

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Мешкова Юлия Владимировна

ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА 1,2,4- И 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ С ПРОГНОЗИРУЕМЫМ
АФФИНИТЕТОМ К 5 α -РЕДУКТАЗЕ
(экспериментальное исследование)

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук
Сорокина Ирина Васильевна

Новосибирск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	13
1.1 Эпидемиология ДГПЖ.....	13
1.2 Патогенез заболевания	15
1.2.1 Роль андрогенов в патогенезе ДГПЖ	15
1.2.2 Роль эстрогенов и пролактина в патогенезе ДГПЖ.....	19
1.2.3 Роль воспаления в развитии ДГПЖ.....	21
1.2.4 Коморбидные заболевания, сопутствующие ДГПЖ	25
1.3 Экспериментальные модели ДГПЖ.....	28
1.4 Лекарственные средства, применяемые при ДГПЖ	32
1.5 Желчные кислоты	37
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	42
2.1 Исследуемые соединения и референсные препараты.....	42
2.2 Молекулярное моделирование исследуемых агентов в сайт связывания 5 α -редуктазы	44
2.3 Экспериментальные животные	44
2.4 Экспериментальные модели	45
2.4.1 Тестостероновая модель ДГПЖ.....	45
2.4.2 Сульпиридная модель ДГПЖ.....	46
2.4.3 Модель экссудативного воспаления, вызванного гистамином	46
2.4.4 Модель псевдоаллергического воспаления, вызванного конканавалином-А	47
2.4.5 Определение острой токсичности.....	47
2.5 Методы исследования	48
2.5.1 Морфологические методы исследования.....	48
2.5.2 Морфометрический анализ.....	49
2.6 Статистическая обработка данных	50
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ.....	51
3.1 Молекулярное моделирование связывания 5-АР с оксадиазольными производными ДХК	51
3.2 Морфологическое исследование эффектов оксадиазольных производных ДХК в предстательной железе крыс в тестостероновой модели ДГПЖ	56

3.3 Влияние оксадиазольных производных ДХК на морфометрические показатели основных структурных элементов ПЖ в тестостероновой модели ДГПЖ.....	63
3.4 Морфологическое исследование эффектов оксадиазольных производных ДХК в предстательной железе крыс в сульпиридной модели ДГПЖ	65
3.5 Влияние оксадиазольных производных ДХК на морфометрические показатели основных структурных элементов ПЖ в сульпиридной модели ДГПЖ	72
3.6 Противовоспалительная активность оксадиазольных производных ДХК в модели острого экссудативного воспаления, индуцированного гистамином	74
3.7 Противовоспалительная активность оксадиазольных производных ДХК в модели псевдоаллергического воспаления, индуцированного конканавалином-А	75
3.8 Определение острой токсичности производных ДХК и финастерида на мышах	77
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из распространенных урологических заболеваний, возникающих на фоне общего старения мужского организма. По данным зарубежных авторов, в возрасте пятидесяти лет симптомы ДГПЖ определяются у 50% мужчин, а с восьмидесяти лет и старше - у 90% (Paolone D., 2010). В России за последние 10 лет прирост выявленных случаев заболевания составил 72,4% (Шпилень Е. С. и др., 2018), что свидетельствует о высокой социальной значимости ДГПЖ и необходимости разработки эффективных лекарственных препаратов.

В клиническом течении болезни имеется две последовательных стадии. На первой, бессимптомной, в периуретральном отделе предстательной железы (ПЖ) развивается гиперплазия железистого эпителия и стромы, которая постепенно приводит к сдавливанию просвета уретры и затруднению оттока мочи (Foo K., 2019). Основными факторами, провоцирующими патологические изменения, являются возрастной дисбаланс половых гормонов (вследствие снижения секреции тестостерона), воспаление, как предшествующее, так и вторично развивающееся в железе, а также сопутствующие метаболические нарушения в углеводном и липидном обмене (Lloyd G.L. et al., 2019; Zhou Z. et al., 2020). На фоне прогрессирующей нодулярной гиперплазии и воспалительного процесса развивается вторая клиническая стадия ДГПЖ с системными уродинамическими нарушениями (повышение тонуса гладких мышц шейки мочевого пузыря и простаты, неполное опорожнение мочевого пузыря, ноктурия, недержание мочи, гематурия и др.), которые определяются как синдром нижних мочевых путей (СНМП) (Mobley D. et al., 2015; Lloyd G.L. et al., 2019). Развитие данных симптомов существенно снижает качество жизни больных и, несмотря на продолжительную медикаментозную терапию, частым исходом является резекция ПЖ с высоким риском послеоперационных осложнений. Очевидно, что применение простатопротекторных препаратов, эффективно подавляющих аденоматозную

гиперплазию на ранней стадии ДГПЖ, способно существенно снизить тяжесть вторичных патологических симптомов и вероятность хирургического исхода. Одним из важных критериев при отборе таких препаратов является хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов.

Степень разработанности

Традиционным подходом в терапии пролиферативных заболеваний ПЖ считается применение препаратов с антиандрогенным действием. В настоящее время наиболее эффективными средствами с клинически доказанной антипролиферативной активностью при ДГПЖ являются ингибиторы 5 α -редуктазы (5-АР). Эта группа препаратов представлена двумя синтетическими азастероидами – финастеридом (препараты «Пенестер», «Проскар», «Финаст», «Финастерид» и др.) и дутастеридом (препараты «Аводарт», «Гардиум», «Дутастед Бактер»). Ингибиторы 5-АР снижают продукцию активного метаболита тестостерона – дигидротестостерона, который является высокоаффинным лигандом андрогенового рецептора. В результате тормозится экспрессия генов андроген-респонсивного элемента, что приводит к уменьшению продукции ростовых факторов, стимулирующих рост железистого эпителия и стромы в периуретральном отделе простаты (Rossanese M. et al., 2016; Manov J.J. et al., 2020). Финастерид и препараты на его основе снижают объем железы до 30% и обладают относительно хорошей переносимостью (Fang Q. et al., 2019). Однако при длительной курсовой терапии они оказывают побочное действие на половую сферу мужчин, которое проявляется в виде снижения либидо, эректильной дисфункции, импотенции, гинекомастии и других симптомов, что, помимо психологических проблем, вызывает снижение фертильности у мужчин детородного возраста (Zhang H. et al., 2020). Данное обстоятельство ограничивает применение финастерида как профилактического средства в группах риска, а также снижает привлекательность препарата у мужчин активного детородного возраста на ранней стадии болезни. Кроме того, на основании клинических наблюдений около 12% пациентов являются нечувствительными к азастероидным ингибиторам 5-АР (Doˆrsam J. and

all., 2009). Определенным недостатком финастериды и дутастерида можно считать также то, что они не обладают доказанными плеiotропными эффектами на патологические процессы, сопутствующие ДГПЖ – воспаление, окислительный стресс, гипоксию. Для купирования этих симптомов и повышения общей эффективности лечения, обычно применяют фитопрепараты и БАДы на основе растительных экстрактов. Наиболее известными и популярными являются средства на основе экстракта плодов африканской сливы *Prunus africana* («Трианол») и карликовой африканской пальмы *Serenoa repens* (*Saw palmetto*, *Dwarf palm*) (препараты «Пермиксон», «Простамол-Уно» и др.). Липостерольный экстракт *S. repens* содержит сложную смесь длинноцепочечных жирных кислот (олеиновой, каприловой, миристиновой, лауриновой) и их глицеридов, а также фитостеролы (β -ситостерол, кампестерол, стигмастерол и другие), оказывающие небольшой противовоспалительный, противоотечный, антигипоксанта́ный, антифибротический эффекты (Petrangelli et al, 2009). Фитопрепараты и пищевые добавки на основе растительных экстрактов хорошо переносятся, однако пока они не считаются средствами, соответствующими критериям доказательной медицины, в том числе в отношении антипролиферативного эффекта при ДГПЖ (Olta Allkanjari et al., 2015).

Таким образом, актуальной исследовательской задачей является поиск новых малотоксичных простатопротекторных агентов, обладающих антипролиферативным действием в ПЖ, а также сопутствующей противовоспалительной активностью. Перспективными платформами для поиска таких агентов могут служить желчные кислоты, которые являются эндогенными метаболитами, имеют стероидную структуру, обладают широким спектром нативной биологической активности и высокой реакционной способностью. В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН (зав. лабораторией д.б.н. Т. Г.Толстикова) было впервые показано, что дезоксихолева́я кислота (ДХК) и ее 1,2,4-оксадиа́зольные производные значительно уменьшают гиперплазию в железистом отделе простаты крыс, индуцированную тестостероном (Сорокина

И.В. и др., 2021). Полученные результаты обусловили поиск новых агентов с более высокой простатотропной, противовоспалительной активностью и низкой токсичностью среди соединений данного структурного типа.

Цель исследования – поиск 1,2,4- и 1,3,4 - оксадиазольных производных дезоксихоловой кислоты с прогнозируемым аффинитетом к 5-альфа-редуктазе и исследование их простатопротекторных, противовоспалительных и токсических свойств в сравнении с финастеридом.

Задачи исследования:

1. Оценить *in silico* аффинитет 1,2,4- и 1,3,4- оксадиазольных производных дезоксихоловой кислоты и финастерида к 5-альфа-редуктазе путем докинга в центр связывания фермента. Определить расчетные величины энергии связывания соединений с мишенью;
2. Провести патоморфологическое исследование простатотропных эффектов соединений в сравнении с финастеридом у крыс с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, индуцированной тестостероном и сульпиридом;
3. Изучить влияние соединений на морфометрические показатели ткани периуретрального отдела простаты (объемную плотность железистого эпителия, стромы и просвета желез) у крыс с индуцированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сравнении с финастеридом;
4. Определить противовоспалительную активность исследуемых соединений на моделях острого экссудативного и псевдоаллергического воспаления;
5. Оценить острую токсичность 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных дезоксихоловой кислоты в сравнении с финастеридом.

Научная новизна работы

Методом молекулярного моделирования впервые продемонстрирована способность 1,2,4-оксадиазольного производного ДХК, содержащего *мета*-пиридиновый фрагмент (I) и 1,3,4-оксадиазольных производных, содержащих *пара*-пиридиновый (II) или *пара*-хлорфенильный (III) фрагменты, связываться с активным центром фермента 5-АР через образование промежуточного комплекса с НАДФН. Впервые с использованием расчетной функции докинга показано, что все исследуемые соединения имеют оценочные значения энергии связывания близкие к ингибитору 5-АР финастериду.

Впервые у изучаемых 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных ДХК обнаружен простатопротекторный эффект в моделях ДГПЖ, индуцированной у крыс тестостероном и сульпиридом. Установлено, что введение соединений в дозе 20 мг/кг вызывает однонаправленные с финастеридом положительные сдвиги в морфологической картине простаты: существенную регрессию гиперпластического процесса в железистом эпителии, увеличение просвета желез, снижение тяжести гемодинамических нарушений. 1,3,4-оксадиазольное производное, содержащее *пара*-хлорфенильный фрагмент (III), проявляет наиболее значимый эффект на обеих моделях, превосходящий действие финастерида в эффективной дозе 10 мг/кг.

Впервые на моделях псевдоаллергического и экссудативного воспаления показано, что изучаемые 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольные производные ДХК проявляют противовоспалительную активность, подобную индометацину и финастериду, и превосходят активность пермиксона и ДХК, взятых в эквивалентных дозах.

Впервые установлено, что ЛД₅₀ исследуемых соединений выше, чем у финастерида и ДХК, что свидетельствует о более низкой токсичности оксадиазольных производных ДХК. Предполагается, что снижение токсичности связано с введением в молекулу ДХК оксадиазольного фрагмента.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы связана с представленными алгоритмами поиска потенциальных ингибиторов 5-АР с использованием молекулярного докинга агентов в центр связывания фермента. Прогностическая ценность предложенных компьютерных моделей подтверждается корреляцией с данными, полученными в экспериментах на животных. Практическая значимость исследования связана с обнаруженными 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольными производными ДХК с высокой простатопротекторной активностью, не уступающей финастериду, и более низкой токсичностью. С учетом результатов докинга, данные соединения с высокой вероятностью могут обладать ингибирующим действием на 5-АР, что будет способствовать расширению линейки препаратов этой группы. На основании полученных результатов выбран агент с наиболее высоким антипролиферативным и противовоспалительным эффектом - 1,3,4-оксадиазольное производное ДХК, содержащее *пара*-хлорфенильный фрагмент (III), который может рассматриваться как кандидат на доклинические испытания.

Методологические основы исследования

В работе применен мишень-ориентированный подход к поиску простатопротекторных агентов - прототипов ингибиторов 5-АР. В рамках данного подхода был выполнен докинг виртуальных агентов в активный центр 5-АР и расчет оценочной энергии связывания с мишенью. Выбранные соединения с более высоким прогнозируемым аффинитетом были синтезированы в Лаборатории биологически активных соединений НИОХ СО РАН (зав. лабораторией чл.-корр. Н.Ф. Салахутдинов), после чего их активность тестировали на моделях с гормональной индукцией пролиферативных процессов в ПЖ, которые считаются близкими к патогенезу ДГПЖ человека. Основным методом оценки простатопротекторных эффектов была световая микроскопия гистологических препаратов ПЖ с морфометрическим анализом ее основных структурных элементов. В работе также использовали стандартные модели острого воспаления

у мышей, токсичность соединений определялась методом пробит-анализа (Миронов А.Н., 2013). Опыты проводили на конвенциональных животных - самцах крыс стока Wistar, мышах CD-1 и CBA. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Statistica 8.0.

Положения, выносимые на защиту

1. Методом молекулярного докинга показано, что 1,2,4-оксадиазольное производное ДХК, содержащее *мета*-пиридиновый фрагмент (I) и 1,3,4-оксадиазольные производные, содержащие *пара*-пиридиновый (II) или *пара*-хлорфенильный (III) фрагменты, подобно финастериду, способны проникать в сайт связывания 5-АР через образование аддуктов с НАДФН. Изучаемые соединения имеют близкие к финастериду значения оценочной энергии связывания с мишенью, однако, в отличие от последнего, их связывание с ферментом имеет обратимый характер.
2. В тестостероновой и сульпиридной моделях ДГПЖ 1,2,4-оксадиазольное производное ДХК, содержащее *мета*-пиридиновый фрагмент (I) и 1,3,4-оксадиазольные производные, содержащие *пара*-пиридиновый (II) или *пара*-хлорфенильный (III) фрагменты при внутрижелудочном введении в дозе 20 мг/кг проявляют значимый антипролиферативный эффект в железистом эпителии и строме простаты. Производные I и II не уступают, а соединение III превосходит по активности финастерид в его эффективной дозе 10 мг/кг.
3. 1,2,4-оксадиазольное производное ДХК, содержащее *мета*-пиридиновый фрагмент (I) и 1,3,4-оксадиазольные производные, содержащие *пара*-пиридиновый (II) или *пара*-хлорфенильный (III) фрагменты производные ДХК, как и финастерид, обладают выраженной противовоспалительной активностью и являются менее токсичными, чем референсный препарат и ДХК.

Личный вклад автора

Автор принимала участие в формулировке цели и задач исследования, планировании экспериментов, интерпретации основных результатов. Автором самостоятельно выполнены поиск и анализ литературы, проведены запланированные эксперименты на животных, подготовлены гистологические препараты. Морфологическое исследование и морфометрический анализ материала выполнен самостоятельно при методической поддержке в.н.с. ЛФИ НИОХ, д.м.н. Жуковой Н.А. Компьютерное моделирование связывания изучаемых соединений с целевой мишенью выполнялось под руководством с.н.с. ЛФИ НИОХ, к.б.н. Д.С. Баева. Статистическая обработка результатов исследования и подготовка рукописи к защите проводились самостоятельно.

Степень достоверности и апробация материала

Высокая степень достоверности полученных данных подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, использованием сертифицированного оборудования, реактивов и животных. В работе применялись современные компьютерные, морфологические и морфометрических методы анализа, а также общепринятые животные модели. Используемый в работе мишень-ориентированный подход является современной рациональной стратегией в области экспериментальной и клинической фармакологии. Выводы, сформулированные в работе, основаны на полученных собственных результатов исследования, анализе литературы и точности статистической обработки данных.

Основные результаты работы прошли апробацию на Всероссийском конгрессе молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2022 г.); Весенней школе-конференции ХимРар по медицинской химии (Химки, 2021 г.); Международной научной студенческой конференции (Новосибирск, 2021 и 2022 г.); Международном молодежном научном форуме «ЛОМОНОСОВ» (Москва, 2021 и 2022 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, получен 1 патент РФ на изобретение.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 116 страницах, иллюстрирована 7 таблицами и 23 рисунками. Библиография включает 225 источников, из них 19 отечественных и 206 зарубежных, преимущественно за последние 5 лет.

Благодарности

Автор выражает особую благодарность своему научному руководителю д.б.н. Сорокиной Ирине Васильевне за неоценимый вклад в данную работу, объем переданных знаний, за теплоту и поддержку, а также чуткое руководство. Автор благодарит д.м.н. Жукову Наталью Анатольевну за помощь в получении и интерпретации морфологических данных; к.б.н. Баева Дмитрия Сергеевича за совместное выполнение молекулярного моделирования.

Автор выражает благодарность заведующей лаборатории фармакологических исследований Толстиковой Татьяне Генриховне и всем ее сотрудникам за ценные советы, поддержку и комфортную рабочую атмосферу.

Автор благодарит сотрудников лаборатории физиологически активных веществ к.х.н Саломатину Оксану Владимировну и к.х.н. Попадюк Ирину Игоревну за предоставление исследуемых соединений.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Эпидемиология ДГПЖ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – это незлокачественное увеличение количества клеток в периуретральном отделе предстательной железы (ПЖ). Это одно из самых распространенных урологических заболеваний, причем частота его возникновения напрямую зависит от возраста мужчины. Исследования показывают, что увеличение объема ПЖ у пожилых мужчин составляет 2,0-2,5% в год (Lim K.B., 2017). При этом масса железы у пациентов в возрасте 31-50 лет удваивается каждые 4,5 года, а в возрасте 51-70 лет – каждые 10 лет (Шпилень Е.С. и др., 2018). Продолжающийся рост ПЖ приводит к возникновению симптомов нижних мочевых путей (СНМП), которые существенно снижают качество жизни мужчин. Распространенность умеренных и тяжелых СНМП составляет около 20% – в 5-м, 30% – в 6-м и 40% – в 8-м десятилетии жизни (Madersbacher S. et al., 2019). У 84% мужчин симптомы ДГПЖ/СНМП приводят к заметному снижению качества жизни, что определяет данное заболевание как социально значимое (Батько А.Б., 2018; Xiong Y. Et al., 2020).

Проблема заболеваемости ДГПЖ является важной как для России, так и для всего мира. Сегодня в России более 12 млн. мужчин страдают от ДГПЖ, причем болезнь занимает второе место по распространенности мочеполовых заболеваний у мужчин (23%) (Шпилень Е.С. и др., 2018). В США более 12,2 млн мужчин проходят лечение от СНМП и/или ДГПЖ, что составляет 25% урологической практики страны (Ulchaker J.C., Martinson M.S., 2018).

Кроме возрастных изменений в уровне андрогенов значительное влияние на скорость развития ДГПЖ оказывают сопутствующие заболевания, а именно воспалительные процессы мочеполовой системы, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, дефицит витамина D и др. (Parikesit D. et al., 2016; Zhang W. et al., 2016; Тюзиков И.А, Калинин С.Ю., 2016; Devlin C. et al.,

2021). Было установлено, что умеренные и выраженные СНМП у мужчин достоверно ассоциируются с возрастом, увеличением индекса массы тела и снижением степени физической активности, а клиническое ожирение закономерно сопровождается более выраженными СНМП (Penson D.F. et al., 2011). Также многочисленные исследования показали негативное влияние метаболического синдрома и инсулинорезистентности на клинико-морфометрические параметры и скорость прогрессирования ДГПЖ (Тюзиков И.А., Мартов А.Г., 2012).

