

РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ

© А. В. Печерский,^{1,*} О. Б. Лоран,² В. И. Печерский,³ М. С. Вонский,⁴
А. Г. Миттенберг,⁴ В. Ф. Семизлазов⁵

¹ С.-Петербургская медицинская академия последипломного образования,

² Российская медицинская академия последипломного образования, Москва,

³ Государственный университет физической культуры им. П. Ф. Лесгафта,

⁴ Институт цитологии РАН и ⁵ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург;

* электронный адрес: a_pechersky@msn.com

Работа посвящена актуальной теме — изучению причинно-следственных связей между частичным возрастным андрогенным дефицитом (partial androgen deficiency of ageing men — PADAM) и повышением экспрессии генов ряда факторов, отражающих пролиферативную активность. Результаты исследования позволяют считать, что повышение экспрессии генов некоторых факторов клеточной пролиферации и уменьшение экспрессии гена инсулинового рецептора у мужчин старших возрастных групп обусловлены PADAM. Данные изменения направлены на компенсацию тестикулярной недостаточности и являются частным проявлением метаболического синдрома (Х-синдрома); их обратное развитие наблюдается при проведении андроген-заместительной терапии.

Ключевые слова: тестостерон, эстрогенный рецептор, основной фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, инсулин, инсулиновый рецептор, *bcl-2*, PSA.

Принятые сокращения: ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, AR — рецепторы андрогенов, bFGF — основной фактор роста фибробластов, EGF — эпидермальный фактор роста, ER — рецепторы эстрогенов, IR — рецепторы инсулина, PADAM — частичный возрастной андрогенный дефицит, PSA — простат-специфический антиген.

Вероятность развития онкологической патологии значительно повышается после 40 лет (Напалков, 1989); с этого же периода у мужчин наблюдается снижение уровня циркулирующего в крови тестостерона, получившее название частичного возрастного андрогенного дефицита — PADAM (Gray et al., 1991).

По механизму отрицательной обратной связи повышаются уровни ЛГ и — вторично — ФСГ (Lavin, 1999). Нарушаются механизмы регуляции в системе гонады—гипофиз—гипоталамус (Vermeulen, Kaufman, 1998), увеличивается активность 5 α -редуктазы и ароматазы, повышается митотическая активность (Pechersky et al., 2002; Печерский и др., 2003).

Повышение пролиферативной активности наравне с инсулинрезистентностью является частным проявлением метаболического синдрома. Последний отражает комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развитие которых у мужчин старших возрастных групп в значительной степени обусловлено снижением уровня тестостерона (Печерский и др., 2003).

Данные факторы оказывают существенное влияние на развитие рака предстательной железы, мочевого пузыря, прямой кишки и некоторых других органов (Лопаткин, 1998; Берштейн, 2000).

Целью работы является изучение причинно-следственных связей между развитием PADAM и изменением экспрессии генов ряда факторов, отражающих пролиферативную активность.

Материал и методика

Пациенты. Под наблюдением находились 12 больных с частичным возрастным андрогенным дефицитом. Возраст больных составлял от 56 до 72 лет.

Критериями включения в исследование для больных служили принадлежность к мужскому полу, возраст (старше 40 лет), снижение общего (<10.4 нмоль/л) и(или) свободного тестостерона (<110.0 пмоль/л) в сыворотке крови (Lavin, 1999) (табл. 2). Критериями исключения были инфекционные заболевания нижних мочевых путей, варикоцеле, рак предстательной железы (для исключения заболевания больным проводили ректальное исследование и трансректальное ультразвуковое сканирование предстательной железы, определение общего PSA в сыворотке крови, значение которого не должно было превышать 4 нг/мл (табл. 2)), нарушения функции печени (на основании значений активности аланинаминотрансферазы, превышавшей 26 МЕ/л, аспаратаминотрансферазы выше 25 МЕ/л и общего билирубина выше 21 мкмоль/л), содержание креатинина в сыворотке выше 0.11 ммоль/л, лечение в течение предшествующих 3 мес антиандрогенами или финастеридом, травмы ЦНС, эпилепсия и другие заболевания и поражения головного мозга в анамнезе.

