI*) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am J Pathol* 2003;163(3):923–33.
23. Zheng S.L., Augustsson-Bälter K., Chang B. et al. Sequence variants of toll-like receptor 4 are associated with prostate cancer risk: results from the Cancer Prostate in Sweden Study. *Cancer Res* 2004; 15;64(8):2918–22.
24. Bardia A., Platz E.A., Yegnasubramanian S. et al. Anti-inflammatory drugs, antioxidants, and prostate cancer prevention. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9(4):419–26.
25. De Marzo A.M., Nelson W.G., Meeker A.K., Coffey D.S. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *J Urol* 1998;160:2381–92.
26. Bostwick D.G., Alexander E.E., Singh R. et al. Antioxidant enzyme expression and reactive oxygen species damage in prostatic intraepithelial neoplasia and cancer. *Cancer* 2000;89(1):123–34.
27. Kirby R.S. A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2003;91(1):41–4.