Отмечено, что определенную роль в развитии ДГПЖ играют образ жизни и питание. Увеличение потребления белка, красного мяса, жира, молока и молочных продуктов, хлеба потенциально повышает риск клинической гиперплазии простаты, а употребление овощей, фруктов, витамина D и полиненасыщенных жирных кислот снижают риск развития данного заболевания (Lim K.B., 2017; Das K., Buchholz N., 2019). Эпидемиологические исследования сообщают, что физическая активность снижает риск развития ДГПЖ и/или СНМП (Calogero A.E. et al., 2019). Показано, что регулярные физические упражнения (5 дней в неделю) в сочетании с диетой с низким содержанием жиров из цельного зерна приводят к снижению роста клеток ПЖ и увеличению апоптоза (Das K., Buchholz N., 2019). В свою очередь, интенсивное курение (около 50 пачек в год) увеличивает риск развития ДГПЖ и СНМП (Calogero A.E. et al., 2019). Однако, достоверного влияния еженедельного потребления алкоголя на распространенность ДГПЖ, требующей лечения, не было выявлено (Yoo S. et al., 2019).

Таким образом, ДГПЖ представляет собой достаточно распространённое социально-значимое заболевание, которое снижает качество жизни мужчин старше 50 лет, причем факторы риска данного заболевания могут быть как биологическими, так и поведенческими.

1.2 Патогенез заболевания

1.2.1 Роль андрогенов в патогенезе ДГПЖ

ПЖ представляет собой андроген-зависимую экзокринную железу, окружающую мужскую уретру чуть ниже шейки мочевого пузыря, которая вырабатывает простатическую жидкость, составляющую до 30% от общего количества эякулята (Vignozzi L. et al., 2014; Vickman R.E. et al., 2020). Андрогены яичек необходимы для формирования и функционирования ПЖ на протяжении всей жизни и, в частности, для пролиферации и выживания клеток внутри железы (Banerjee P.P. et al., 2018). Рост человеческой простаты происходит в три различных периода: эмбриональный, пубертатный периоды и период селективного роста (во взрослом возрасте) (Vignera S. La et al., 2016). Тестостерон (Т) вырабатывается в течение эмбрионального и взрослого периодов двумя различными популяциями клеток яичек, клетками Лейдига плода и клетками Лейдига взрослого человека, соответственно. Высокие уровни Т, вырабатываемого клетками Лейдига плода, снижаются постнатально. Затем, в пред-пубертатном и пубертатном периодах наблюдается увеличение уровня Т, что приводит к росту ПЖ до ее взрослого размера. После этого достигается баланс между пролиферацией и гибелью клеток, так что дальнейшего роста ПЖ не происходит. Однако, во время старения происходит снижение выработки Т, что влечет нарушение его баланса с эстрогенами и пролактином. Эти изменения стимулируют пролиферацию клеток ПЖ и последующую гиперплазию предстательной железы (Banerjee P.P. et al., 2018).

Андрогены и другие половые стероидные гормоны синтезируются в организме из холестерина. Т, вырабатываемый клетками Лейдига семенников, является основным циркулирующим андрогеном у мужчин. При этом только 1% циркулирующего Т образуется надпочечниками (Nicholson T., Ricke W.A., 2011). В клетках-мишенях Т восстанавливается в свой метаболит дигидротестостерон (ДГТ), который считается самым мощным андрогеном у мужчин. Его способность связываться с андрогеновым рецептором (АР) в 4-5 раз выше, чем у Т (Vignera S.

La et al., 2016; Corona G. et al., 2014). Примерно 90% андрогенов ПЖ находятся в форме ДГТ, получаемого в основном из тестикулярного Т (только 10% ДГТ приходится на андрогены надпочечникового происхождения) (Vignera S. La et al., 2016).

Образование ДГТ происходит в мезенхимальных элементах (строме) ПЖ под действием 5 α -редуктазы (5-AP) – высоколипофильного фермента, обнаруженного на внутриклеточных (ядерных) мембранах (Carson C., Rittmaster R., 2003; Bartsch G. et al., 2002). Существует две изоформы данного фермента, обозначенные как тип I и тип II. Изоформа 5-AP-II обнаруживается, преимущественно, в ПЖ и других тканях половых органов, а изоформа 5-AP-I в основном сосредоточена в коже, сальных железах, центральной нервной системе и печени (Carson C., Rittmaster R., 2003; Vickman R.E. et al., 2020). Изоформы отличаются величиной рН, оптимальной для активности фермента (5,5 рН для 5-AP-I, против 7,0 рН для 5-AP-II) и локализацией в хромосомах (5-AP-I в хромосоме 5, 5-AP-II в хромосоме 2) (Carson C., Rittmaster R., 2003). Кроме того, у 5-AP-II сродство к Т, как субстрату, выше, чем у 5-AP-I (Bartsch G., 2002).

Образовавшийся ДГТ становится физиологически активным при связывании с AP – членом суперсемейства внутриклеточных ядерных рецепторов. В нормальной ПЖ AP локализован в секреторных эпителиальных клетках, в фибробластах стромы, а также в эндотелиальных клетках, гладких миоцитах и фибробластах сосудов простаты (Kooshekpour S., 2010). При этом в стромальном компоненте уровень экспрессии AP выше, чем в эпителиальном (Hildenbrand Z. et al., 2011).

AP представляет собой модульный белок, организованный в функциональные домены, состоящий из N-концевого регуляторного домена (NTD), ДНК-связывающего домена (DBD), малой шарнирной области (H) и лиганд-связывающего домена (LBD). Были идентифицированы две изоформы рецептора: AP-A (имеет усеченный N-конец) и AP-B, который является основным рецептором (Li J., Al-Azzawi F., 2009; Madersbacher S. et al., 2019; Vickman R.E. et al., 2020;

Kooshekpour S., 2010). В неактивном состоянии АР находится в цитозоле, где он связан с белками теплового шока (heat shock protein, HSP), которые поддерживают наиболее аффинную к физиологическим лигандам конформацию рецептора (Li J., Al-Azzawi F., 2009). Связывание лиганда (ДГТ или Т) с АР вызывает отщепление HSP, одновременно с которым происходят конформационные изменения в АР (димеризация и фосфорилирование). В результате этих преобразований АР транслоцируется в ядро, где связывается с андроген-респонсивным элементом (АРЭ) (Li J., Al-Azzawi F., 2009). Данный процесс активирует транскрипцию генов-мишеней, контролирующих клеточную пролиферацию и апоптоз, что приводит к синтезу различных факторов роста: эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста кератиноцитов (KGF), инсулиноподобного фактора роста (IGF) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) (Carson C., Rittmaster R., 2003). Эти факторы, в основном секретируемые стромальными клетками, действуют аутокринным и/или паракринным образом для поддержания клеточного гомеостаза ПЖ. Кроме того, многочисленные экспериментальные исследования подтверждают взаимозависимость между факторами роста и внутрипростатической концентрацией стероидных гормонов (Vignera S. La et al., 2016). Изменения этих соотношений может изменять баланс между пролиферацией и гибелью клеток, что приводит к развитию гиперплазии простаты.

В здоровой ПЖ АР функционирует через паракринное взаимодействие между эпителиальными и стромальными клетками (при этом в стромальном компоненте уровень экспрессии АР выше, чем в эпителиальном) (Hildenbrand Z. et al., 2011). В физиологических условиях лиганд-связанный АР предотвращает чрезмерный рост эпителиального компартмента путем подавления пролиферации клеток и запуска клеточной дифференцировки (Hildenbrand Z. et al., 2011).

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о важной роли АР в развитии ДГПЖ. При подавлении АР в стромальных клетках ПЖ крыс Yu et al. обнаружили более низкую эпителиальную клеточную пролиферацию и снижение

концентрации IGF-1 в стромальных клетках, что указывает на то, что AP может способствовать развитию ДГПЖ, регулируя передачу сигналов IGF (Lai K.P. et al., 2013). Также Wen et al. продемонстрировали, что подавление AP в стромальных клетках мышей приводит к снижению выработки факторов роста и уменьшению размера простаты (Wen S. et al., 2015).

Недавно роль AP в качестве промотора пролиферации ткани ПЖ была продемонстрирована подавлением AP у трансгенных мышей, у которых спонтанно развивается ДГПЖ в результате избыточной экспрессии пролактина (ПРЛ). Эти исследования показывают, что сигнальный путь ПРЛ также важен для пролиферации стромальных клеток, и что AP способен модулировать взаимодействие эпителиальных и стромальных клеток (Lai K.P. et al., 2013).

ДГТ, являясь высоко аффинным лигандом к AP, играет важную роль в поддержании баланса между клеточной пролиферацией и гибелью. Существует предположение, что развитие ДГПЖ связано, в основном, с внутрипростатическим ДГТ, а не циркулирующим Т (Vignozzi L. et al., 2014). Действительно, с возрастом концентрации ДГТ и AP в ПЖ остаются высокими, несмотря на то, что периферический уровень тестостерона снижается (Carson C., Rittmaster R., 2003). Кроме того, важность ДГТ в возникновении гиперплазии ПЖ подтверждается клиническими наблюдениями, в которых терапия ингибиторами 5-AP приводит к снижению концентрации внутрипростатического ДГТ и, следовательно, к уменьшению объема ПЖ и облегчению симптомов данного заболевания.

Однако, Т также может оказывать прямое влияние на развитие ДГПЖ. При его дефиците уменьшается экспрессия NO-синтазы в простате и в детрузоре мочевого пузыря, что закономерно ведет к атеросклерозу их сосудов и гипоксии. В условиях гипоксии усиливаются процессы фибробластогенеза, пролиферации и замедляется апоптоз, что может привести к развитию ДГПЖ (Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., 2016).

1.2.2 Роль эстрогенов и пролактина в патогенезе ДГПЖ

Влияние эстрогенов на развитие ДГПЖ было известно еще в 1970-х годах и основано на наблюдении, что лечение собак эстрогенами (в дополнение к андрогенам) приводит к увеличению размеров ПЖ и появлению СНМП (Vignera S. La et al., 2016).

Эстрогены, находящиеся в центральной циркуляции, могут быть как эндогенными (эстроген (E1), эстрадиол-17 (E2) и эстриол (E3)), так и экзогенными. Эстроген (E1) вырабатывается из Т при участии фермента ароматазы, при этом E1 считается слабым эстрогеном с минимальным влиянием на пути эстрогенов в ПЖ. Эстрадиол-17 образуется в результате ароматизации Т в жире и мышцах, в то время как до 20% вырабатывается из клеток Лейдига в тестикулах (Ajayi A., Abraham K., 2018; Silva M. et al., 2019).

Уровни сывороточного и внутрипростатического E2 имеют тенденцию к увеличению у мужчин с возрастом, несмотря на снижение уровня E1 и Т. Старение приводит к значительному увеличению относительного уровня E2 по сравнению с Т. Таким образом, доминирующий эстроген у мужчин пожилого возраста может быть наиболее значимым фактором в индукции и прогрессировании ДГПЖ (Ajayi A., Abraham K., 2018; Vignera S. La et al., 2016). Кроме того, действие эстрогена в ПЖ может быть независимым от его сывороточного уровня, поскольку эстроген вырабатывается локально в ПЖ путем превращения тестостерона в 17-эстрадиол ферментом ароматазой, экспрессируемым в строме ПЖ (Ajayi A., Abraham K., 2018; Silva M. et al., 2019).

Воздействие эстрогенов на ПЖ также может быть опосредовано изменениями в других гормонах. Эстрогены стимулируют высвобождение гипофизом пролактина (ПРЛ), который индуцирует увеличение простаты и снижение апоптоза (Lai K.P. et al., 2013). Кроме того, E2 подавляет секрецию лютеинизирующего гормона и выработку андрогенов яичком (Nicholson T., Ricke W.A., 2011). Помимо этих косвенных эффектов, многие эстрогенные эффекты на

ПЖ непосредственно опосредуются через простатическую экспрессию рецептора эстрогена (ЭР).

ЭР являются членами суперсемейства ядерных рецепторов стероидных гормонов и, подобно АР, являются факторами транскрипции. Выделяют два типа ЭР: ЭР- α и ЭР- β . В простате ЭР- α экспрессируется в стромальных клетках, в то время как ЭР- β представлен как в строме, так и в эпителии (Prins G.S., Korach K.S., 2008; Vignera S. La et al., 2016; Ajayi A., Abraham K., 2018; McPherson S. et al., 2010; Silva M. et al., 2019).

Точная роль ЭР в патогенезе ДГПЖ не изучена до конца, однако известно, что активация ЭР- α индуцирует секрецию факторов роста, которые действуют паракринным образом, стимулируя пролиферацию эпителиальных клеток (Prins G.S., Korach K.S., 2008). ЭР- β , в свою очередь, является ответственным за апоптоз клеток (McPherson S. et al., 2010). Так у мышей с нокаутом ЭР- β с возрастом может развиваться гиперплазия ПЖ, чего не наблюдается у мышей с нокаутом ЭР- α (Nicholson T., Riche W.A., 2011). Обычно это объясняется беспрепятственным действием ЭР- α . Эти данные позволяют предположить, что соотношение двух типов ЭР является важным фактором пролиферации, индуцированной эстрогеном. Из-за разницы в гомологии между ЭР их сродство к связыванию с определенными лигандами также различается. Это приводит к ситуации, когда некоторые лиганды ЭР избирательно модулируют действие эстрогенов в ПЖ. Этот класс соединений называют селективными модуляторами рецепторов эстрогенов.

Еще одним важным гормоном является ПРЛ, который наиболее известен своим действием на женскую молочную железу; однако этот гормон также обнаруживается у мужчин, а его рецепторы (ПРЛ-Р) экспрессируются в простате, следовательно, простата является мишенью этого гормона (Vignera S. La et al., 2016). Клиническая картина показывает, что между уровнем ПРЛ и ДГПЖ есть связь (с возрастом у мужчин наблюдается повышение уровня ПРЛ), однако точные механизмы все еще не установлены (Тюзиков И.А., Мартов А.Г., 2012).

Эксперименты *in vivo*, основанные на классических методах эндокринной абляции и замещения, а также на использовании ингибиторов, показали, что ПРЛ оказывает андроген-независимое влияние на рост и дифференцировку ПЖ (Colao A. et al., 2004). Wennbo и coll. продемонстрировали, что у пролактин-трансгенных мышей, имеющих уровни ПРЛ в сыворотке 15, 100 и 250 нг/мл, отмечено резкое увеличение массы ПЖ (в 20 раз больше, чем нормальный вес простаты) (Vignera S. La et al., 2016).

Показано, что ПРЛ вызывает воспаление ПЖ, опосредованное эстрогенами, что не наблюдается у мышей с дефицитом эстрогенов, несмотря на высокий уровень ПРЛ в сыворотке (Goffin V. et al., 2011). Хроническая гиперпролактинемия вызывает увеличение и воспаление боковой доли простаты крыс без каких-либо гистологических изменений на вентральной и дорзальной долях. Также показано, что гиперпролактинемия индуцирует сверхэкспрессию Bcl-2 в латеральной доле ПЖ крысы и это может ингибировать апоптоз (Vignera S. La et al., 2016).

1.2.3 Роль воспаления в развитии ДГПЖ

В последние годы взаимосвязь между воспалением и ДГПЖ вызывает значительный интерес. Воспаление ПЖ может быть вызвано различными патогенами, включая бактериальные (*Escherichia coli*) и вирусные инфекции (вирус папилломы человека, вирус простого герпеса человека), возбудителей, передающихся половым путем (*Neisseria gonorrhea*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*). Также прослеживается влияние диетических привычек, гормональных нарушений, аутоиммунных процессов, рефлюкса мочи (Gandaglia G. et al., 2013). Наличие одного или нескольких из представленных факторов может привести к хроническому воспалению ПЖ.

Данные некоторых клинических исследований показали, что риск развития СНМП, вызванных ДГПЖ, коррелирует с внутрипростатической инфильтрацией воспалительных клеток (Kashyap M. et al., 2015; Novara G. et al., 2006; Pereira A., Coelho T., 2020). Исследование REDUCE (The Reduction by Dutasteride of Prostate

Cancer Events) показывает, что хроническое воспаление ПЖ обнаруживается у 77,6% пациентов с ДГПЖ, перенесших биопсию простаты, а многие другие исследования показали значительную корреляцию между хроническим воспалением ПЖ и тяжестью простатита, объемом простаты и повышенным риском острой задержки мочи (Nickel J., 2015; Qiang Z. et al., 2020). Аутопсия 167 простат продемонстрировала, что воспаление более распространено в железах с гиперплазией простаты (75% против 50%) (Lloyd G.L., 2019). Кроме того, данные клинических исследований отмечают, что пациенты с простатитом имеют более высокие шансы на развитие ДГПЖ/СНМП, тем самым подтверждая гипотезу о том, что воспаление может привести к развитию ДГПЖ (Vignera S. La et al., 2016). Некоторые работы предполагают, что воспаление, происходящее в стромальных и железистых отделах ткани ПЖ, может быть связано с клиническими различиями, включая разницу в размере простаты на 10 г и более, высокое давление при мочеиспускании (Inamura S. et al., 2018). Также Inamura et al. проанализировали образцы ткани ПЖ 179 пациентов с ДГПЖ, перенесших трансуретальную резекцию или лазерную энуклеацию простаты. Было установлено, что пациенты с воспалением в стромальном компартменте простаты имели больший объем ПЖ, более высокую частоту острой задержки мочи и меньшую максимальную скорость потока мочи, чем пациенты с воспалением железистого эпителия (Inamura S. et al., 2018; Cao D. et al., 2022).

ПЖ считается иммунокомпетентным органом и обычно населена небольшим количеством Т-клеток, В-клеток, макрофагов и тучных клеток, которые рассеяны в стромальной и железистой ткани (Ribal M.J., 2013). Количество Т-клеток обычно увеличивается с возрастом, но наиболее выражено при ДГПЖ (примерно в 30 раз выше нормы). Воспалительные инфильтраты в основном состоят из хронически активированных Т-клеток (приблизительно 70%), В-лимфоцитов (приблизительно 15%) и макрофагов (приблизительно 15%), и эти инфильтрирующие клетки ответственны за выработку и высвобождение цитокинов, которые могут

поддерживать рост, связанный с ДГПЖ (Macoska J.A., 2011; Madersbacher S. et al., 2019; Ribal M.J., 2013).

Steiner et al. изучали роль интерлейкина-17 (IL-17), цитокина с ключевым про-воспалительным механизмом, в развитии ДГПЖ. Авторы показали, что здоровая ткань ПЖ не экспрессировала IL-17, который, в то же время, был обнаружен при гиперплазии простаты (Steiner G.E. et al., 2003). Более того, авторы продемонстрировали, что IL-17 усиливает секрецию других про-воспалительных цитокинов, таких как IL-8 и IL-6, которые признаны двумя мощными факторами роста эпителиальных и стромальных клеток ПЖ (Novara G. et al., 2006). Djavan et al., в свою очередь, сообщили, что IL-17 секретируется активированными Т-клетками и в значительной степени способствует выработке IL-8 эпителиальными и стромальными клетками при ДГПЖ. Когда воспаление распространяется на строму простаты, ее гладкомышечные клетки с большей вероятностью подвергаются воздействию воспалительных цитокинов. В результате происходит более интенсивное сокращение гладкомышечных клеток ПЖ, что может вызвать осложнение СНМП (Djavan B. et al., 2009). Также IL-8 может индуцировать экспрессию фактора роста фибробластов (FGF-2) и, следовательно, способствовать аномальной пролиферации клеток простаты (Gandaglia G. et al., 2013).

Провоспалительные цитокины, в свою очередь, способны индуцировать экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ответственного за выработку простагландинов из арахидоновой кислоты. Было продемонстрировано, что при ДГПЖ ЦОГ-2 экспрессируется в эпителиальных клетках протоков, прилегающих к очагам хронического воспаления, а клетки, экспрессирующие ЦОГ-2, имеют более высокую скорость пролиферации (Novara G. et al., 2006; Vela Navarrete R. et al., 2003). Активность ЦОГ-2 была обнаружена во всех воспалительных клетках эпителия и интерстициальных пространствах ткани ПЖ человека, ее повышение, отмеченное при пролиферативных воспалительных поражениях, сопровождалось генерацией провоспалительных простагландинов. Более того, показано, что ЦОГ-2 усиливает экспрессию Bcl-2 (внутриклеточный белковый фактор, подавляющий

апоптоз) с соответствующим снижением апоптоза в ткани ПЖ (Minciullo P. et al., 2015). В связи с этим, провоспалительная среда, связанная с ДГПЖ, приводит к гиперпролиферативному состоянию (первоначально в строме), а также к другим характерным гистологическим изменениям, включая базально-клеточную гиперплазию эпителия (Ribal M.J., 2013).