Больным назначали андриол (тестостерона ундеканоат) в дозе 40 мг однократно утром. Все пациенты составляли одну группу, у которой сравнивали результаты

исследования до и через 1 мес после начала андроген-заместительной терапии.

Для исследования натошак (в 8—10 ч утра) брали венозную кровь. Карициты крови использовали в качестве модели для оценки изменений, обусловленных PADAM. При PADAM наблюдается повышение уровней эстрогенов, bFGF, инсулина и некоторых других факторов, стимулирующих митотическую активность (Печерский и др., 2003, 2005а, 2005б). Повышенные уровни митогенных факторов в плазме крови в равной степени оказывают воздействие на большинство клеток организма. Для исследования предпочтение было отдано карицитам крови ввиду простоты забора материала.

Гормональные исследования и определение уровня PSA. Определение в сыворотке крови общего и свободного тестостерона и PSA проводили иммуноферментным методом. Для этого венозную кровь брали в фиксированное время (8—10 ч утра) (Morales, 1996; Лоран и др., 1999).

Определение уровней общего тестостерона производили с помощью тест-наборов фирмы DPS (США), свободного тестостерона — наборами фирмы Diagnostic Systems Laboratories Inc. (США), простат-специфического антигена — наборами фирмы DPC (США).

Чувствительность метода определения и коэффициенты вариации составили: для общего тестостерона — 0.2 нмоль/л и 8 %, для свободного тестостерона — 1.63 пмоль/л и 5.4 %, для PSA — 0.01 нг/мл и 8 %.

Оценка уровня экспрессии белков по накоплению мРНК методом полуколичественной ОТ-ПЦР. Выделение тотальной цитоплазматической РНК из клеток крови проводили по модифицированной методике Георгиева—Мантьевой (Konstantinova et al., 1988, 1999).

После забора к препаратам крови добавляли в качестве антикоагулянта ЭДТА до 25 мМ, замораживали и хранили при -20°C . После размораживания разрушали эритроциты осмотическим шоком, для чего к препаратам крови добавляли 2 объема 0.07 М NaCl. Эритроциты лизировали, клетки лейкоцитов осаждали центрифугированием в течение 10 мин при 2000 об/мин и 4°C . Остатки гемоглобина удаляли, промывая осадок 0.14 М NaCl с последующим центрифугированием, как описано выше. Полученные лейкоциты ресуспендировали в 0.14 М NaCl, добавляли равный объем фенола (рН 6.0) и инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре при постоянном перемешивании. Водную фазу отделяли центрифугированием при 4000 об/мин в течение 10 мин и экстрагировали равным объемом фенола (рН 8.0) в присутствии 0.5 % SDS. Фазы разделяли центрифугированием при 12 000 об/мин в течение 5 мин. Водную фазу последовательно депротеинизировали 3 раза смесью фенола и хлороформа (1 : 1), остаточные следы фенола удаляли экстракцией хлороформом.

Полученную РНК осаждали добавлением 3 объемов этанола и 0.1 объема, состоящего из 3 М раствора ацетата натрия, рН 5.2/0.1 М ацетата магния/1 мМ ЭДТА, с последующей инкубацией при -20°C в течение 12 ч. РНК собирали центрифугированием (12 000 об/мин, 10 мин при 4°C), осадки промывали 80%-ным этанолом, подсушивали и растворяли в деионизованной воде, свободной от РНКаз.

Концентрацию РНК оценивали спектрофотометрически по оптической плотности при длине волны 260 нм. После дополнительной обработки ДНКазой отсутствие геномной ДНК в пробах подтверждали негативными результатами ПЦР с праймерами к фрагменту гена β -актина. Препараты выравнивали по содержанию РНК и исполь-