Эксперименты на мышах, собаках и крысах, а также клинические наблюдения у людей, позволяют предполагать, что воспаление ПЖ, по крайней мере частично, находится под влиянием гормонов и может быть вызвано снижением андрогенов и одновременным повышением эстрогенов (Djavan B. et al., 2009). Например, лечение крыс E2 приводит к появлению про-воспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-4, фактора некроза опухоли (TNF), а также индуцируемой синтазы оксида азота, в ПЖ всего через 4 дня (Harris M.T. et al., 2000; Djavan B. et al., 2009). Мыши с гиперсекрецией ароматазы демонстрируют обширное воспаление в тканях ПЖ при старении, в отличие от мышей, временно получавших эстроген, причем большую роль в данном процессе играют ЭР- α (Ellem S., Risbridger G.P., 2010).

Kwon et al. исследовали влияние хронического внутрипростатического воспаления на медикаментозное лечение ДГПЖ. Было установлено, что в группе пациентов с воспалением низкой степени тяжести наблюдалась тенденция к улучшению СНМП после медикаментозного лечения (α -адреноблокаторы и ингибиторы 5-AR). Однако, данный эффект не наблюдался у пациентов в группе с высокой степенью тяжести, более того, 9,1% пациентов данной группы подверглись хирургическому вмешательству из-за недостаточности терапевтического ответа (Kwon Y.K. et al., 2010). Таким образом, наличие внутрипростатического воспаления является значимым фактором патогенеза ДГПЖ, оказывающим существенное влияние на тяжесть заболевания. С учетом этого, включение противовоспалительных средств может повысить общую эффективность лечения.

1.2.4 Коморбидные заболевания, сопутствующие ДГПЖ

Различные клинические исследования демонстрируют, что ДГПЖ обычно развивается на фоне сопутствующих метаболических расстройств, таких как метаболический синдром (МС), ожирение, диабет 2-го типа, оксидативный стресс и дефицит витамина D.

Nandeesha и соавт. обнаружили, что повышенный инсулин плазмы натошак является независимым фактором риска увеличения объема ПЖ (Nandeesha H. et al., 2006). Пациенты, у которых уровень инсулина в плазме крови натошак был менее 7 мЕ/мл, имели годовой темп роста объема простаты 0,84 мл в год, в то время как у пациентов с уровнем инсулина в плазме крови натошак >13 мЕ/мл темп роста составлял 1,49 мл в год, что позволяет предположить, что инсулин является промотором ДГПЖ (Ngai H. et al., 2017).

Хорошо известно, что инсулин является митогеном и фактором роста эпителиальных клеток ПЖ (Ngai H. et al., 2017; Werhahn Beining F. et al., 2021; Тюзиков И.А., Мартов А.Г., 2012; Sreenivasulu K. et al., 2017). Гиперинсулинемия прямо или косвенно (через ожирение) может увеличивать транскрипцию генов, участвующих в метаболизме половых гормонов. Это также связано с более низким уровнем глобулина, связывающего половые гормоны, что увеличивает количество андрогенов и эстрогенов, поступающих в клетки ПЖ, тем самым увеличивая риск развития ДГПЖ (Ngai H. et al., 2017). Также было показано, что инсулин может связываться с рецептором IGF и активировать его сигнальный путь, способствуя росту ПЖ (Sreenivasulu K. et al., 2017; Vignozzi L. et al., 2014; Ngai H. et al., 2017).

Кроме того, гиперинсулинемия повышает активность симпатической системы и концентрацию катехоламинов в плазме, что может оказывать влияние на трофику и рост ПЖ (Wang Z., Olumi A.F., 2011; Ngai H. et al., 2017; Nandeesha H. et al., 2006). Гипергликемия может увеличить содержание свободного кальция в цитозоле гладкомышечных клеток и нервной ткани, что также приводит к активации симпатической нервной системы. Все эти факторы способствуют

повышению тонуса гладкой мускулатуры ПЖ что, в конечном итоге, может усилить СНМП (Vignera S. La et al., 2016; Ngai H. et al., 2017).

Резистентность к инсулину связана и с дислипидемией, характеризующейся высоким уровнем триглицеридов, низким уровнем ХС-ЛПВП и высоким содержанием окисленного ХС-ЛПНП, которые, в свою очередь, могут стимулировать пролиферацию фибробластов, макрофагов и моноцитов (Nandeesh H. et al., 2006). Сообщается, что содержание холестерина (ХС) в ПЖ у пациентов с ДГПЖ в два раза выше, чем в нормальной простате. Также известно, что циркулирующие уровни свободного ХС и ХС-ЛПВП связаны, соответственно, положительным и отрицательным образом с увеличением ПЖ у пациентов с ДГПЖ (Ngai H. et al., 2017). Однако, многие экспериментальные наблюдения предполагают, что дислипидемии, как таковой, недостаточно для влияния на пролиферацию ПЖ, но в совокупности с другими метаболическими нарушениями, например с диабетом 2-го типа, это может благоприятствовать развитию ДГПЖ (Vignozzi L. et al., 2014).

В многочисленных исследованиях обнаружено, что ожирение, в частности висцеральное, часто сопутствует ДГПЖ. По данным метаанализа, включающего 19 исследований, установлена положительная связь между индексом массы тела и СНМП, связанными с ДГПЖ (Vignozzi L. et al., 2014). Ожирение сопровождается повышением активности ароматазы, что приводит к увеличению выработки эстрадиола, который дополнительно подавляет секрецию гонадотропина и выработку Т. Этот цикл гипогонадного ожирения приводит к прогрессирующему увеличению соотношения эстрогенов и андрогенов, т.е. гормональному дисбалансу (Ngai H. et al., 2017). Ожирение увеличивает внутрибрюшное давление, что, в свою очередь, увеличивает давление на мочевой пузырь и внутрипузырное давление, что может усугубить и вызвать ухудшение симптомов ДГПЖ (Parikesit D. et al., 2016). Также центральное ожирение способствует микрососудистым заболеваниям и воспалению, что, в свою очередь, может вызвать ишемию и окислительный стресс (ОС) (Tyagi P. et al., 2018).

ОС сопровождается образованием свободных радикалов, таких как активные формы азота (RNS) и активные формы кислорода (ROS), которые могут вызывать повреждение сосудистой ткани, структуры и функции белка, а также повреждение ДНК (Minciullo P. et al., 2015). Обычно ОС нейтрализуется ферментами супероксиддисмутазой (SOD) и глутатион-S-трансферазой (GST), но их концентрация снижается при ДГПЖ. Также у больных ДГПЖ была обнаружена пониженная экспрессия ядерного фактора NRF2 – основного регулятора окислительно-восстановительного гомеостаза (Jahan N. et al., 2021). Повышенное содержание ROS, на фоне нарушения антиоксидантной защиты организма, приводит к повреждению ДНК с последующей пост-трансляционной модификацией апоптотических белков и устойчивостью клеток к апоптозу (Li Y. et al., 2019; Jahan N. et al., 2021).

Некоторые клинические исследования продемонстрировали, что низкий уровень витамина D может способствовать развитию ДГПЖ. Было обнаружено, что у пожилых китайских мужчин с дефицитом витамина D объем простаты и показатель IPSS был больше, а значение потока мочи меньше, чем у мужчин с нормальным уровнем витамина D (Zhang W. et al., 2016). Известно, что витамин D участвует в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе; является эффективным антипролиферативным средством в эпителии ПЖ и стромальных фибробластах за счет ингибирования клеточного цикла и стимулирования клеточного апоптоза; оказывает ингибирующее действие на экспрессию ЦОГ-2 и экспрессию простагландина в стромальных клетках ПЖ (Murphy A. et al., 2017). Yanbo Chen et al. продемонстрировали, что 25-ОН D блокирует передачу сигналов TGF- β , передачу сигналов NF- κ B и активирует выделение NRF2 для сдерживания ОС и воспаления клеток ПЖ (Chen Y. et al., 2021).

Таким образом, патогенез ДГПЖ имеет сложный, до конца не изученный характер. Можно выделить несколько основных факторов, влияющих на развитие данного заболевания, а именно дисбаланс гормонов (андрогенов, эстрогенов и ПРЛ), хроническое воспаление и нарушения обмена веществ.

1.3 Экспериментальные модели ДГПЖ

Для изучения патогенеза ДГПЖ наиболее подходящими экспериментальными моделями являются спонтанная и гормонально-индуцированная ДГПЖ. Помимо человека, спонтанная ДГПЖ может возникать у шимпанзе и собак. В настоящее время гиперплазия простаты у шимпанзе является самой представительной моделью для изучения ДГПЖ у людей, но ограниченная доступность этого животного делает ее мало используемой (Maharokai W. et al., 2000). Собака, как вид, уже давно используется в исследованиях этиологии и патогенеза ДГПЖ, причем исследования проводят как на спонтанных, так и на гормональных моделях. Спонтанная ДГПЖ у старых собак является предпочтительной моделью из-за патологических особенностей, неповрежденных яичек и отсутствия искусственных гормональных манипуляций, однако, данная модель очень дорогая и подвержена строгим нормативным ограничениям (Sun F., 2017). К тому же, необходимо помнить о видовых различиях, которые могут приводить к различным реакциям на терапевтическое воздействие.

В настоящее время в качестве замены спонтанным моделям приходят модели *in vitro*. В данных моделях для роста и дифференцировки культуры эпителиальных клеток ПЖ требуются многокомпонентные среды, содержащие фетальную бычью сыворотку, экстракт бычьего гипофиза, инсулин и антибиотики (Saronaro M. et al. 2020; Zhong X. et al., 2015), а также ДГТ (Jin B., An H., 2020) или Т (Oh S. et al., 2020) для имитации пролиферации. Большое влияние на чистоту таких экспериментов оказывает источник ткани: образцы, полученные при открытой простатэктомии, считаются чистой культурой эпителиальных клеток по сравнению с образцами, полученным при трансуретральной резекции, так как содержат меньшее количество фибробластов (Maharokai W. et al., 2000). Модели *in vitro* подходят для изучения регуляции механизмов функции клеток и клеточного преобразования, но клиническое значение результатов, полученных на данных моделях, требует последующего подтверждения *in vivo*.

Kato Т.и др. одними из первых сообщили об увеличении массы ПЖ при лечении кастрированных крыс Wistar тестостерона пропионатом (ТП) (Kato Т. et al., 1965), что положило начало для разработки андроген-зависимых моделей ДГПЖ. На данный момент существует несколько вариаций тестостерон-индуцированной модели ДГПЖ крыс.

Работы проводят на половозрелых самцах крыс Wistar (Shin I.S. et al., 2012) или Sprague-Dawley (Wijerathne С. et al., 2017). В некоторых исследованиях проводят предварительную кастрацию животных, чтобы исключить влияние эндогенного Т на результаты исследования (Yang X. et al., 2014; Wang L. et al., 2021; Sadeghimanesh A. et al., 2021). Кроме того, доза Т и длительность эксперимента может варьироваться. Широко распространена индукция ДГПЖ путем 4-х недельного введения Т в дозе 3 мг/кг (Wijerathne С. et al., 2017; Veeresh Babu S.V. et al., 2010; Seo Y.S. et al., 2021). Однако встречаются работы с использованием Т в дозе 5 мг/кг (Sadeghimanesh A. et al., 2021), 10 мг/кг (Hsu Ch. Yu. et al., 2021) и 25 мг/кг (Li J. et al., 2018), а также с уменьшением длительности эксперимента до 2-х недель (Altavilla D. et al., 2012).

Большое количество исследований продемонстрировали, что введение Т вызывает значительное увеличение как средней массы простаты в группе (Hsu Ch. Yu. et al., 2021), так и увеличение индекса массы простаты (Yang X. et al., 2014; Veeresh Babu S.V. et al., 2010; Sarbishegi M. et al., 2016; Shin I.S. et al., 2012) относительно интактных животных. Кроме того, наблюдались типичные паттерны железистой гиперплазии: железистая гиперплазия с эпителиальной пролиферацией, папиллярные участки выпячивались в полости железы, высота эпителия ПЖ была заметно увеличена, а площадь просвета железы уменьшена (Altavilla D. et al., 2012; Li J. et al., 2018; Hsu Ch.Yu. et al., 2021; Veeresh Babu S.V. et al., 2010). Также отмечено увеличение концентраций сывороточных и внутрипростатических андрогенов, а именно ДГТ и Т, в контрольных группах (Wijerathne С. et al., 2017; Shin I.S. et al., 2012).

Некоторые данные указывают на то, что индуцированная Т гиперплазия ПЖ опосредована повышенной передачей сигналов NF-kB и TGF- β 1. Ashraf B. Abdel-Naim и соавт. подтвердили, что уровень TGF- β 1 был значительно выше в тканях ПЖ животных, получавших Т, по сравнению с интактной группой (Abdel-Naim A.B. et al., 2018).

В работе (Сорокина И.В. и др., 2022) исследовалось влияние кастрации и различных доз Т на индукцию ДГПЖ. Авторы установили, что 4-х недельное введение ТП в дозе 20 мг/кг вызывает выраженные пролиферативные изменения в ПЖ, в отличие от дозы 3 мг/кг, а кастрация животных не дает существенных преимуществ при воспроизведении модели, но может оказывать дополнительное неконтролируемое влияние на гормональный статус животного.

В России широко распространено использование сульпирид-индуцированной модели ДГПЖ (Миронов А.Н., 2012; Borovskaja T.G. et al., 2011). Сульпирид – это антипсихотическое средство, нейролептические свойства которого связаны с антидофаминергическим действием; длительное применение препарата индуцирует гиперсекрецию ПРЛ (Тишевская Н.В. и др., 2017).

В начале 1970-х годов были опубликованы первые сообщения о стимулирующем действии ПРЛ на половые железы у нескольких видов животных, включая грызунов (Kindblom J., 2003). ПРЛ является многофункциональным гормоном, секретируемым гипофизом, который участвует в нескольких физиологических процессах путем непосредственного взаимодействия со своим родственным рецептором ПРЛ-Р, экспрессируемым в нескольких тканях человека и грызунов, включая эпителиальные клетки ПЖ (Lai K.P. et al., 2013; Nevalainen M. et al., 1997). Также установлено, что ПРЛ синтезируется локально в ПЖ, где стимулирует секрецию белков простаты и превращение Т в ДГТ (Słuczanska-Głabowska S. et al., 2010).

Сульпирид стимулирует выработку ПРЛ гипофизом, тем самым вызывая гиперплазию в латеральной (боковой) доле ПЖ, причем без каких-либо изменений

в вентральной и дорзальной долях (Lesovaya E.A. et al., 2015; Van Coppenolle F. et al., 2001), однако точные механизмы его действия еще до конца не выяснены. Известно, что ПРЛ вызывает опосредованное эстрогенами (особенно эстрадиолом-17 β) воспаление ПЖ, что, в свою очередь, может привести к ДГПЖ (Van Coppenolle F. et al., 2001; Borovskaja T.G. et al., 2011). Кроме того, у крыс с гиперпролактинемией была обнаружена более высокая экспрессия AP (Śluczanska-Głabowska S. et al., 2010) и ЭР- α (ответственные за стимуляцию пролиферации) (Zheng C. et al., 2020) в боковой доли ПЖ. Также известно, что гиперпролактинемия может усиливать активность 5-AP, что приводит к пролиферации клеток железы (Nagareda T. et al., 1986).

Также показано, что высокие уровни ПРЛ приводят к повышенному содержанию белка Bcl-2 в латеральной доли ПЖ, что свидетельствует об ингибировании апоптоза в клетках ПЖ (Van Coppenolle F. et al., 2001; Zheng C. et al., 2020). Стимулирующее действие ПРЛ может быть связано с его влиянием на орнитиндекарбоксилазу в боковой доле ПЖ. Данный фермент ограничивает скорость биосинтеза полиаминов, которые классифицированы как медиаторы роста из-за их влияния на синтез ДНК и РНК в соматических клетках (Kindblom J., 2003).

Морфологические изменения, развившиеся в ПЖ крыс после длительного введения сульпирида, были аналогичны морфологической картине ДГПЖ у человека (Тишевская Н.В. и др., 2017). В течение 2-х месяцев после начала введения сульпирида в ацинусах ПЖ крыс наблюдаются папиллярные разрастания эпителия, увеличение площади железистого эпителия, уменьшение просвета концевых отделов ацинусов и воспалительная инфильтрация стромы (Боровская Т.Г. и др., 2014).

В настоящее время показано, что сульпиридная модель ДГПЖ на животных позднего репродуктивного возраста имеет высокую прогностическую значимость в оценке эффективности лекарственных средств для пациентов с данной

патологией и может быть использована для поиска новых простатопротекторных агентов (Borovskaja T.G. et al., 2011).

1.4 Лекарственные средства, применяемые при ДГПЖ

В настоящее время самыми эффективными препаратами патогенетической терапии ДГПЖ являются ингибиторы 5-АР. Данная группа лекарственных препаратов представлена двумя синтетическими азастероидами: финастеридом (Proscar) и дутастеридом (Avodart). Оба агента являются необратимыми ингибиторами 5-АР из-за образования очень стабильных аддуктов, причем дутастерид ингибирует оба изофермента 5-АР (тип 1 и 2), в то время как финастерид ингибирует только простатоспецифическую 5-АР-II (Kim E.H. et al., 2018; Zhou Z. et al., 2020; Мартов А.Г., Ергаков Д.В., 2013; Schmidt L.J., Tindall D.J., 2011). Финастерид и дутастерид являются двумя единственными лекарственными препаратами, разработанными в результате почти 40-летних исследований стероидов в качестве ингибиторов 5-АР. В настоящее время в этом классе обнаружены другие кандидаты, такие как эпристерид, который на данный момент проходит клинические испытания (Shrivastava A., Gupta V.B., 2012).

Ингибирование 5-АР приводит к уменьшению концентрации ДГТ в предстательной железе и в системном кровотоке примерно на 70%, что способствует снижению пролиферации железистого эпителия (Филиппович В.А., Гродненский У.О., 2008; Мартов А.Г., Ергаков Д.В., 2013; Thiruchelvam N., 2014). При длительном применении финастерид способен уменьшить рост объема ПЖ примерно на 25-30%, тем самым снижая тяжесть СНМП (Мартов А.Г., Ергаков Д.В., 2013). Облегчение уродинамических симптомов ДГПЖ под действием ингибиторов 5-АР наступает только через несколько месяцев с начала применения препаратов, поэтому для более быстрого действия назначают комбинированную терапию с α -адреноблокаторами (α -АБ) (Schmidt L.J., Tindall D.J., 2011). Данные препараты блокируют α -адренорецепторы в гладкой мускулатуре мочевого пузыря, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря, уменьшению сопротивления вдоль шейки мочевого пузыря и ПЖ, тем самым

облегчая отток мочи (Спивак Л.Г., 2018; Zitoun O.A. et al., 2020). Лекарства этой группы подразделяются на неселективные α -АБ (феноксibenзамин), селективные α -АБ короткого действия (альфузозин, празозин), селективные α -АБ длительного действия (теразозин, доксазозин) и селективные к подтипу $\alpha 1$ А-АБ (тамсулозин и силодозин) (Zitoun O.A. et al., 2020; Rahman Md J. et al., 2018; Sebastianelli A. et al., 2020; Oelke M. et al., 2012; Gravas S. et al., 2018). Данная группа препаратов не влияет на объем ПЖ и не предотвращает дальнейший гиперпластический процесс в простате, что обуславливает их применение только для коррекции СНМП, то есть для симптоматической терапии (Спивак Л.Г., 2018).

Комбинация препаратов вышеуказанных групп считается наиболее правильным подходом к лечению ДГПЖ на сегодняшний день. Было показано, что терапия тамсулозином и дутастеридом более эффективна для облегчения симптомов у пациентов с ДГПЖ, чем любой из двух препаратов, используемых отдельно (Zitoun O.A. et al., 2020; Roehrborn C.G. et al., 2010; Yamaguchi O., 2013). Группа пациентов, получавших комбинированное лечение альфузозином (или доксазозином) и финастеридом продемонстрировала улучшение показателя IPSS (международная система оценки симптомов заболеваний ПЖ), в отличие от группы, получавшей только финастерид (Zitoun O.A. et al., 2020; DeWitt-Foy M. et al., 2019).

Несмотря на то, что эффективность, безопасность и экономическая выгода от использования данных классов лекарственных препаратов хорошо описана в литературе, пациент должен быть осведомлен о побочных действиях, возникающих при их применении. Ингибиторы 5-АР проявляют побочные эффекты, связанные с расстройством половой сферы, а именно - снижение либидо, эректильную дисфункцию, снижение чувствительности гениталий, боль в яичках, а также снижение фертильности у мужчин детородного возраста (Kim E. N. et al., 2018; Gravas S. et al., 2018). Кроме того, они могут вызывать гинекомастию, хроническую усталость, мышечную слабость, сухость кожи, сыпь, проблемы с памятью, депрессию (включая мысли о самоубийстве) (Pereira A., Coelho T., 2020).

В последнее время в литературе появляются данные о том, что ингибиторы 5-АР оказывают неблагоприятное действие на печень. Применение финастерида и дутастерида приводило к снижению у больных мобилизации липидов в жировой ткани, стеатозу печени и повышению активности печеночных трансаминаз (Traish A.M., 2020). α -АБ, в свою очередь, могут вызывать гипотензию, головную боль, головокружение, слабость, заложенность носа, ретроградное семяизвержение, а также оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему (Спивак Л.Г., 2018; Gravas S. et al., 2018). Кроме того, часть пациентов с ДГПЖ (до 12%) является нечувствительной к терапии ингибиторами 5-АР (Do'rsam J., Altwein J., 2009).

В настоящее время для лечения ДГПЖ и СНМП широко используются препараты или БАДы на основе экстрактов растительного сырья. Например, в Италии растительные препараты составляют примерно 50% лекарств, назначаемых для лечения ДГПЖ, по сравнению с 5% для α -АБ и 5% для ингибиторов 5-АР (Pagano E. et al., 2014). Наиболее популярными фитопрепаратами являются *Cucurbita pepo* (семена тыквы), *Pygeum africanum* (кора африканской сливы), *Serenoa repens* или *saw palmetto* (ягоды американской карликовой пальмы) и *Urtica dioica* (корни жгучей крапивы) (Gravas S. et al., 2018). Точный механизм действия растительных экстрактов остается неясным, однако известно, что они оказывают местное противовоспалительное и противоотечное, антиоксидантное, антиандрогенное, антиэстрогенное и антипролиферативное действие (Pagano E. et al., 2014; Gravas S. et al., 2018; Sudeep H.V. et al., 2020; Csikós E. et al., 2021; Kwon Y., 2019).

Экстракт *Serenoa repens* (Пермиксон, Простамол Уно, ПростатОфф) активно изучался в различных рандомизированных исследованиях. А. Alcaraz et al. показали, что данный экстракт обладает эффективностью в отношении СНМП, аналогичной тамсулозину, но с лучшей переносимостью (Alcaraz A. et al., 2021). В другом исследовании было продемонстрировано, что лечение экстрактом *Serenoa repens* (320 мг/день в течение 6 месяцев) приводит к снижению воспаления ПЖ

(Csikós E. et al., 2021). Итальянские исследования, проведенные на пациентах с ДГПЖ показали, что данный экстракт способен снижать размер ПЖ и снижать частоту мочеиспускания (Mantovani F., 2010). Однако, существует достаточное количество исследований, показывающих низкую эффективность данного препарата, а именно отсутствие влияние на СНМП и размер ПЖ (Pagano E. et al., 2014). Кроме того, в ходе некоторых клинических исследований было установлено, что экстракт *Serenoa repens* вызывает такие побочные эффекты, как слабость, понос, тошноту, головную боль, ринит, и снижение либидо (Agbabiaka T.B. et al., 2012).

Считается, что экстракт *Pygeum africanum* оказывает свое простатопротекторное действие несколькими возможными механизмами, в том числе ингибированием пролиферации фибробластов ПЖ, уровня ПРЛ и активности 5 α -редуктазы, а также за счет противовоспалительной активности (Pagano E. et al., 2014; Edgar A.A. et al., 2007). *Pygeum africanum* также оказывает положительное влияние на мочевой пузырь за счет антиоксидантного действия, снижая продукцию свободных радикалов и про-оксидантных ферментов (Pagano E. et al., 2014). Клинические исследования показали, что данный экстракт способен улучшать уродинамические показатели у мужчин с ДГПЖ (увеличение пикового потока мочи на 23% и снижение ноктурии на 19%) (Wilt T.J. et al., 1999; Pagano E. et al., 2014).

Семена тыквы (*Cucurbita pepo*) достаточно давно используются для лечения СНМП, вызванных ДГПЖ. Экстракт семян тыквы содержит большое количества фитостерола, который, по-видимому, снижает действие ДГТ (Zerafatjou N. et al., 2021). Было обнаружено, что масло семян тыквы уменьшает гиперплазию ПЖ крыс, вызванную тестостероном (Csikós E. et al., 2021). Vahlensieck W. et al продемонстрировали, что лечение тыквенными семечками приводит к существенному снижению тяжести СНМП, которое выражается в значительном улучшении качества жизни по шкале IPSS (сокращение ноктурии и увеличение максимальной скорости потока мочи) (Vahlensieck W. et al., 2015).

Менее распространенными препаратами для лечения ДГПЖ являются ингибиторы фосфодиэтилэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) и антагонисты мускариновых рецепторов. ИФДЭ-5 повышают внутриклеточный циклический гуанозинмонофосфат, тем самым снижая тонус гладкой мускулатуры детрузора, ПЖ и мочеиспускательного канала. (Gravas S. et al., 2018). Лечение данной группой лекарственных препаратов приводит к улучшению СНМП со снижением баллов по шкале IPSS (Сивков А.В. и др., 2010; Umul M., Serel T.A., 2013). Препараты с антимускариновой активностью, в свою очередь, оказывают влияние на сократительную активность мочевого пузыря. При их назначении отмечается положительная динамика в отношении ноктурии, частоты дневных мочеиспусканий и выраженности ургентности, а также в уменьшение балла IPSS (Gravas S. et al., 2018).

Таким образом, большинство лекарственных препаратов, используемых при ДГПЖ, оказывает влияние на уродинамическую составляющую данного заболевания, то есть относится к средствам симптоматической терапии. Практически единственными средствами патогенетической терапии с направленным антипролиферативным эффектом в ПЖ являются ингибиторы 5-АР. Данная группа таргетных препаратов является наиболее востребованной и эффективной при гиперплазии простаты, но побочные эффекты, возникающие при длительном курсовом применении, являются очевидным недостатком ингибиторов 5-АР, особенно для мужчин фертильного возраста. С другой стороны, фитопрепараты, которые широко используются в составе комплексной терапии ДГПЖ, являются низкоэффективными. Их действие обусловлено в основном плеiotропными эффектами (противовоспалительным, антиоксидантным, противоотечным, и т.д), в то время как их ингибирующая активность в отношении факторов, стимулирующих гиперпластические процессы в ПЖ, остается под вопросом. В связи с этим, поиск новых простатопротекторных препаратов с антипролиферативным действием в ПЖ, а также дополнительными плеiotропными свойствами является в настоящее время весьма актуальным.

Перспективными синтетическими платформами для получения таких агентов можно считать желчные кислоты, которые являются естественными метаболитами животного организма и обладают широким спектром нативной биологической активности.

1.5 Желчные кислоты

Желчные кислоты (ЖК) – это органические кислоты, производные холановой кислоты, отличающиеся тем, что к ее кольцевой структуре присоединены гидроксильные группы. ЖК относятся к классу стероидов, являются веществами животного происхождения и обладают высокой биологической активностью (Enhnen A. et al., 1999; Patel S. et al., 2022).

Первичные ЖК синтезируются в гладком эндоплазматическом ретикулеуме гепатоцитов из холестерина путем большого количества сложных превращений. К первичным ЖК относятся холевая (ХА) и хенодезоксихолевая кислоты (ХДХК), у грызунов вместо ХДХК – мурихолевая кислота (МХК). Вторичные и третичные ЖК, а именно дезоксихолевая (ДХК), урсодезоксихолевая (УДХК), литохолевая (ЛХК) и ω -МХК (для грызунов) образуются в кишечнике под воздействием ферментов кишечной микрофлоры (Martinot E. et al., 2017; Enhnen A. et al., 1999). Относительные концентрации отдельных ЖК в общем пуле у разных млекопитающих могут значительно различаться (рисунок 1), что может влиять на передачу сигналов в метаболических сетях, зависящих от них.

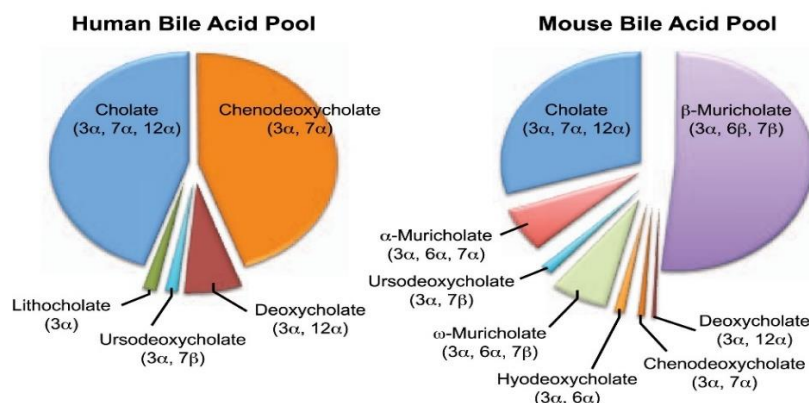


Рисунок 1 – Относительный состав ЖК человека и мыши (Aguilar V. et al., 2013)

Окисление молекулы холестерина с внедрением атомов кислорода в стерановое кольцо и в алифатический радикал приводит к резкому возрастанию дифильности ЖК и к появлению мощных сурфактантных свойств (Chiang J., 2004; Ciaula A.D. et al., 2017). Они эмульгируют капли жира, образуя смешанные мицеллы; это увеличивает площадь поверхности липидов, делая их доступными для переваривания липазами, которые иначе не могут подобраться к молекулам. Таким образом в организме транспортируются жирные кислоты, холестерин, моноглицериды, жирорастворимые витамины (витамин А, D и E) и другие неполярные компоненты, присутствующие в рационе человека (Kortner T. et al., 2013). Также мицеллы, присутствующие в желчном пузыре, служат для растворения холестерина в желчи, тем самым нарушая его кристаллизацию и образование камней в желчном пузыре (Aguilar V. et al., 2013). Способность ЖК образовывать смешанные мицеллы помогает выводить из организма катионы тяжелых металлов, которые не могут выводиться с мочой из-за плотного связывания с альбумином. Мицелла электростатически связывает данные катионы, т.к. является для них полианионом (Hofmann A.F., 2009).

У здоровых людей концентрация ЖК в крови очень низкая и может меняться в микромолярном диапазоне, что позволяет исключить их канцерогенное, токсическое или детергентное действие на организм (Zagoskin P.P., Erlykina E.I., 2020). Однако их присутствие в системном кровотоке натолкнуло на мысль о метаболических функциях данных соединений в организме, после чего были открыты высокоаффинные рецепторы ЖК – фарнезойдный X рецептор (FXR) и мембранный рецептор, сопряженный с G-белком (Такеды-рецептор, TGR5) (Zagoskin P.P., Erlykina E.I., 2020; Шептулина, А. Ф., Широкова, Е. Н., 2013). Кроме того, ЖК способны связываться с андростановым рецептором, прегнан-Х-рецептором и рецептором витамина D (Wen S. et al., 2015; Zagoskin P.P., Erlykina E.I., 2020). После обнаружения способности специфических клеточных рецепторов связывать ЖК последние были признаны новым классом стероидных гормонов.

FXR – лиганд-зависимый фактор транскрипции множества генов, активируемый желчными кислотами, причем наиболее аффинными к этому рецептору являются ХДХК и ДХК (Aguiar V. et al., 2013). FXR экспрессируется в нескольких тканях, таких как печень, кишечник, жировая ткань, сосудистая стенка, поджелудочная железа и почки (Porez G. et al., 2011). FXR-опосредованная регуляция синтеза ЖК, которая представляет собой основной путь катаболизма холестерина, предполагает участие FXR в контроле липидного обмена. Мыши, лишенные FXR, имеют повышенный уровень липидов в печени, повышенный уровень циркулирующего общего холестерина и триглицеридов, а также проатерогенный профиль липопротеинов (Copple B.L., Li T., 2016; Chiang J., Ferrell J.M., 2022). Напротив, активация FXR приводит к снижению уровней холестерина и триглицеридов в плазме крови, причем путем ингибирования белка-1с, связывающего регуляторный элемент стерола (белка увеличивающего экспрессию ряда генов, участвующих в липогенезе *de novo*) (Sato R., 2020; Keitel V. et al., 2008). Помимо ингибирования синтеза жирных кислот и триглицеридов, ЖК могут также стимулировать клиренс триглицеридов из сыворотки за счет активации липопротеинлипазы и последующего гидролиза триглицеридов в ЛПОНП и хиломикронах (Keitel V. et al., 2008). Через данный рецептор стимулируется синтез глюкокортикостероидов, усиливается экспрессия PPAR α (основного регулятора метаболизма жирных кислот), активируя липолиз и снижая липогенез (Ciaula A.D. et al., 2017; Kwong E. et al., 2015; Porez G. et al., 2011). Кроме того, FXR усиливает экспрессию рецепторов ЛПОНП, что способствует очищению крови от атерогенного холестерина (Zagoskin P.P., Erlykina E.I., 2020).

Активированный FXR регулирует в печени процессы глюконеогенеза, синтеза гликогена и чувствительность к инсулину (Hylemon P. et al., 2009; Zheng X. et al., 2021). Эти результаты подтверждаются исследованиями на мышах с нокаутом FXR, которые показывают усиление глюконеогенеза в печени и снижение поглощения глюкозы скелетными мышцами, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови (Keitel V. et al., 2008; Shapiro H. et al., 2018). Также FXR может

оказывать влияние на снижение экспрессии NF-kB фактора, что приводит к уменьшению синтеза и выделения про-воспалительных цитокинов, IFNg, TNFa, IL-6 (Gadaleta R. et al., 2011).

ЖК не только регулируют гомеостаз липидов и глюкозы, но также модулируют энергетический обмен через мембраносвязанный рецептор желчных кислот TGR5. Он является членом родопсиноподобного суперсемейства рецепторов, связанных с G-белком, с наиболее важными уровнями экспрессии в желчном пузыре, подвздошной кишке и толстой кишке (Hylemon P. et al., 2009; Porez G. et al., 2011), а также с высокими уровнями в селезенке, жировой ткани, центральной нервной системе и легких (McGlone E., Bloom S., 2019). Данный рецептор ответственен за синтез и выделение GLP-1 (глюкагон-подобный пептид-1) энтероэндокринными клетками, что снижает гликогенолиз и стимулирует выделение инсулина, повышая толерантность к глюкозе (Chávez-Talavera O. et al., 2020; Zagoskin P.P., Erlykina E.I., 2020). В модели мышей с использованием богатой жирами диеты при взаимном участии FXR и TGR5 происходит трансформация белого жира в бурый и снижается индуцированный диетой стеатоз и фиброз (Keitel V. et al., 2008).

Также TGR5 снижает активность фактора NF-kB в макрофагах и клетках Купфера, ингибирует выработку про-воспалительных цитокинов и снижает уровень окисленных ЛПНП, обладающих атерогенным действием (Pols E. et al., 2011; Shapiro H. et al., 2018; Martinot E. et al., 2017). Активация TGR5 в клетках Купфера может предотвращать избыточную продукцию цитокинов при сепсисе или обструктивном холестазе, тем самым облегчая повреждение печени (Keitel V. et al., 2008).

Связь ЖК с другими ядерными рецепторами приводит к выработке противомикробных белков, повреждению и регенерации тканей; к их участию в контроле клеточного роста и гомеостазе минералов (Zagoskin P.P., Erlykina E.I., 2020).

Кроме того, имеются данные, что ЖК могут ингибировать индуцированную ДГТ пролиферацию раковых клеток ПЖ путем изменения экспрессии проапоптотических и антиапоптотических белков (Lee W. S. et al., 2017; Goldberg A. et al., 2013).

Недавно в Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН (зав. лабораторией д.б.н. Толстикова Т.Г.) были впервые получены данные о простатопротекторной активности ДХК и ряда ее производных. Данные соединения были запатентованы как агенты-прототипы ингибиторов 5-АР, обладающие простатопротекторным действием, гипохолестеринемической и противовоспалительной активностями. Показано, что в модели экспериментальной ДГПЖ, индуцированной тестостероном, ДХК и ее алифатические оксадиазольные производные снижают пролиферацию железистого эпителия простаты, не уступая финастериду (Сорокина И.В. и др., 2021). Кроме того, установлено, что они обладают плеiotропными свойствами – противовоспалительным и гипохолестеринемическим эффектами – которые потенциально могут усилить их терапевтическую эффективность в отношении сочетанных коморбидных заболеваний у больных ДГПЖ (Сорокина И.В. и др., 2021).

В связи с широким спектром фармакологических эффектов, ЖК можно рассматривать как потенциальные агенты для предупреждения развития воспалительных заболеваний, метаболического синдрома, ожирения и диабета 2-го типа, которые, как известно, играют важную роль в патогенезе ДГПЖ. Их стероидная структура, потенциальная возможность связываться с 5-АР и антипролиферативная активность позволяет рассматривать данный класс соединений как перспективный для поиска новых агентов, обладающих как целевой простатопротекторной активностью, так и плеiotропными свойствами.

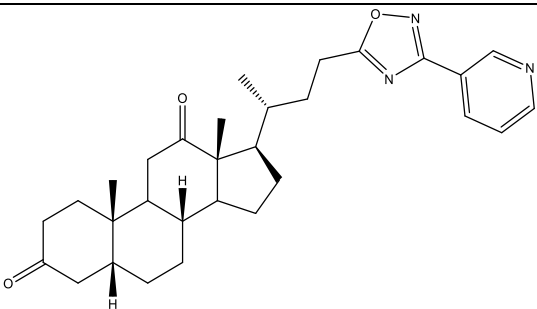
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Исследуемые соединения и референсные препараты

Исследуемые соединения по химической структуре относятся к 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольным производным дезоксихолевой кислоты. Предварительно методом молекулярного докинга из данных производных была создана виртуальная библиотека лигандов к 5-АР, из которой были выбраны 1,2,4-оксадиазольное производное ДХК, содержащее *мета*-пиридиновый фрагмент (**I**) и 1,3,4-оксадиазольные производные, содержащие *пара*-пиридиновый (**II**) или *пара*-хлорфенильный (**III**) (таблица 1), имеющие минимальные энергии связывания с активным центром фермента. Предложенные для исследования соединения были впервые синтезированы в Лаборатории физиологически активных веществ (ЛФАВ) НИОХ СО РАН (заведующий лабораторией - чл.-корр. Салахутдинов Н.Ф.).

Исследуемые вещества растворяли в воде с добавлением Твина-80 и вводили внутривентрикулярно с помощью атравматичного зонда с закругленной оливой на конце (по 0,2 мл на 10 г массы тела мыши и по 0,2 мл на 100 г массы тела крысы). В качестве референсного препарата в моделях ДГПЖ использовали синтетический ингибитор 5-АР – финастерид (пенестер); в моделях воспаления – индометацин. Дозы производных ДХК выбраны на основе предварительных экспериментов, дозы референсных препаратов взяты из литературных источников (Jeon W.Y. et al., 2017; Колла В.Э., Сыропятов Б.Я., 1998).