Таблица 1

Характеристики праймеров, использованных в работе

Название гена	Последовательность праймеров	Индекс в Genebank гена-мишени	Температура отжига, $^{\circ}\text{C}$	Размер ампликона, п.о.	Литературный источник
Ген <i>bcl-2</i>	BCL2F: 5'-GTGGAGGAGCTCTCAGGGA-3' BCL2R: 5'-AGGCACCCAGGGTGATGCAA-3'	NM:000633, GI:4557354	57	304	J. Oral Pathol. Med., 1999, 29: 63—69
Ген эстрогенного рецептора 1 <i>ESR1</i>	ER-F: 5'-TGAACCGTCCGCAGCTCAAGATC-3' ER-R: 5'-GTCTGACCGTAGACCTGCGCGTTG-3'	NM:000125, GI:4503602	65	151	Mol. Endocrinol., 2005, 19: 1740—1751
Ген инсулинового рецептора <i>INR</i>	INR-F: 5'-ACTGACCTCATGCGCATGTGCTGG-3' INR-R: 5'-GCCCCGTTTTCTTGCCCTCCGTTTCAT-3'	NM:M10051, GI:186439	65	319	Arch. Gynecol. Obstet., 2004, 270: 170—173
Ген основного фактора роста фибробластов <i>bFGF</i>	bFGF-F: 5'-CCCGACGGCCGAGTTGAC-3' bFGF-R: 5'-CACATTTAGAAGCCAGTAATCT	NM:M27968, GI:182562	52	157	Exp. Cell Res., 2004, 299: 286—293
Ген эпидермального фактора роста <i>EGF</i>	EGF-F: 5'-CAGGTAATGGAGCGAAGCTTTCAT-3' EGF-R: 5'-GAGTTAAATGCCTACACTGTATCT-3'	NM: 001963, GI:6031163	52	624	J. Pediatric Surgery, 2003, 38: 1656—1660
Ген β -актин	Actin-F 5'-GCCGAGCGGGAAATCGTGCGT-3' Actin-R 3'-GCCACCTGCTACCTCCCCGGC-5'	NM: AK223055, GI:6031163	70	506	Любезно предоставлены Dr. M. Tarunina

Таблица 2

Уровни общего и свободного тестостерона и PSA до и через 1 мес после начала андроген-заместительной терапии (N = 12)

Параметры	Общий тестостерон, нмоль/л	Свободный тестостерон, пмоль/л	PSA, нг/мл
$\mu \pm \sigma$, до	17.1 \pm 5.9	31.0 \pm 16.3	1.7 \pm 1.2
$\mu \pm \sigma$, через 1 мес	19.8 \pm 5.9	39.3 \pm 16.4	1.6 \pm 1.4

зовали для постановки реакции обратной транскрипции. Синтез кДНК проводили с помощью обратной транскриптазы ImProm II (Promega, США), применяя случайные гексануклеотидные праймеры, в условиях, рекомендованных фирмой-производителем.

Экспрессию специфических генов исследовали методом ПЦР, проводя амплификацию фрагментов генов *bcl-2*, эстрогенного рецептора 1 (ESR1), инсулинового рецептора (INR), основного фактора роста фибробластов (bFGF), эпидермального фактора роста (EGF) и β -актина (табл. 1) на матрице полученной кДНК.

Все реакции ПЦР проводили в идентичных условиях, воспроизводимость обеспечивали за счет применения коммерческой смеси для ПЦР PCR Master Mix (Promega, США), включающей в себя все необходимые компоненты реакции. Реакции проводили в объеме 20 мкл; состав реакционной смеси: 10 мкл 2 \times PCR Master Mix, по 1 мкл 10 мМ раствора праймеров и 1 мкл кДНК. Температуры отжига, соответствующие используемым праймерам, указаны в табл. 1. Температурный профиль типичной реакции ПЦР включал в себя первоначальную денатурацию при 93 °С, 2 мин; 40 циклов в условиях денатурации — 92 °С, 30 с, отжиг — 30 с при соответствующей температуре, элонгация — 30 с при 72 °С; финальную элонгацию — 10 мин при 72 °С. В качестве положительного контроля для амплификации использовали препарат ДНК человека, размер ампликона оценивали по маркерам молекулярных масс.

Для оценки накопления продуктов ПЦР их фракционировали в 6 %-ном ПААГ, окрашивали бромия этидом, оцифровывали изображение и денситометрировали, используя программу TotalLab v. 2.01.