Таблица 1 – Исследуемые соединения и референсные препараты, использованные в работе

Агент	Структурная формула	Синтезировано
24-нор-3,12-диоксо-5 β -холан-23-(3'-(пиридин-3''-ил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил) (I)		ЛФАВ, НИОХ СО РАН

24-нор-3α,12α-дигидрокси-5β-холан-23-(5'-(пиридин-4''-ил)-1',3',4'-оксадиазол-2'-ил), (II)		ЛФАН НИОХ СО РАН
24-нор-3α,12α-дигидрокси-5β-холан-23-(5'-(4''-хлорфенил)-1',3',4'-оксадиазол-2'-ил) (III)		ЛФАН НИОХ СО РАН
Финастерид (Пенестер) – референсный препарат. Необратимый ингибитор 5-альфа-редуктазы II,		«Зентива», Чешская Республика
Пермиксон – референсный препарат. Растительный простатопротектор.	Сереноа ползучей плодов экстракт липидостероловый	«Пьер Фабр», Франция
Индометацин (субстанция) – референсный препарат. Нестероидное противовоспалительное средство.		«Fluka BioChemika», Италия

2.2 Молекулярное моделирование исследуемых агентов в сайт связывания 5 α -редуктазы

Молекулярное моделирование осуществлялось в среде визуализации Schrodinger Maestro с использованием приложений из пакета Schrodinger Small Molecule Drug Discovery Suite 2017-1. Трехмерные структуры производных были получены эмпирически в приложении LigPrep с использованием силового поля OPLS3 (Harder E. et al., 2016). Принимались во внимание все возможные таутомерные формы соединений, а также все ионизированные формы соединений в диапазоне pH 7.0 ± 2.0 . Для расчетов применялась модель 5-альфа-редуктазы с PDB ID 7BW1 (Xiao Q. et al., 2020) (разрешение 2,8 Å). Для моделирования возможного механизма связывания с выбранной мишенью выполнялся молекулярный докинг соединений в сайт связывания аддукта финастерида и НАДФ-Н в приложении Glide (Friesner R. et al., 2006). Область поиска для расчетной функции докинга была выбрана автоматически, исходя из размеров и физико-химических свойств аддукта. Применялся алгоритм повышенной точности докинга XP (extra precision). Докинг проводился в сравнении с аддуктом финастерида и НАДФ-Н. Его трехмерная структура была получена в базе данных PubChem и подготовлена в приложении LigPrep. Нековалентные взаимодействия соединений в сайте связывания визуализировались с помощью Biovia Discovery Studio Visualizer BIOVIA DS, Berman HM, Westbrook J, et al. Dassault Systèmes.

Данный этап работы выполнялся под руководством с.н.с. Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН, к.б.н. Баяева Д.С.

2.3 Экспериментальные животные

В данной работе использовали 72 самца крыс стока Wistar массой 290-400 г, 140 мышей-самцов CD-1 и 80 мышей-самцов линии СВА массой 25-30 г, полученных из вивария ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН.

Все манипуляции с животными проводились в строгом соответствии с законодательством РФ, Приказом Минздрава РФ № 199н от 01.04.2015 г. и

положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совет Европейского Союза от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых в научных целях.

Во время экспериментов животные находились в стандартных пластиковых клетках с древесным автоклавируемым подстилом, при обычном световом режиме – «день-ночь», при температуре воздуха +20-22 С°, влажности - не более 50%, достаточном объеме воздухообмена (вытяжка-приток) 8:10. Животные получали стандартный гранулированный корм *ad libitum* (полнораационный гранулированный корм для мелких лабораторных грызунов, конвенциональных и SPF-категории, апатогенный, автоклавируемый; ГОСТ Р 51849-2001, производитель ЗАО «Ассортимент-Агро», Россия, Сергиев Посад, сертификат соответствия № РОСС RU.ПР73. Н36709). Крыс выводили из экспериментов декапитацией, мышей – цервикальной дислокацией.

2.4 Экспериментальные модели

2.4.1 Тестостероновая модель ДГПЖ

В эксперимент на тестостероновой модели ДГПЖ брали 36 половозрелых самцов крыс стока Wistar массой 320-400 г, которые случайным образом были разделены на 6 групп по 6 животных в каждой. Крысам контрольной, референсной и опытных групп вводили подкожно тестостерона пропионат (ТП) («ДАЛЬХИМФАРМ», Россия) в дозе 20 мг/кг в течение 30 дней (Kortam M. et al., 2022). Через час после ТП опытным группам крыс вводили внутривентрикулярно водно-твиновую суспензию изучаемых агентов (**I**, **II** и **III**) в дозе 20 мг/кг, референс-группе - водно-твиновую суспензию препарата финастерид (Пенестер) в дозе 10 мг/кг (Jeon W.Y. et al., 2017), контрольной группе – воду с добавлением Твин-80. Группа интактных животных (фон) не подвергалась воздействиям. Через 4 недели всех животных выводили из эксперимента декапитацией, извлекали вентральную часть ПЖ, фиксировали в 10 % нейтральном формалине для дальнейшего проведения гистологических исследований.

2.4.2 Сульпиридная модель ДГПЖ

В опыт на сульпиридной модели ДГПЖ брали 36 половозрелых самцов крыс стока Wistar массой 290-350 г, которые случайным образом были разделены на 6 групп по 6 животных в каждой. Крысам контрольной, референсной и опытных групп вводили внутрибрюшинно сульпирид (Эглонил) в дозе 40 мг/кг в течение 60 суток (Van Corpenolle F. et al., 2001; Миронов А.Н., 2012). Через час после сульпирида опытным группам крыс вводили внутривентрикулярно водно-твиновую суспензию изучаемых агентов (**I**, **II** и **III**) в дозе 20 мг/кг, референс-группе – водно-твиновую суспензию препарата финастерид (Пенестер) в дозе 10 мг/кг (Jeon W.Y. et al., 2017), контрольной группе – воду с добавлением Tween-80. Группа интактных животных (фон) не подвергалась воздействиям. Через 2 месяца всех животных выводили из эксперимента декапитацией, извлекали латеральную часть ПЖ и фиксировали в 10 % нейтральном формалине. Экспериментальный материал использовали для проведения морфологических исследований.

2.4.3 Модель экссудативного воспаления, вызванного гистамином

В эксперимент брали 80 мышей-самцов CD-1 массой 25-30 г, которых делили на 10 групп по 8 особей (контрольная, референсная и 8 опытных). Мышам опытных групп вводили внутрибрюшинно водно-твиновую суспензию исследуемых агентов (ДХК, производные **I**, **II** и **III**, финастерид и пермиксон). Все исследуемые агенты вводились в дозе 20 мг/кг. Финастерид и пермиксон дополнительно вводили в дозах, эффективных на моделях ДГПЖ, согласно ранее опубликованным работам: (10 мг/кг (Jeon W.Y. et al., 2017) и 50 мг/кг (Paubert-Braquet M. et al., 1996) соответственно). Референсным препаратом являлся индометацин, который вводили внутрибрюшинно в виде водно-твиновой суспензии в эффективной дозе 20 мг/кг (Колла В.Э., Сыропятов Б.Я., 1998). Контрольная группа получала воду с добавлением Твина-80.

Через 1 час после введения агентов всем животным вводили в апоневроз задней лапы по 0,05 мл 0,01% водного раствора гистамина («Sigma Aldrich») (Тринус Ф.Н., 1974). Через 5 часов после введения гистамина мышей забивали

путем цервикальной дислокации позвоночника, отсекали обе задние лапы, определяли массу каждой. Противовоспалительный эффект оценивали по величине индекса воспаления, который определяли как отношение разности масс воспаленной (m_v) и интактной (m_u) лап к массе интактной лапы, выраженное в процентах (формула 1):

$$ИО = \frac{m_v - m_u}{m_u} \cdot 100\% \quad (1)$$

2.4.4 Модель псевдоаллергического воспаления, вызванного конканавалином-А

В эксперимент брали 80 мышей-самцов линии СВА массой 25-30 г, которых разделили на 10 групп по 8 особей. Группы и режим введения агентов аналогичен предыдущей модели. Через сутки введение всех веществ повторяли, а через 1 час после введения агентов всем животным вводили в апоневроз задней лапы по 0,02 мл раствора конканавалина-А («Sigma Aldrich») концентрацией 5 мг/кг. Коллатеральная лапа оставалась интактной. После чего через 1 час мышей забивали путем цервикальной дислокации позвоночника, отсекали обе задние лапы, взвешивали каждую и определяли индекс воспалительного отека лапы по формуле 1.

2.4.5 Определение острой токсичности

В эксперимент брали 60 мышей-самцов CD-1 массой 20-25 г. Животных делили на 5 групп по 6 животных (по одной группе на дозу вещества). Исследуемые соединения растворяли в воде с Твин-80 и вводили внутривенно в дозах 750 и 1500 мг/кг в объеме по 0,2 мл/10 г веса мыши. Наблюдение за состоянием животных проводили через 1 час, 4 часа и далее каждые сутки в течение 14 дней. Регистрировали количество летальных исходов в каждой группе. Величину среднесмертельной дозы определяли методом пробит-анализа по логарифмической шкале «доза-эффект» (Саноцкий И.В., 1970).

2.5 Методы исследования

2.5.1 Морфологические методы исследования

Морфологическое исследование ПЖ проводилось светооптическим методом. Орган фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 4 суток. Для дальнейшей гистологической обработки вырезали из вентральной (тестостероновая модель ДГПЖ) и латеральной доли (сульпиридная модель ДГПЖ) простаты образцы толщиной 5 – 7 мм путем поперечного рассечения, подвергали стандартной обработке на гистологическом комплексе MICROM («Carl Zeiss», Германия) по следующему протоколу:

1. Этанол 60° – 30 мин;
2. Этанол 70° – 1 час;
3. Этанол 80° – 1 час;
4. Этанол 96° – 1 час 10 мин;
5. Бутанол – 1 час;
6. Этанол-ксилол – 30 мин;
7. Ксилол I – 40 мин;
8. Ксилол II – 40 мин;
9. Гистопласт I – 3 часа при $t^{\circ}=60^{\circ}\text{C}$;
10. Гистопласт II – 5 часов при $t^{\circ}=60^{\circ}\text{C}$.

Заливку в парафиновые блоки проводили на станции AP 280 (для заливки в блоки использовали гистопласт с t° плавления 58°). Срезы толщиной 4-5 мкм изготавливали на ротационном микротоме НМ 335 Е, окраску гематоксилином Лилли - Майера (по прописи Р. Лилли) и 10% эозином проводили на автомате HMS 70 (время окраски 1 час 15 мин).

Дополнительно срезы окрашивали по методу ШИК – гематоксилин - оранжевый G. Эта окраска является удобным обзорным методом, позволяющим наиболее полно ориентироваться в развитии патологических изменений в предстательной железе. В препаратах хорошо дифференцируются клеточные

элементы и ШИК – положительные структуры: гликоген, базальные мембраны, ретикулиновые волокна, глико - и мукопротеиды. Методика окраски:

1. Депарафинирование в спиртах, вода;
2. Окисление в 0,5% растворе йодной кислоты – 10 мин;
3. Ополаскивание дистиллированной водой;
4. Реактив Шиффа – 20 мин;
5. Промывка в 3-х порциях свежеприготовленной сернистой воды;
6. Промывка в проточной воде – 10 мин;
7. Гематоксилин Лилли-Майера – 10 мин;
8. Промывка в проточной воде – 10 мин;
9. Ополаскивание дистиллированной водой;
10. 2% оранжевый G в 5%-водном растворе фосфорновольфрамовой кислоты – 2-3 сек;
11. Ополаскивание дистиллированной водой, обезвоживание спиртами, просветление ксилолом, заключение в бальзам.

Полученные гистологические препараты исследовали в световом микроскопе Axioscop 40. Микрофотографии сделаны при помощи фотокамеры AxioCam MRc с использованием программного обеспечения AxioVision (все оборудование - «Carl Zeiss», Германия).

2.5.2 Морфометрический анализ

Анализ срезов проведен при увеличении микроскопа x400 с использованием окулярной сетки на 289 точек (Автандилов Г.Г., 1990; 2002). В тканевом микрорайоне ПЖ подсчитывали объемную плотность (V_v) эпителия, стромальной ткани и просвета железы.

Объемную плотность каждого структурного компонента предстательной железы определяли по его доле по формуле 2:

$$V_v = x/n \quad (2)$$

где, x – количество точек, приходящихся на определенный структурный компонент; n – общее количество подсчитанных точек (Автандилов Г.Г., 1990). Данные представлены в условных единицах (у.е.).

2.6 Статистическая обработка данных

Обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 (Stat Soft. Inc. USA 1984 – 2011). Для представления количественных показателей в таблицах вычисляли медиану и квартильных размах (КР). Сравнение данных проводили с использованием дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, последующее попарное сравнение групп проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Молекулярное моделирование связывания 5-АР с оксадиазольными производными ДХК

Образование ДГТ из Т происходит при участии 5-АР, которая катализирует необратимую редукцию 4,5-двойной связи в 3-кетостероидах до одинарной. Для протекания реакции необходим донор гидрид-иона в виде кофактора НАДФН (рисунок 2А).

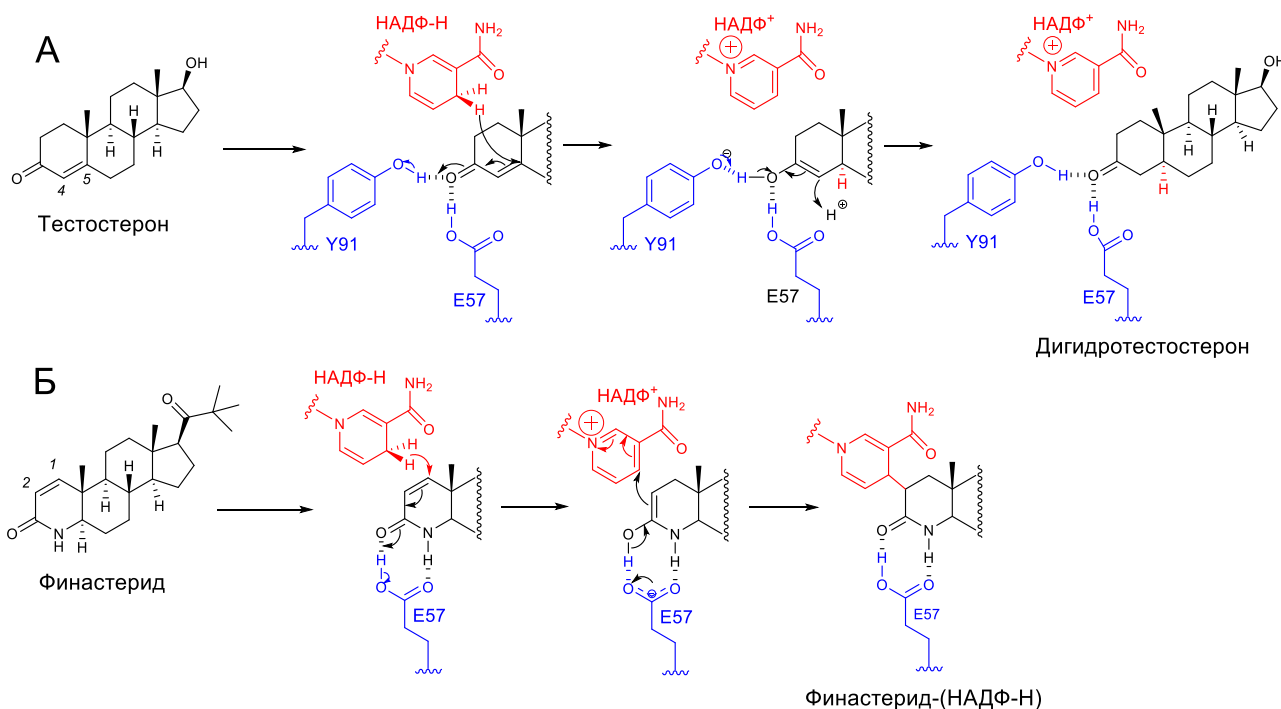


Рисунок 2 – Механизмы превращения Т в ДГТ (А) и образования ковалентного аддукта НАДФН и финастерида (Б) в активном центре 5-АР, где красным цветом выделен кофактор НАДФН, синим – аминокислотный остаток активного центра 5-АР (Xiao et al. 2020a)

Сайт связывания НАДФН и стероидов представляет собой туннелеобразную полость, состоящую из глубокого гидрофильного кармана, связывающего молекулу НАДФ-Н, и гидрофобного входного отдела, где располагается стероидная молекула. Карман связывания НАДФН преимущественно образован положительно заряженными аминокислотными остатками, формирующими

большое количество водородных связей и электростатических взаимодействий с полярными группами НАДФН. Стероидные молекулы стабилизированы в сайте связывания за счет гидрофобных взаимодействий стероидного ядра.

Анализ рентген-кристаллографических моделей взаимодействия 5-АР и финастерида показывает высокую вероятность образования ковалентного аддукта финастерида с НАДФ-Н по 2 положению цикла А финастерида (рисунок 2Б) (Xiao et al. 2020a). Следует отметить, что образование ковалентного аддукта приводит к необратимой блокаде мишени, что в случае 5-АР вызывает блокаду катализируемой реакции образования ДГТ.

Возникновение аддуктов с НАДФ-Н теоретически возможно и с другими стероидными молекулами, такими как производные ДХК. Кето-енольная таутомерия в цикле А соединения **I** способствует появлению ненасыщенных связей, по которым может происходить присоединение молекулы НАДФН. Также теоретически возможно образование аддуктов с НАДФ-Н при участии атомов гетероциклических заместителей производных **I**, **II** и **III**.

Среди возможных аддуктов производного **I** в сайт связывания 5-АР могут проникать только аддукты **Ia** (присоединение по 2-ому положению цикла А) и **Ib** (присоединение к атому азота пиридинового кольца заместителя). Аддукт **Ic** из-за стерических препятствий не способен проникать в сайт связывания, так как при присоединении молекулы НАДФН к азотам 1,2,4-оксадиазольного цикла образуется более разветвленная структура (рисунок 3А).

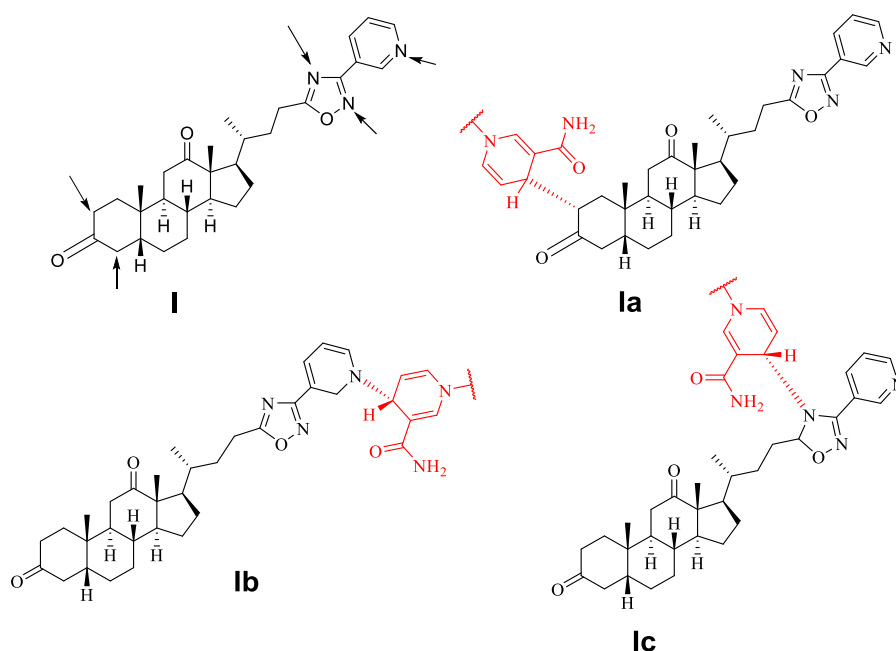


Рисунок 3А – Возможные аддукты между производным **I** и НАДФН.

Стрелками показаны возможные места связывания, красным цветом выделен кофактор НАДФН

В сайт связывания 5-АР также способен проникать аддукт производного **II**, у которого молекула НАДФН может быть связана с атомом азота пиридинового цикла - **IIa** (рисунок 3Б). Единственным аддуктом производного **III**, способным проникать в активный центр 5-АР является **IIIa**, у которого НАДФН присоединяется к атому азота в 3 положении 1,3,4-оксадиазольного цикла (рисунок 3В).

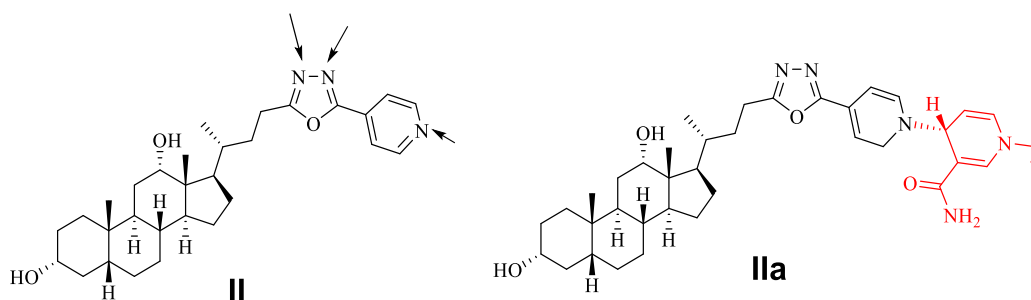


Рисунок 3Б – Возможные аддукты между производным **II** и НАДФН.

Стрелками показаны возможные места связывания, красным цветом выделен кофактор НАДФН

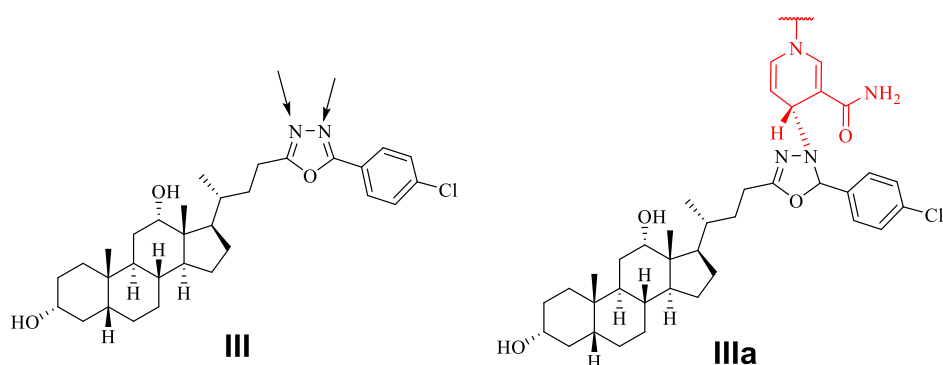


Рисунок 3В – Возможные аддукты между производным **III** и НАДФН.
Стрелками показаны возможные места связывания, красным цветом выделен кофактор НАДФН

Таким образом, наиболее близким к финастериду по характеру связывания с 5-АР является аддукт **Ia**, обладающий структурным сходством с финастеридом по кето-группе в положении 2 цикла А стероидного каркаса ДХК, к которому присоединяется НАДФН. При этом связывание молекулы происходит в стероидном кармане сайта, а гетероциклический заместитель выходит за пределы сайта связывания, не участвуя в образовании водородных связей. В отличие от аддукта **Ia**, остальные возможные лиганды оксадиазольных производных ДХК (**Ib**, **IIa** и **IIIa**) проникают в полость сайта связывания частью молекулы, состоящей из алифатического участка и гетероциклических структур заместителя. При этом стероидная часть молекулы этих производных располагается за пределами сайта связывания между петлевыми структурами трансмембранного домена (рисунок 4). Следует отметить, что все аддукты оксадиазольных производных ДХК участвуют в нековалентных взаимодействиях с аминокислотными остатками в сайте связывания 5-АР, поэтому это взаимодействие является обратимым, что также характерно для Т.

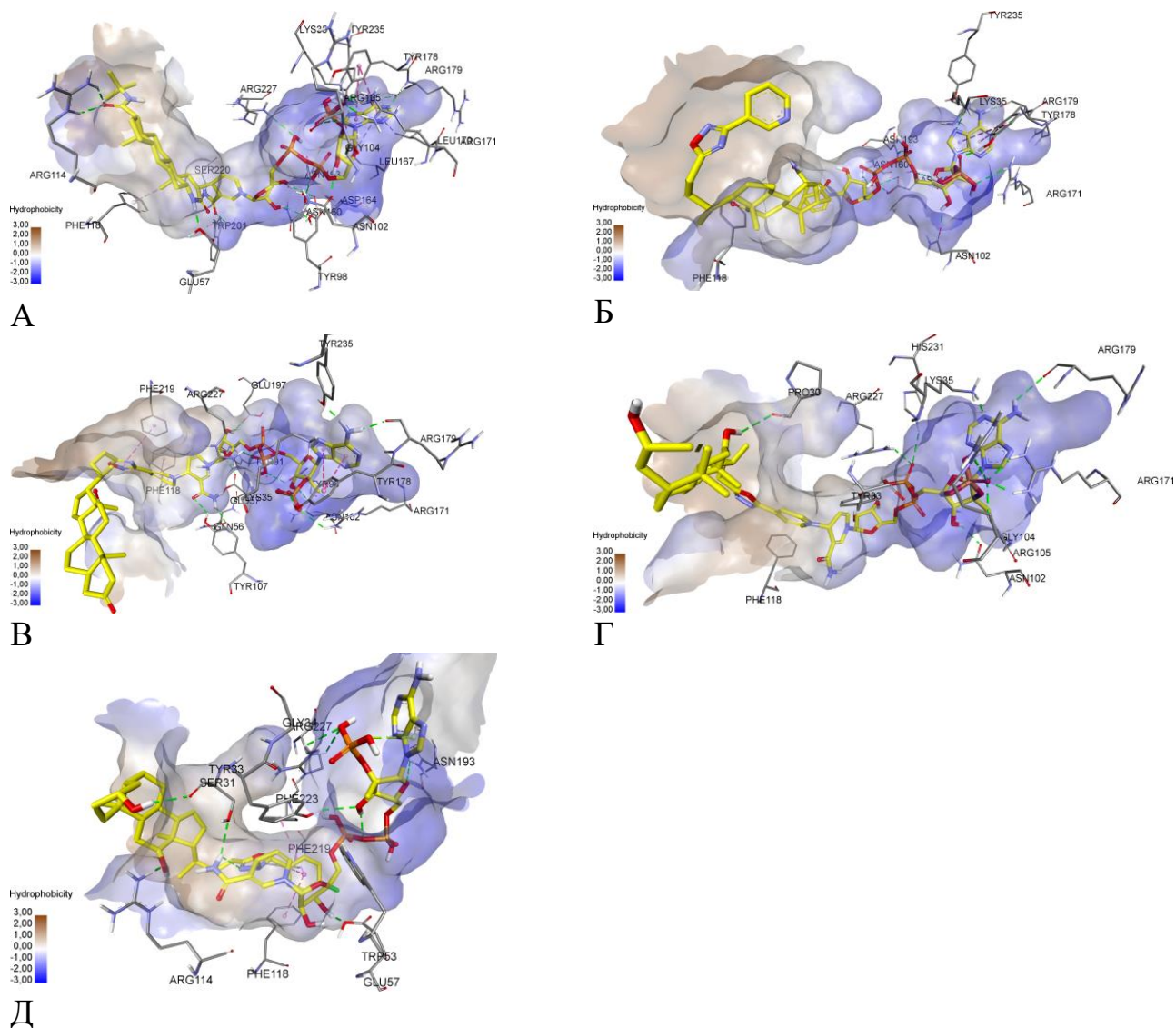


Рисунок 4 – Особенности расположения и нековалентных взаимодействий аддуктов НАДФН и производных ДХК в сайте связывания 5-АР в сравнении с аддуктом НАДФН-финастерид. А – финастерид; Б – **Ia**; В – **Ib**; Г – **IIa**; Д – **IIIa**.

Нековалентные взаимодействия соединений в активном сайте показаны пунктирными линиями: зелеными – водородные связи, фиолетовые – стэкинг-взаимодействия, розовыми - гидрофобные взаимодействия

В результате выполнения расчетной функции докинга были получены значения оценочной минимальной энергии связывания, представленные в таблице 2.

Таблица 2 – Расчетные значения энергии связывания аддуктов оксадиазольных производных ДХК и финастерид с НАДФН в сайте связывания 5-АР

Лиганд (НАДФН-вещество)	Энергия связывания*, ккал/моль
Финастерид	-20,504
Ia / Ib	-14,67 / -17,93
IIa	-14,77
IIIa	-13,07

Примечание: *истинной энергией связывания не является, рассматривать как оценочное значение (docking score).

Согласно представленным данным, оксадиазольные производные **I**, **II** и **III** имеют близкие к финастериду значения оценочной энергии связывания, что указывает на теоретически высокую вероятность их связывания с активным центром 5-АР.

3.2 Морфологическое исследование эффектов оксадиазольных производных ДХК в предстательной железе крыс в тестостероновой модели ДГПЖ

При морфологическом исследовании установлено, что у интактных животных ПЖ имеет типичное строение. Снаружи простата покрыта плотной соединительнотканной капсулой, которая продолжается в строму, представленную волокнисто-мышечными перегородками с хорошо развитыми гладкомышечными клетками, содержит кровеносные сосуды различного калибра, мелкие ганглии. Секреторная часть простаты представлена концевыми отделами и выводными протоками многочисленных желез, отличающихся размерами и локализацией (рисунок 5). Простатические железы выстланы преимущественно однослойным кубическим или призматическим эпителием, а также многорядным призматическим эпителием. Просветы желез заполнены секретом, имеющим ШИК

– положительную окраску (рисунок 6). Воспалительных и дегенеративных изменений в ткани предстательной железы не выявлено.

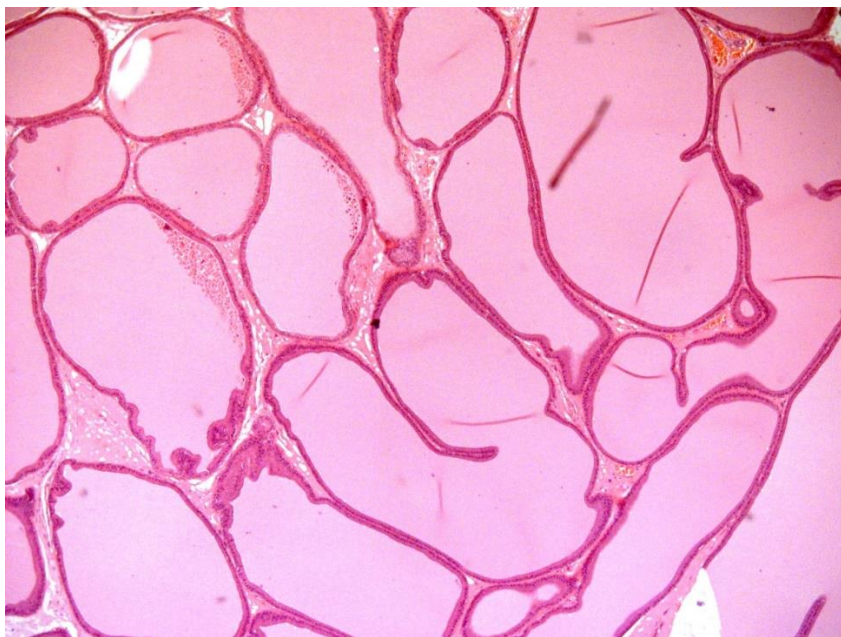


Рисунок 5 – Вентральная доля ПЖ интактной крысы. Выводные протоки желез заполнены секретом бледно-розового цвета. Интерстициальная ткань тонкими прослойками окружает железы. Окраска гематоксилином и эозином $\times 100$

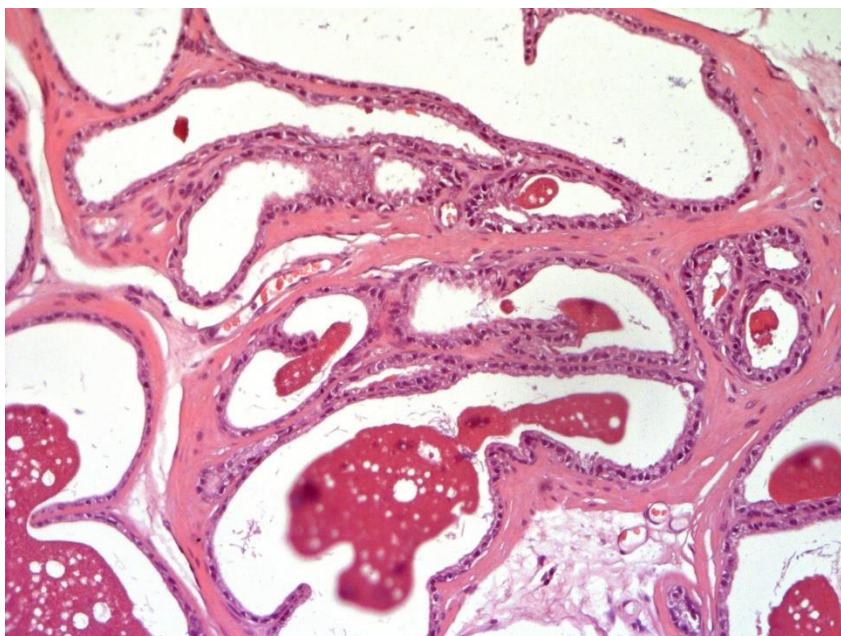


Рисунок 6 – Вентральная доля ПЖ интактной крысы. В просвете желез простатические конкреции. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$

4-х недельное введение ТП в дозе 20 мг/кг приводит к развитию выраженного гиперпластического процесса. В ПЖ отмечается формирование дополнительных очагов пролиферации с образованием разветвленных папиллярных структур в просвете ацинусов. Железистый эпителий в ацинусах активно пролиферирующий, высокий призматический с гиперхромными ядрами, местами многорядный с большим количеством митозов (рисунок 7). В железистом эпителии визуализируется вакуольная дистрофия. Во всех отделах ПЖ отмечено выраженное венозное полнокровие и отек стромы. Прогрессирование пролиферативной активности ацинарных структур сопровождается нарушением оттока секрета из ацинусов, их кистозным расширением с атрофией эпителия (рисунок 8). Просвет желез заполнен секретом в виде эозинофильной субстанции и слущенными эпителиальными клетками. Выявленные патологические изменения соответствуют III – IV стадии гиперпластического процесса.

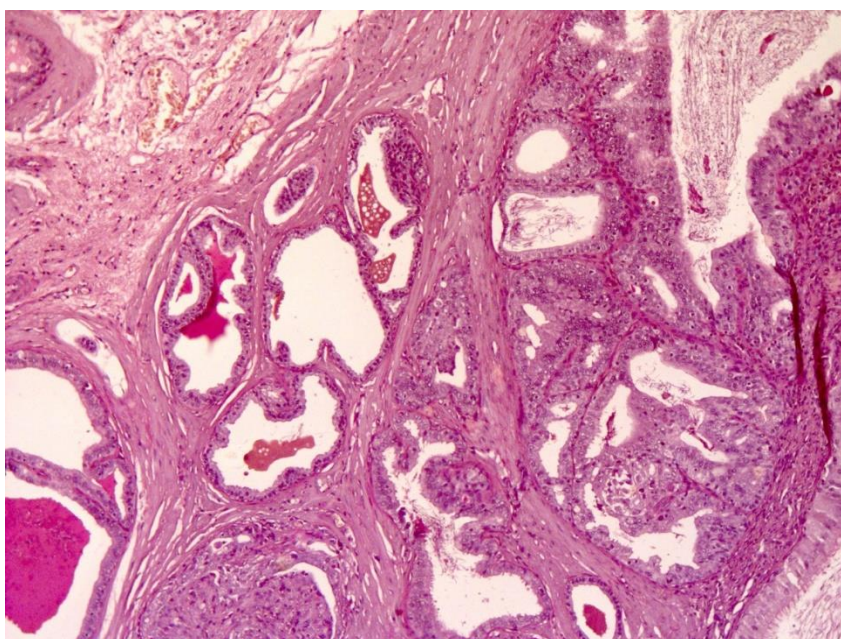


Рисунок 7 – Вентральная доля ПЖ крысы контрольной группы после 4-х недельного введения ТП. Выраженная пролиферация железистого эпителия. Утолщение соединительнотканых прослоек. Окраска ШИК – гематоксилин – оранжевый G $\times 200$

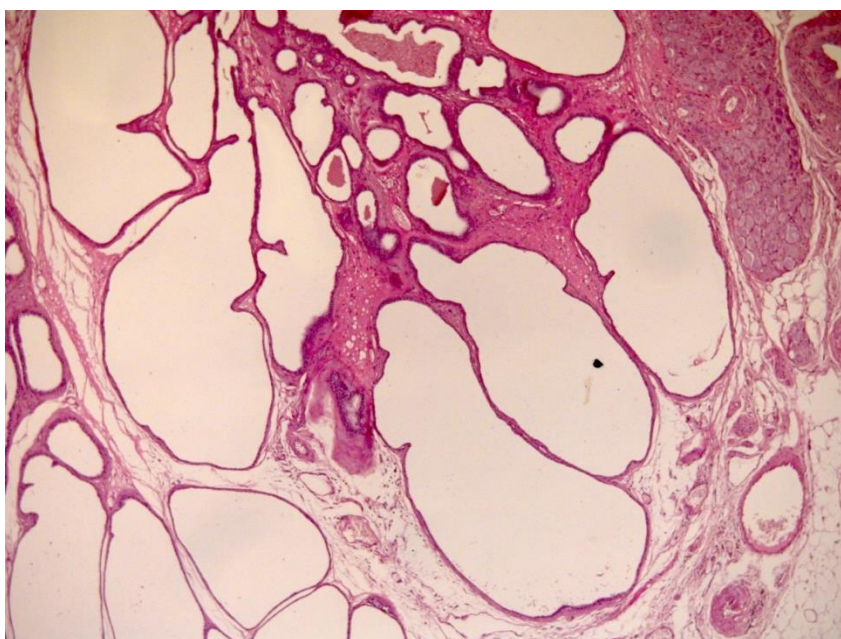


Рисунок 8 – Вентральная доля ПЖ крысы контрольной группы после 4-х недельного введения ТП. Кистозно расширенные выводные протоки желез и утолщение соединительнотканых прослоек. Окраска ШИК – гематоксилин – оранжевый G $\times 100$

Введение животным финастерид на фоне ТП приводит к снижению выраженности гиперпластического процесса, который у всех животных этой группы соответствует папиллярной очаговой гиперплазии I - II стадии. В состоянии призматического эпителия ацинусов отмечено отсутствие выраженных признаков пролиферации и атипии (рисунок 9). В эпителиоцитах визуально уменьшается количество митозов. Вместе с тем, на фоне введения финастерид в железистом эпителии сохраняется вакуольная дистрофия, а также выраженные гемодинамические нарушения: венозное полнокровие, отек и лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация стромы. Наблюдаются и признаки частичного нарушения оттока секрета из ацинусов с очаговым кистозным расширением и атрофией эпителия. Просвет желез заполнен секретом в виде эозинофильной субстанции и слущенными клетками (рисунок 10).