Оценку суммарного количества полученной кДНК для каждой пробы проводили по накоплению продуктов ПЦР с праймерами к конститутивно экспрессируемому гену (*housekeeping gene*) β -актина. Экспрессию генов

оценивали полуколичественно по накоплению специфических мРНК и рассчитывали как отношение оптических плотностей продуктов ПЦР, амплифицированных на матрицах кДНК исследуемых генов, к оптическим плотностям продуктов ПЦР с праймерами к гену β -актина.

Статистический анализ. Оценку результатов проводили методом дисперсионного анализа повторных измерений. Оценку значимости различий между изменениями показателей, полученных до и через 1 мес после начала андроген-заместительной терапии, осуществляли на основании парного критерия Стьюдента. Все данные в тексте и таблицах представлены в форме средних значений и стандартных отклонений ($M \pm \sigma$). Также указаны средние значения изменений параметров (\bar{d}), их стандартные ошибки (s_d) и значения критерия Стьюдента (t) (Glantz, 1999).

Результаты

Через 1 мес после начала андроген-заместительной терапии у больных при сравнении с исходными данными наблюдались снижение экспрессии генов *bFGF*, *ER* и *bcl-2* и повышение экспрессии гена инсулина. Полученные данные представлены в табл. 3.

Обсуждение

Ввиду взаимозависимости нейрогуморальных регуляторных процессов (Lavin, 1999) неадекватная продукция тестостерона вследствие уменьшения числа клеток-продуцентов тестостерона (клеток Лейдига) не только приводит к увеличению образования ЛГ, но и отражается на всей эндокринной регуляции. Развивается целый комплекс генетически детерминированных компенсаторно-приспособительных реакций, затрагивающий эндокринный, паракринный и аутокринный уровни. Данные изменения сочетаются с увеличением или уменьшением экспрессии соответствующих генов.

Развитие компенсаторных реакций определяется физиологической ролью тестостерона. Тестостерон принимает участие в процессах роста и дифференцировки клеток (Лопаткин, 1998; Kettyle, Arky, 2001). PADAM приводит к нарушению естественного развития клеток, имеющих андрогенные рецепторы. Переход андрогензависимого пула транзисторно-пролиферирующих клеток в андрогензависимый пул переходных клеток (Лопаткин, 1998), требующих для дальнейшего развития

Таблица 3

Показатели экспрессии генов IR, ER, bFGF, EGF и bcl-2 до и через 1 мес после начала андроген-заместительной терапии (N = 12)

Параметры	IR, отн. ед.	ER, отн. ед.	bFGF, отн. ед.	EGF, отн. ед.	bcl-2, отн. ед.
$\mu \pm \sigma$, до	0.01 \pm 0.01	0.73 \pm 0.82	0.49 \pm 0.67	0.23 \pm 0.31	0.27 \pm 0.31
$\mu \pm \sigma$, через 1 мес	0.26 \pm 0.36	0.14 \pm 0.25	0.10 \pm 0.19	0.02 \pm 0.03	0.06 \pm 0.07
\bar{d}	-0.25	0.59	0.39	0.21	0.21
s_d	0.11	0.22	0.18	0.09	0.10
t	-2.24	2.72	2.22	2.29	2.14
p	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

присутствия физиологически необходимого уровня тестостерона, сопровождается нарушением процесса их дифференцировки. Недостаточная продукция тестостерона затрудняет прохождение клетками, имеющими андрогенные рецепторы, тестостеронзависимого этапа развития, а также нарушает наступление программируемой клеточной гибели. Данные процессы предшествуют злокачественному росту (Печерский и др., 2005а, 2005б).

Формирующийся комплекс компенсаторных реакций направлен на восполнение недостаточности митогенного действия тестостерона посредством увеличения ароматазной и 5 α -редуктазной активности, возрастания синтеза ряда клеточных факторов роста, повышения уровней эндокринных активаторов митоза (соматотропного гормона и инсулина) и витамина D (Печерский и др., 2003).