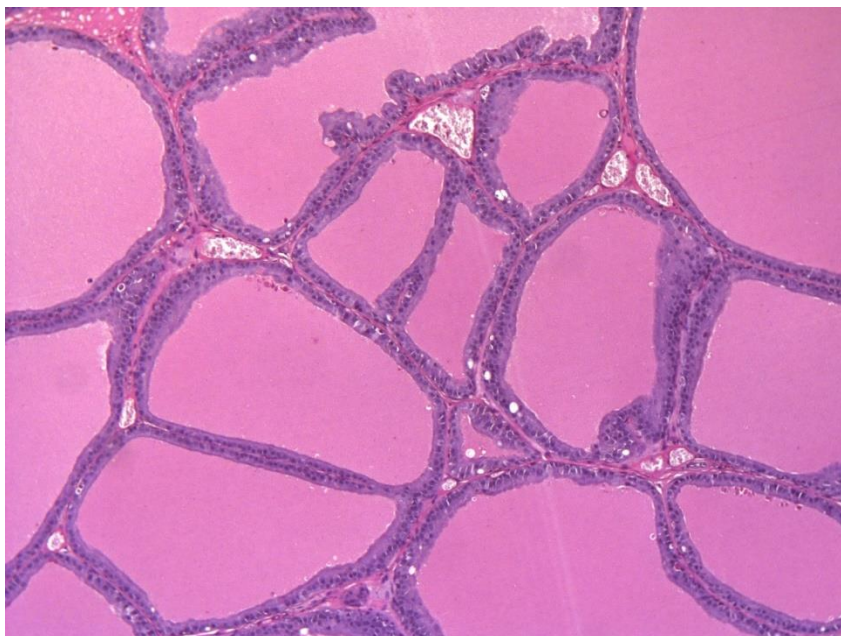


Рисунок 9 – Вентральная доля ПЖ крысы после введения ТП и финастерида. Кистозно расширенные выводные протоки желез и утолщение соединительнотканых прослоек. Окраска ШИК – гематоксилин – оранжевый G
×200

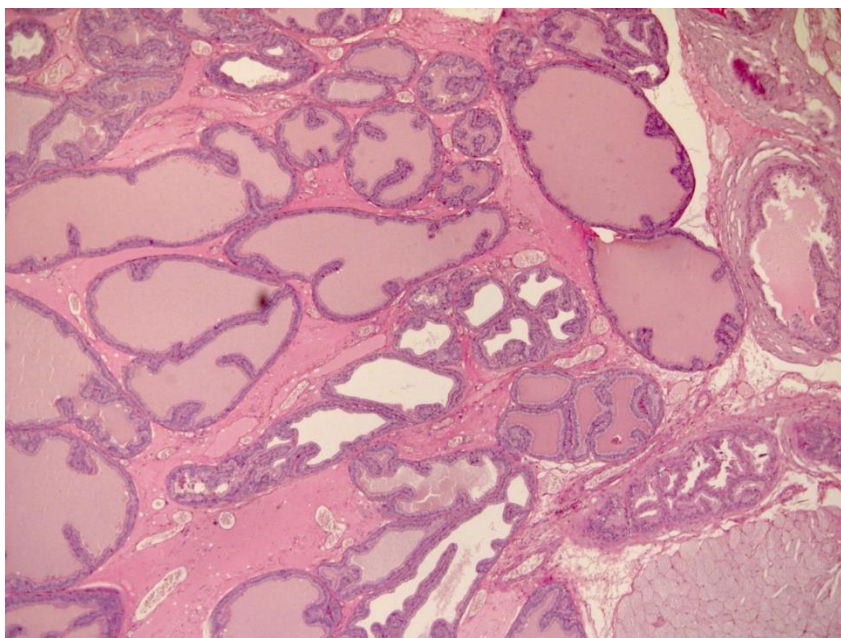


Рисунок 10 – Вентральная доля ПЖ крысы после введения ТП и финастерида. Кистозно расширенные выводные протоки желез, отек соединительнотканых прослоек. Окраска ШИК – гематоксилин – оранжевый G
×100

У животных с введением агентов **I**, **II** и **III** на фоне ТП морфологическая картина в вентральном отделе ПЖ является в целом схожей как в данных группах, так и в сравнении с референсной группой. У всех животных наблюдается регрессия гиперпластических процессов, которая заметна в железистой части простаты и по выраженности соответствует папиллярной очаговой гиперплазии I - II стадии. Железистый эпителий в ацинусах отмечен как призматический без повышенной митотической активности (рисунок 11А, Б, В, Г). Отличительной особенностью ПЖ в данных группах является отсутствие дистрофических изменений в железистом эпителии, некоторое улучшение гемодинамических процессов в виде слабо выраженных отека стромы и венозного полнокровия. Выводные протоки желез частично кистозно расширены, с атрофичным эпителием. Просвет желез заполнен секретом в виде эозинофильной субстанции.

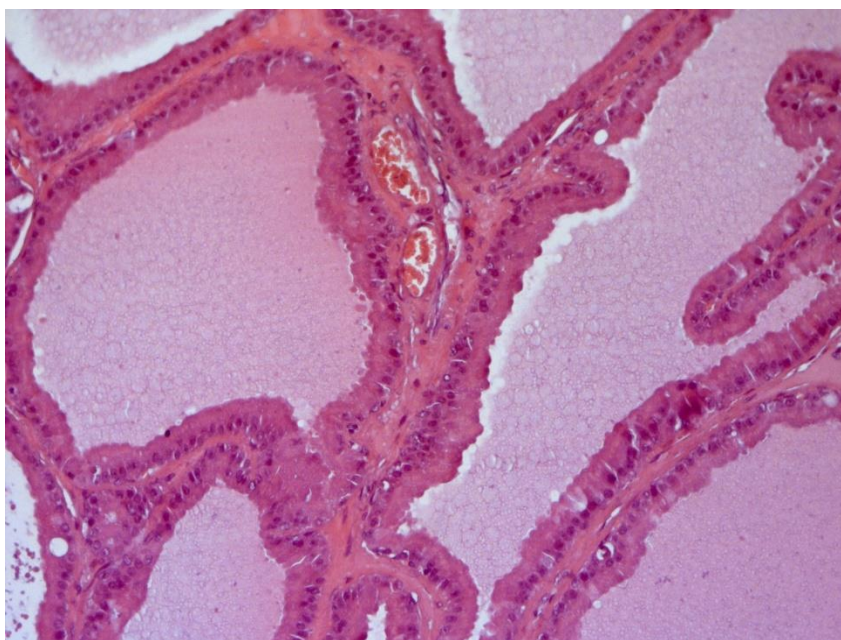


Рисунок 11А – Вентральная доля ПЖ крысы после введения ТП и агента **I**. Железистый эпителий без дистрофических изменений. Окраска гематоксилин и эозин. ×200

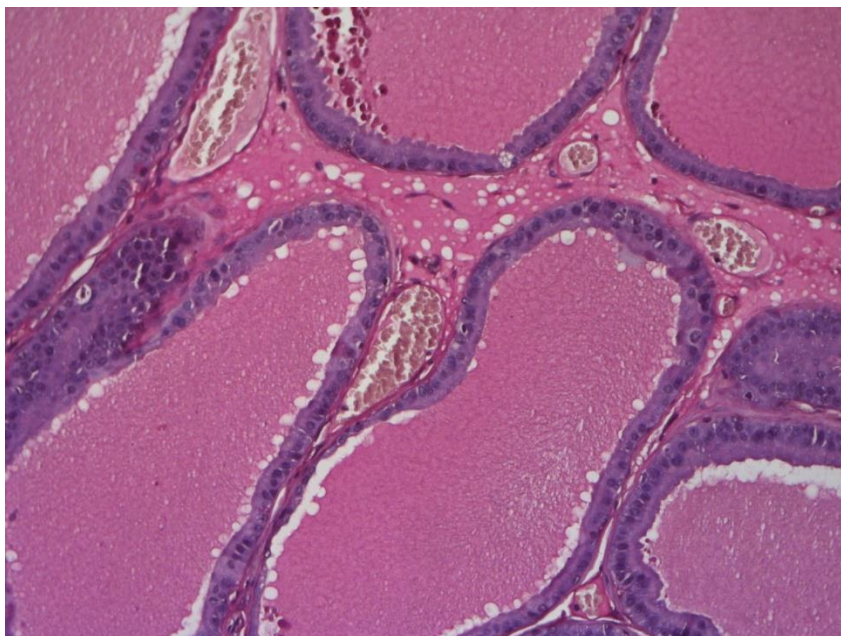


Рисунок 11Б – Вентральная доля ПЖ крысы после введения ТП и агента **I**. Железистый эпителий без дистрофических изменений. Незначительный отек стромы. Окраска ШИК - гематоксилин – оранжевый G. $\times 200$

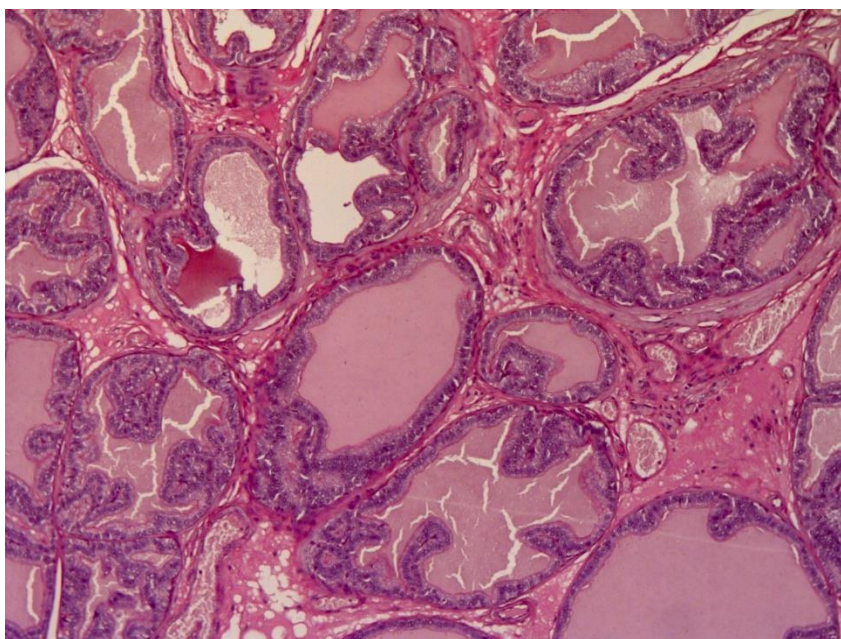


Рисунок 11В – Вентральная доля ПЖ крысы после введения ТП и агента **II**. Железистый эпителий без дистрофических изменений. Венозное полнокровие и отек стромы. Окраска ШИК - гематоксилин – оранжевый G. $\times 200$

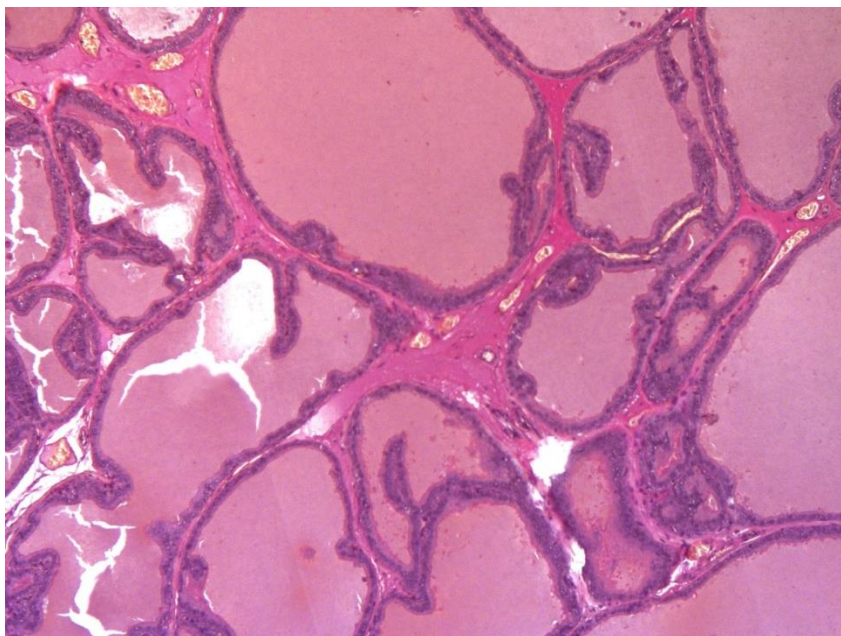


Рисунок 11Г – Вентральная доля ПЖ крысы после введения ТП и агента **III**. Железистый эпителий без дистрофических изменений, незначительный отек стромы. Окраска ШИК - гематоксилин – оранжевый G. $\times 200$

3.3 Влияние оксадиазольных производных ДХК на морфометрические показатели основных структурных элементов ПЖ в тестостероновой модели ДГПЖ

В результате 4-недельного введения ТП у контрольных животных заметно увеличиваются показатели V_v железистого эпителия и стромы (оба в 1,6 раз), что приводит к сужению просвета желез (в 1,4 раз) по сравнению с интактными животными (таблица 3). Отмеченные эффекты статистически достоверны (кроме стромы).

Введение соединений **I**, **II** и **III** достоверно снижает V_v эпителия (соответственно в 1,4; 1,7 и 1,3 раз) относительно контроля и референсного препарата, который в данном случае проявляет незначительный эффект (таблица 3). Подобную тенденцию можно отметить и в строме ПЖ, где на фоне ТП оксадиазольные производные более существенно снижают показатели V_v относительно контроля, чем финастерид. Наиболее значимый эффект проявляет соединение **III**, в остальных группах уменьшение объема стромы является

недостовверным (таблица 3). Под влиянием оксадиазольных производных ДХК просвет желез восстанавливается до показателей интактной нормы. В меньшей степени данный показатель увеличивается при введении референсного препарата (таблица 3).

Таблица 3 – Изменение показателей объемной плотности (V_v) структурных компонентов предстательной железы крыс под влиянием оксадиазольных производных ДХК в тестостероновой модели ДГПЖ

Группа	Показатели объемной плотности (V_v), у.е.		
	Желез.эпителий	Строма	Просвет желез
Интактные	0,27±0,04	0,16±0,13	0,46±0,19
Контроль	0,42±0,08 $\wedge p=0,0369$	0,26±0,02	0,34±0,05 $\wedge p=0,0369$
Финастерид	0,38±0,02	0,27±0,10	0,36±0,08
Агент I	0,29±0,05 * $p=0,0120$ # $p=0,0120$	0,19±0,07	0,50±0,03 * $p=0,0120$ # $p=0,0120$
Агент II	0,25±0,11 * $p=0,0369$	0,19±0,07	0,47±0,12 * $p=0,0121$ # $p=0,0367$
Агент III	0,32±0,05 * $p=0,0120$ # $p=0,0373$	0,19±0,10 * $p=0,0367$	0,47±0,11 * $p=0,0122$

Примечание: Медиана±КР, $\wedge p<0,05$ – достоверное отличие от интактной группы; * $p<0,05$ – достоверное отличие от контрольной группы; # $p<0,05$ – достоверное отличие от референсного препарата.

Таким образом, в тестостероновой модели ДГПЖ под действием оксадиазольных производных ДХК значимое снижается объем железистого эпителия и существенно увеличивается просвет желез. Производное III дополнительно достоверно снижает объем стромы, у соединений I и II это действие проявляется в виде тенденции. Обнаруженные эффекты превосходят действие финастерида.

3.4 Морфологическое исследование эффектов оксадиазольных производных ДХК в предстательной железе крыс в сульпиридной модели ДГПЖ

Морфологическое исследование ПЖ интактных животных не выявило патологических изменений в железистом и стромальном компартментах. Секреторная часть простаты представлена концевыми отделами и выводными протоками многочисленных желез, которые выстланы преимущественно однослойным кубическим или призматическим эпителием. Просветы желез заполнены секретом, имеющим ШИК – положительную окраску. Строма представлена волокнисто-мышечными перегородками, содержит кровеносные сосуды различного калибра, мелкие ганглии. Клеточные элементы соединительной ткани стромы имеют морфологические признаки фибробластов, так и гладкомышечных клеток. Воспалительно-дегенеративных изменений в ткани предстательной железы не выявлено (рисунок 12).

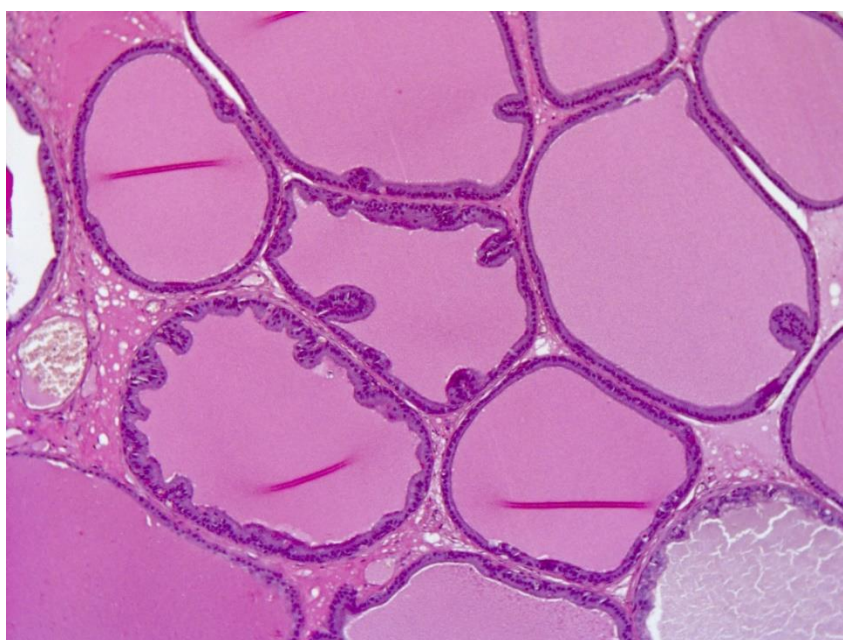


Рисунок 12 – Латеральная доля ПЖ интактной крысы. Патологические изменения отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$

После 8-ми недельного введения сульпирида у животных наблюдается развитие очаговой железистой гиперплазии ПЖ. В секреторной части отмечается формирование дополнительных очагов пролиферации с образованием

папиллярных структур в просвете ацинусов (рисунок 13). Железистый эпителий в ацинусах высокий призматический, активно пролиферирующий с гиперхромными ядрами (рисунок 14). Прогрессирование пролиферативной активности ацинарных структур сопровождается нарушением оттока секрета из ацинусов и их кистозным расширением. Кистозно расширенные железы, выстланы кубическим эпителием, просвет этих желез заполнен секретом в виде эозинофильной и ШИК–позитивной субстанции (рисунок 15). Во всех отделах ПЖ выявляется выраженное венозное полнокровие, отек и коллагенизация стромы (рисунок 16). Таким образом, выявленные патологические изменения соответствуют II - III стадии гиперпластического процесса.

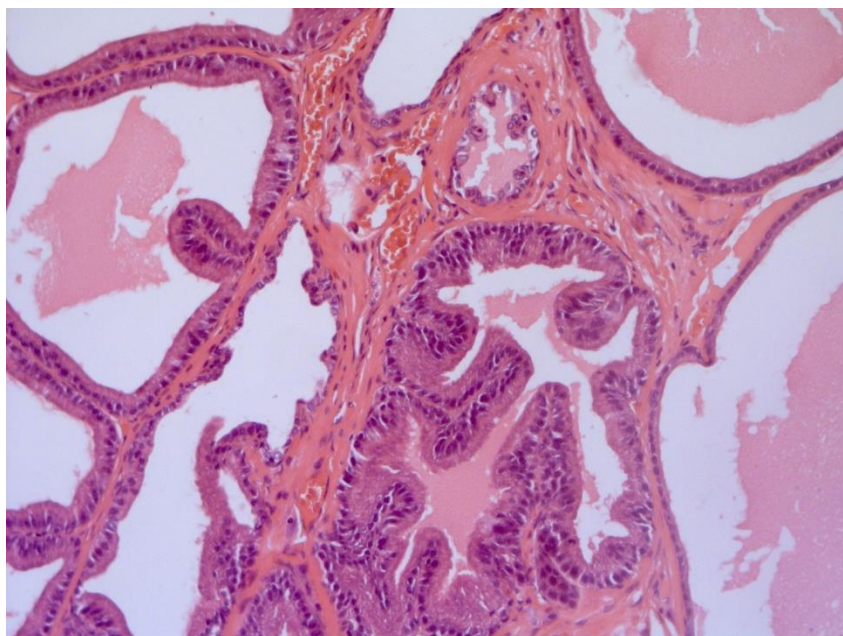


Рисунок 13 – Латеральная доля ПЖ крысы контрольной группы после 8-недельного введения сульпирида. Дополнительные очаги пролиферации с образованием папиллярных структур в просвете ацинусов. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$

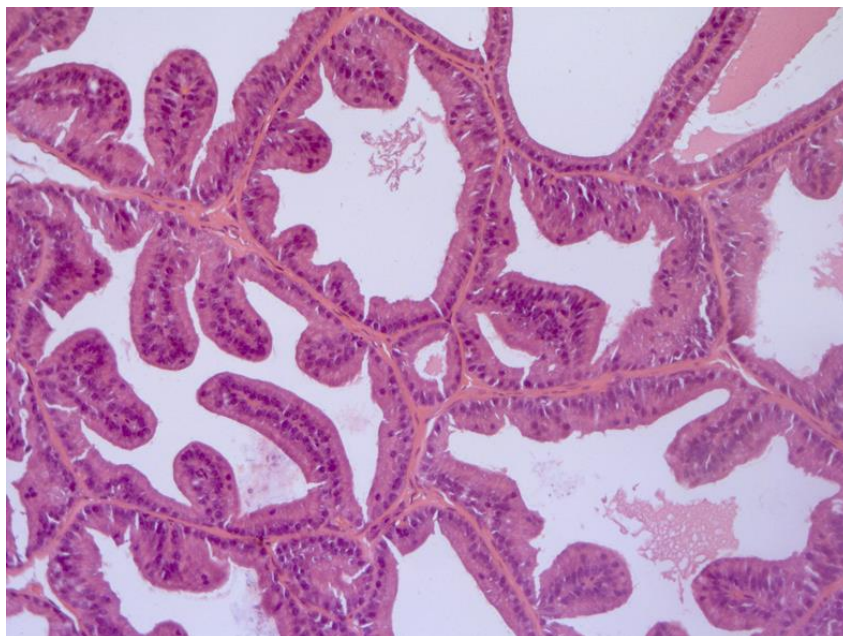


Рисунок 14 – Латеральная доля ПЖ крысы контрольной группы после 8-недельного введения сульпирида. Активно пролиферирующий эпителий. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$