Повышение активностей ароматазы и 5 α -редуктазы обусловлено физиологической ролью эстрогенов и 5 α -дигидротестостерона. Эстрогены индуцируют интенсивный митогенез в тканях, содержащих специфические рецепторы (Burrows, Horning, 1952). 5 α -Дигидротестостерон и тестостерон, связываясь с одним и тем же внутриклеточным рецептором (Lavin, 1999), стимулируют пролиферативную активность клеток, имеющих андрогенные рецепторы (Зезеров, Северин, 1998).

Рецепторный аппарат, воспринимающий сигнал, и инкретирующие клетки, ткани и органы представляют собой единую взаимозависимую систему (Lavin, 1999). Активация рецепторов на мембране клетки повышает эффект соответствующего регулирующего фактора (Kettyle, Arky, 2001). Экспрессия *AR* и *ER* дополняет повышение 5 α -редуктазной и ароматазной активности, наблюдаемое при снижении уровня тестостерона (Печерский и др., 2005а, 2005б). Эту закономерность подтверждает значительно более высокий уровень экспрессии гена *ER* у больных с PADAM по сравнению с аналогичным показателем через 1 мес после начала андроген-заместительной терапии ($P < 0.05$).

Снижение продукции тестостерона при PADAM и соответственно его митогенной активности компенсируются увеличением синтеза пептидных факторов роста — bFGF и некоторых других (Печерский и др., 2003). bFGF оказывает наиболее выраженное стимулирующее влияние на пролиферацию клеток эпителия. По своей митогенной активности bFGF превосходит EGF и ряд других клеточных факторов роста (Лопаткин, 1998).

Превышение уровней экспрессии генов *bFGF* и *EGF* у больных с PADAM аналогичных показателей у тех же больных через 1 мес после начала проведения андроген-заместительной терапии ($P < 0.05$) коррелирует с полученными ранее данными о повышении уровня соответствующих ростовых факторов в плазме крови при снижении продукции тестостерона (Печерский и др., 2003).

Уменьшение количества инсулиновых рецепторов (инсулинрезистентность) вызывает ответное увеличение уровня инсулина; развивается инсулиннезависимый сахарный диабет (диабет 2-го типа). Инсулин повышает митотическую активность клеток (Lavin, 1999). С этих позиций инсулинрезистентность можно рассматривать как механизм повышения уровня инсулина и соответственно его митогенной активности. Повышение уровня инсулина характерно для стадии промоции опухолевого роста (Yam et al., 1988; Берштейн, 2000). Низкий уровень экспрессии гена инсулинового рецептора у больных с

PADAM по сравнению с таковым через 1 мес после начала андроген-заместительной терапии ($P < 0.05$) свидетельствует об уменьшении числа инсулиновых рецепторов при снижении продукции тестостерона у мужчин старших возрастных групп.

Снижение экспрессии генов *ER*, *bFGF*, *EGF* и *bcl-2* и повышение экспрессии гена инсулинового рецептора, обусловленное исключительно приемом препарата тестостерона, указывают на ведущую роль PADAM в увеличении риска развития канцерогенеза у мужчин старших возрастных групп.

При PADAM повышению экспрессии данных генов сопутствует увеличение содержания эстрогенов, bFGF, EGF и инсулина в плазме крови (Печерский и др., 2003, 2005а, 2005б). Увеличение уровней митогенных факторов в плазме крови стимулирует пролиферативную активность как андрогензависимых, так и андрогеннезависимых клеток организма.

Инсулин, основной фактор роста фибробластов (bFGF) и эпидермальный фактор роста (EGF) стимулируют внегонадную продукцию тестостерона другими тканями, для которых в нормальных условиях такая функция не свойственна (Печерский и др., 2005а, 2005б). Так, у большинства наблюдавшихся больных, несмотря на их принадлежность к старшим возрастным группам, при первичном обследовании определялись нормальные значения общего тестостерона (табл. 2).

Внегонадная продукция тестостерона направлена на восполнение частичного возрастного андрогенного дефицита. Однако компенсаторная инкретия гормонов клетками и тканями, для которых в нормальных условиях эндокринная функция не свойственна, является нерегулируемой (Тареева, 1995; Lavin, 1999; Kettyle, Arky, 2001) и неадекватной. Об этом свидетельствуют наблюдаемые признаки недостаточности тестостеронової регуляции у больных с PADAM в виде атрофии андрогензависимых тканей и экспрессии в них *AR* (Печерский и др., 2005а, 2005б). Поэтому, несмотря на дополнительную внегонадную продукцию тестостерона, обратного развития компенсаторных реакций, обусловленных PADAM (в том числе повышения пролиферативной активности), не наступает.

Лимфоциты и макрофаги могут синтезировать тестостерон из андростендиона, а также проявлять ароматазную активность, трансформируя андрогены в эстрогены. Андроген-зависимость реакций клеточного иммунитета подтверждается наличием *AR* у лимфоцитов и макрофагов. У больных с PADAM выявляется увеличение экспрессии *AR*, *ER*, *PR*, *bcl-2* и *p53* лимфоцитов и макрофагов инфильтрата опухоли и перитуморозных тканей (Печерский и др., 2005а, 2005б). Лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация местно дополняет общую компенсаторную реакцию, направленную на повышение митотической активности.

Участие лимфоцитов и макрофагов в процессе стероидогенеза (аналогично большинству других клеток организма) свидетельствует не только о тесном взаимодействии иммунной и нейроэндокринной систем (Берштейн, 1998), но и о потенциальном участии в механизмах регуляции большинства клеток организма.

Каждая из эукариотических клеток (за небольшим исключением) является носителем всей генетической информации индивида. В то время как геном всех клеток в организме практически идентичен, их протеом и метаболом во многом определяются внешними и внутренни-

ми физиологическими факторами. Вовлечение клеток в компенсаторные реакции способно модулировать их метаболизм, что подтверждается проявлением гормональной активности, значительным числом неэндокринных клеток организма. Так, у больных с PADAM развивается внегонадная продукция тестостерона (Печерский и др., 2005а, 2005б), раковые клетки предстательной железы синтезируют аналоги гипофизарных гормонов (Franklin, Costello, 1990; Costello, Franklin, 1994; Naz, 1997), внегонадная продукция эстрогенов жировой и некоторыми другими видами тканей выявляется у женщин (Берштейн, 1998) в период менопаузы, миоциты стенки приносящей артериолы, трансформированные в эпителиоидные клетки, и мезангиоциты почки при длительной ее ишемии начинают продуцировать ренин (Тареева, 1998). По-видимому, ситуационное проявление компенсаторной гормональной активности большинством клеток и тканей (в том числе опухолевыми) формируют диффузную эндокринную систему (APUD-систему) (Печерский и др., 2005а, 2005б).

Наибольшая выраженность внегонадной продукции тестостерона у мужчин в период андропазузы достигается при значительном увеличении митотической активности клеток при их злокачественной трансформации. Злокачественная трансформация клеток представляет собой наиболее выраженную форму проявления компенсаторных изменений при развитии PADAM (Печерский и др., 2005а, 2005б), что и определяет ее физиологическую роль.

Закономерно у наблюдавшихся больных с PADAM исходно по сравнению с аналогичным показателем через 1 мес после начала проведения андрогензаместительной терапии определялась повышенная экспрессия антиапоптотического гена *bcl-2* ($P < 0.05$), что позволяет говорить о повышенном риске бластоматозной трансформации.

При возрастном снижении продукции тестостерона в наиболее неблагоприятной ситуации оказываются андрогензависимые клетки: повышение уровня промоторных факторов канцерогенеза в плазме крови дополняют нарушения развития клеток при прохождении андрогензависимого этапа (Печерский и др., 2005а, 2005б). Соответственно доля рака предстательной железы составляет значительную часть от всех онкологических заболеваний у мужчин старших возрастных групп (Пушкарь, 2002). По этой же причине у больных раком предстательной железы при первичном обследовании чаще выявляется андрогензависимая опухоль (Моисеенко и др., 2004), образованная из клеток, злокачественная трансформация которых наступила на андрогензависимом этапе.

Повышение пролиферативной активности наравне с инсулинорезистентностью является частным проявлением метаболического синдрома (Х-синдрома), развитие которого у мужчин в значительной степени обусловлено снижением продукции тестостерона (Печерский и др., 2003).

Данные изменения представляют собой комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся при PADAM, и носят системный характер.

По-видимому, в организме в процессе эволюции сформировались стандартные генетически детерминированные варианты функционирования эндокринной и паракринно-аутокринной систем регуляции, соответствующие как нормальным условиям, так и большинству пато-

логических состояний, одним из которых является снижение продукции тестостерона.

Отсутствие адекватной инкреции тестостерона клетками Лейдига в ответ на действие ЛГ сопровождается повышением экспрессии генов *ER*, *bFGF*, *EGF* и *bcl-2* и снижением экспрессии гена инсулина. Обратное развитие экспрессии данных генов при коррекции частичного возрастного андрогенного дефицита указывает на обратимость указанных изменений.

Вариант изменения паттерна экспрессии генов, сформированный в процессе филогенеза, зависит от степени отклонения продукции тестостерона от физиологической потребности в нем. Детерминированный вариант функционирования эндокринной и паракринно-аутокринной систем регуляции при снижении продукции тестостерона устанавливается через механизм отрицательной обратной связи.

При проведении адекватной андроген-заместительной терапии у больных с PADAM в ответ на инкрецию ЛГ формируется необходимый уровень тестостерона, а также наступает нормализация аутокринно-паракринных взаимоотношений вследствие беспрепятственного прохождения андрогензависимыми клетками тестостеронзависимого этапа развития. При восстановлении регуляции тестостерона устраняется необходимость в комплексе компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся при PADAM. Наблюдаются снижение экспрессии генов *ER*, *bFGF*, *EGF* и *bcl-2* и повышение экспрессии гена *IR* ($P < 0.05$).

Таким образом, восстановление продукции тестостерона способствует снижению пролиферативной активности, восстановлению регуляции клеточного цикла, уменьшению инсулинорезистентности у мужчин старших возрастных групп. Данные изменения свидетельствуют о возможном обратном развитии метаболического синдрома (Х-синдрома), представляющего собой в значительной степени филогенетически сформированный ответ на возрастное снижение продукции тестостерона. Вследствие этого попытки изменения экспрессии отдельных генов без учета системности и последовательности происходящих изменений представляются малоперспективными.

Список литературы

- Берштейн Л. М. 1998. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). СПб.: Наука. 77, 86.
- Берштейн Л. М. 2000. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 10, 17, 31, 50, 51, 65, 69, 129.
- Зезеров В. Г., Северин Е. С. 1998. Молекулярные механизмы онкогенеза предстательной железы. Вестн. РАМН. 5 : 29—35.
- Лопаткин Н. А. 1998. Руководство по урологии. М.: Медицина. 3, 374, 377—380, 385, 394, 395, 504.
- Лоран О. Б., Сегал А. С., Супряга О. М. 1999. Андринол в лечении секреторного бесплодия и климактерического синдрома у мужчин. Урология и нефрология. 3 : 41—44.
- Моисеенко В. М., Урмачева А. Ф., Хансон К. П. 2004. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. СПб.: Н-Л. 436.
- Напалков Н. П. 1989. Общая онкология. Л.: Медицина. 9—28.
- Печерский А. В., Мазуров В. И., Семглазов В. Ф., Карпищенко А. И., Удинцев А. В. 2005а. Влияние уровня тестостерона на образование 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола в тестостерон-чувствительной клеточной линии фибробластов крайней плоти человека. Цитология. 47 (2) : 172—174.

Печерский А. В., Семглазов В. Ф., Комяков Б. К., Гулиев Б. Г., Горелов А. И., Новиков А. И., Печерский В. И., Симонов Н. Н., Гуляев А. В., Самусенко И. А., Вонский М. С., Миттенберг А. Г., Лоран О. Б. 2005б. Изменение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при развитии частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM). Цитология. 47 (4): 311—317.

Печерский А. В., Семглазов В. Ф., Лоран В. Ф., Мазуров В. Ф., Карпищенко В. Ф., Никифоров В. Ф., Калинина Н. М., Дрыгина Л. Б., Давыдова Н. И., Скоробогатых М. Г. 2003. Изменение уровня цитокинов у пациентов с раком предстательной железы после орхидэктомии. TERRA MEDICA nova, специальный выпуск «Лабораторная диагностика». 2: 26—30.

Пушкарёв Д. Ю. 2002. Радикальная простатэктомия. М.: Медпресс-информ. 7 с.

Тареева И. Е. 1995. Нефрология. М.: Медицина. 1: 270—303.

Burrows H., Horning E. 1952. Oestrogens and neoplasia. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Publ. 189 p.

Costello L. C., Franklin R. B. 1994. Effect of prolactin on the prostate. Prostate. 24: 162—168.

Franklin R. B., Costello L. C. 1990. Prolactin directly stimulates citrate production and mitochondrial spartate aminotransferase of prostate epithelial cells. Prostate. 17: 13—18.

Glantz S. A. 1999. Primer of biostatistics. Moscow: Practica. 285—289.

Gray A., Feldman H. A., McKinlay J. B., Longcope C. 1991. Age, disease, and changing sex-hormone levels in middle-aged

men: results of the Massachusetts male aging study. Clin. Endocrinol. 73: 1016—1025.

Kettyl W. M., Arky R. A. 2001. Endocrine pathophysiology. Moscow: Binom Publishers. 231—240.

Konstantinova I. M., Kozlov Yu. V., Kulitchkova V. A., Petukhova O. A. 1988. Small cytoplasmic RNA associated with polyadenylated RNA is involved in the hormonal regulation of gene expression. FEBS Lett. 238: 32—36.

Konstantinova I. M., Kulitchkova V. A., Evteeva I. N. et al. 1999. The specific endoribonuclease activity of small nuclear and cytoplasmic alpha-RNPs. FEBS Lett. 462: 407—410.

Lavin N. 1999. Endocrinology. Moscow: Practica. 42—104, 346, 370—373, 464, 465, 691, 866, 877—898, 966.

Morales A., Bain J., Ruijs A. et al. 1996. Clinical practice guidelines for screening and monitoring male patients receiving testosterone supplementation therapy. Int. J. Impotence Res. 8: 95—97.

Naz R. K. 1997. Prostate: basic and clinical aspects. New York: CRC Press. 337 p.

Pechersky A. V., Semiglavov V. F., Mazurov V. I., Karpischenko A. I., Mikhailichenko V. V., Udintsev A. V. 2002. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, estradiol and prostate volume. Int. J. Androl. 25: 119—125.

Vermeulen A., Kaufman J. M. 1998. Androgens and cardiovascular disease in men and women. The Ageing Male. 1: 35—50.

Yam D., Fink A., Mashiah A., BenHur E. 1996. Hyperinsulinemia in colon, stomach and breast cancer patients. Cancer Lett. 104: 129—132.

Поступила 2 III 2006

TESTOSTERONE'S ROLE IN REGULATING EXPRESSION OF GENES OF SEVERAL PROLIFERATION FACTORS

A. V. Pechersky,^{1,*} O. B. Loran,² V. I. Pechersky,³ M. S. Vonsky,⁴ A. G. Mittenberg,⁴ V. F. Semiglavov⁵

¹ St. Petersburg Medical Academy of Post-Graduate Studies, ² Russian Medical Academy of Post-Graduate Studies, Moscow, ³ P. F. Lestgaft State Academy of Physical Education, ⁴ Institute of Cytology RAS, and ⁵ The N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg;

* e-mail: a_pechersky@msn.com

This research work focuses on an important topic — the study of cause and effect links between partial androgen deficiency of ageing men (PADAM) and an increased expression of genes of a series of factors that make proliferate activity. The results of this research show that an increased expression of genes of several proliferation factors, and a decreased expression of the gene of the insulin receptor among men of older age groups are all connected to PADAM. The given changes are directed at compensation for testicular inadequacy, and are a particular expression of metabolic syndrome (X-syndrome); their effect can be inverted however by androgen-replacement therapy.

Key words: testosterone, ER, main fibroblast growth factor, epidermal growth factor, insulin, IR, *bcl-2*, PSA.