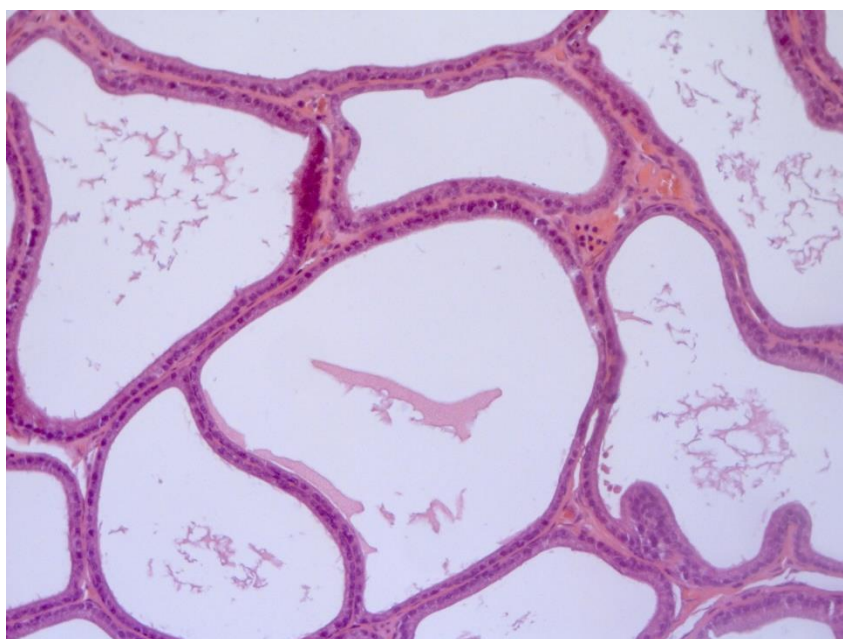


Рисунок 15 – Латеральная доля ПЖ крысы контрольной группы после 8-недельного введения сульпирида. Кистозно расширенные железы с атрофичным эпителием. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$

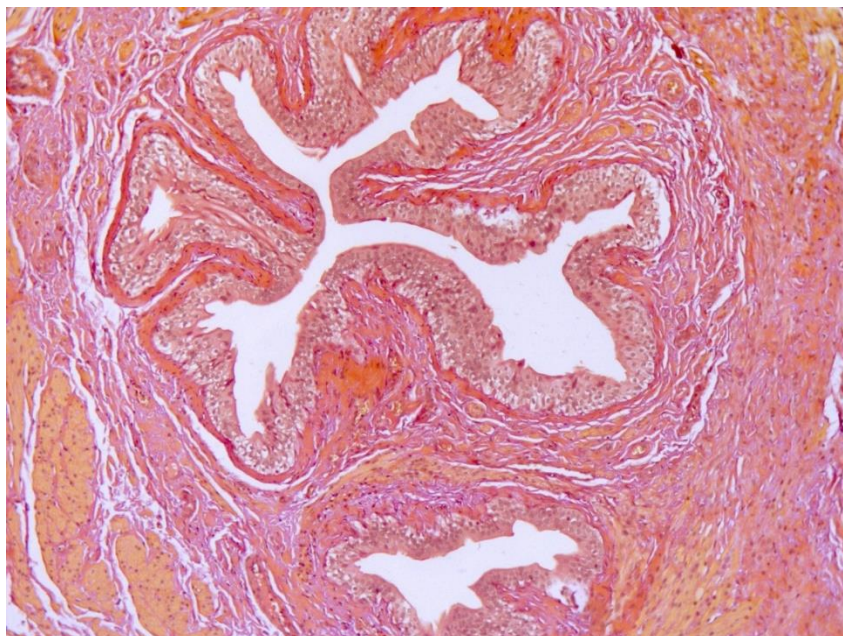


Рисунок 16 – Латеральная доля ПЖ крысы контрольной группы после 8-недельного введения сульпирида. Коллагенизация и отек стромы. Окраска ШИК - гематоксилин – оранжевый G $\times 200$

В группе животных, получавших сульпирид и препарат сравнения финастерид сохраняются признаки гиперпластического процесса в виде очаговой гиперплазии железистого эпителия (рисунок 17), выраженной коллагенизации стромы (рисунок 18), гемодинамических нарушений - полнокровие сосудов и плазматический отек межуточной ткани (рисунок 19).

У всех животных, получавших изучаемые агенты **I**, **II** и **III** отмечается регрессия патологических изменений. Наиболее ярко эта положительная динамика выражена у крыс, получавших производное **III**. В этой группе животных пролиферативные процессы в секреторной части ПЖ менее выражены, чем у животных референсной группы (рисунок 20). Железистый эпителий в ацинусах призматический однорядный, без признаков гетерогенности. В строме периуретральной зоны сохраняются гемодинамические нарушения, в виде венозного полнокровия и отека, что приводит к затруднению оттока секрета из желез и сопровождается их кистозным расширением (рисунок 21). Стенки кровеносных сосудов утолщены, просветы их сужены. У животных, получавших

агенты I и II наблюдаются изменения аналогичные описанным в группе животных, получавших референсный препарат финастерид (рисунок 22, 23).

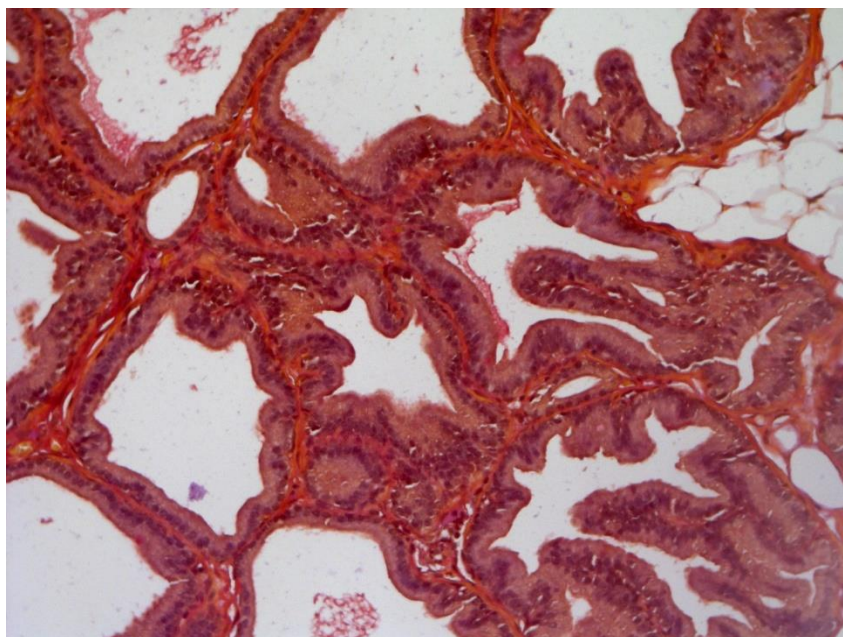


Рисунок 17 – Латеральная доля ПЖ крысы после введения сульпирида и финастерида. Гиперплазия железистого эпителия. Окраска ШИК - гематоксилин – оранжевый G $\times 200$

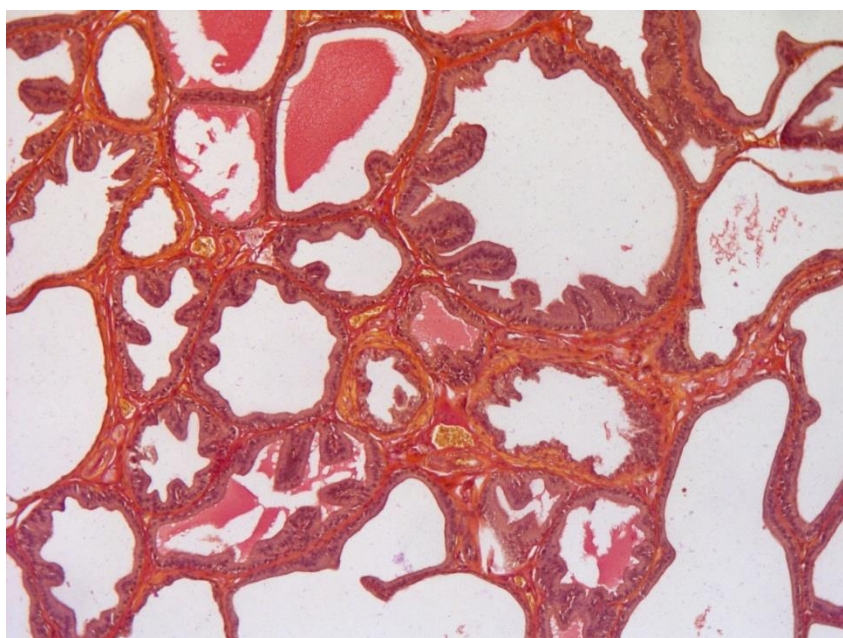


Рисунок 18 – Латеральная доля ПЖ крысы после введения сульпирида и финастерида. Гиперплазия железистого эпителия и коллагенизация стромы.

Окраска ШИК - гематоксилин – оранжевый G $\times 200$

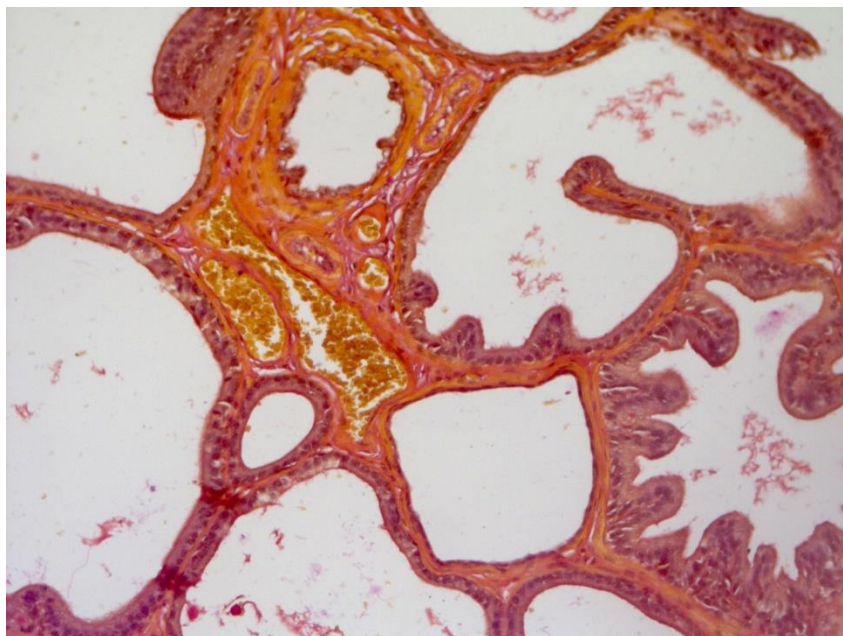


Рисунок 19 – Латеральная доля ПЖ крысы после введения сульпирида и финастерида. Полнокровие сосудов и плазматический отек межуточной ткани.

Окраска ШИК - гематоксилин – оранжевый G $\times 200$

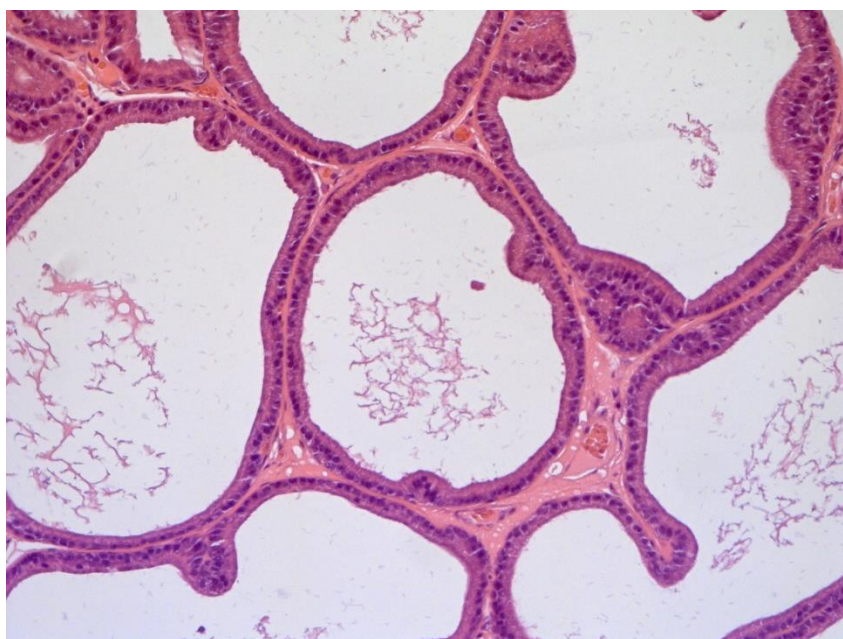


Рисунок 20 – Латеральная доля ПЖ крысы после введения сульпирида и производного III. Регрессия гиперпластических процессов. Окраска гематоксилин и эозин $\times 200$

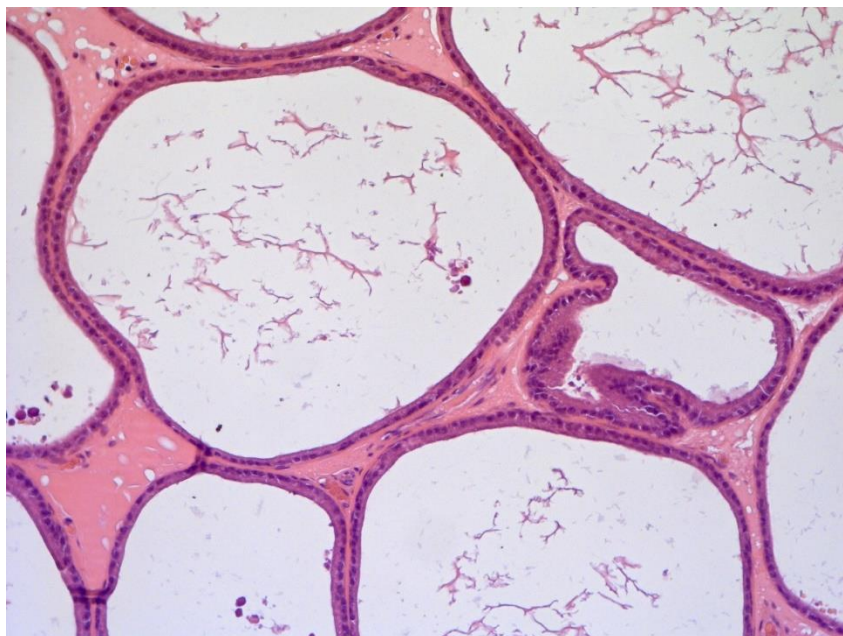


Рисунок 21 – Латеральная доля ПЖ крысы после введения сульпирида и производного **III**. Отек стромы, кистозное расширение желез. Окраска гематоксилин и эозин $\times 200$

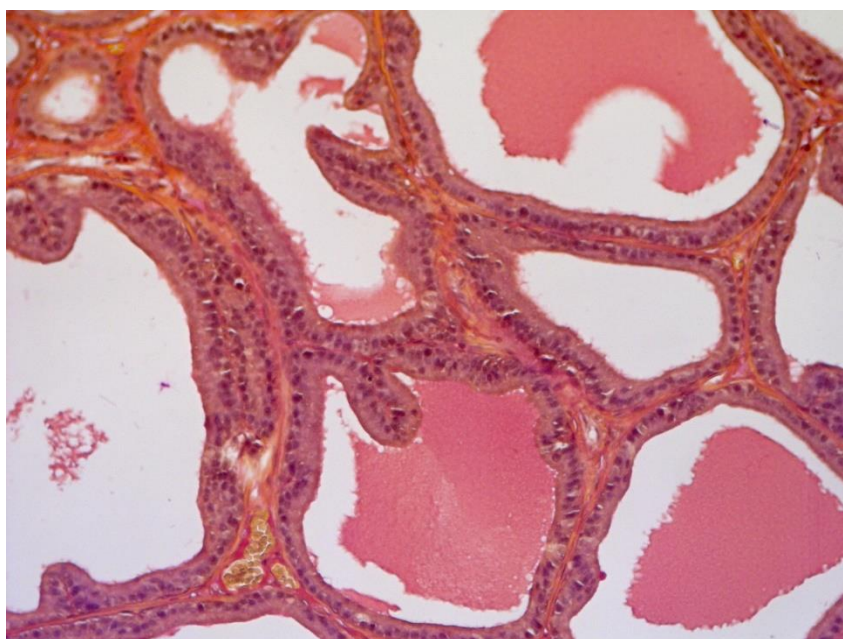


Рисунок 22 – Латеральная доля ПЖ крысы после введения сульпирида и производного **I**. Гиперплазия эпителия, отек и коллагенизация стромы. Окраска ШИК - гематоксилин – оранжевый G $\times 200$

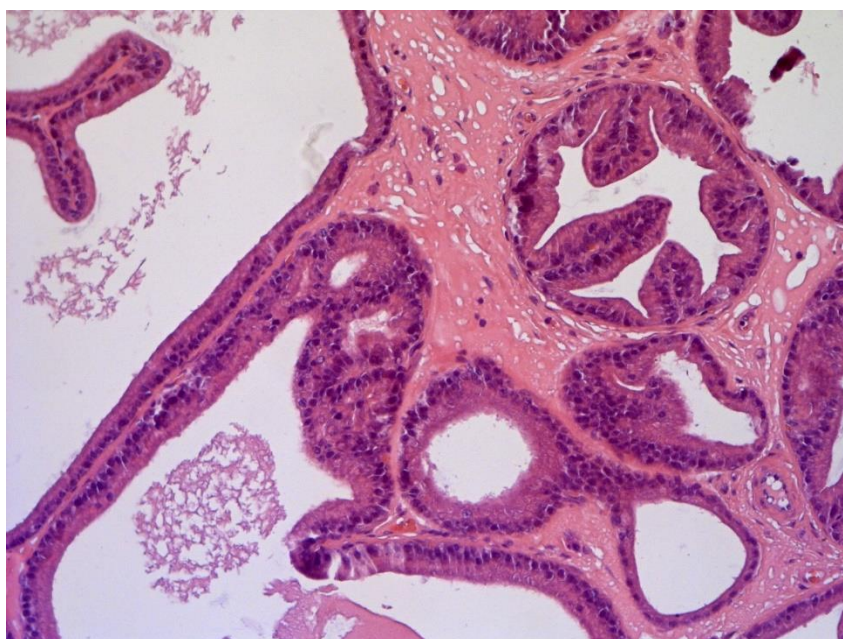


Рисунок 23 – Латеральная доля ПЖ крысы после введения сульпирида и производного **I**. Гиперплазия эпителия, отек стромы. Окраска гематоксилин и эозин $\times 200$

3.5 Влияние оксадиазольных производных ДХК на морфометрические показатели основных структурных элементов ПЖ в сульпиридной модели ДГПЖ

По данным морфометрического анализа, 8-недельное введение сульпирида вызывает у контрольных животных достоверное увеличение объемной плотности стромы (в 1,4 раза) и уменьшение объемной плотности просвета желез (в 1,2 раза) относительно интактных. Повышение объемной плотности железистого эпителия было незначимым (в 1,1 раза) (таблица 4). На этом фоне введение крысам соединений **I**, **III** и референсного препарата вызывает достоверное, относительно контроля, снижение объемной плотности железистого эпителия (соответственно в 1,2, 1,7 и 1,2 раза). Такое же действие производного **II** имеет недостоверный характер (таблица 4). Следует отметить, что антипролиферативный эффект соединения **III** в железистом эпителии достоверно выше, чем у финастерида (таблица 4).

Под влиянием агентов показатели объемной плотности стромы снижаются до незначимых различий с интактными животными во всех опытных и референсной группах (таблица 4). Наиболее выраженное уменьшение стромального показателя относительно контроля наблюдается у крыс с введением производного **III** и финастерида (достоверное уменьшение объемной плотности в 1,6 и 1,4 раза соответственно). У производных **I** и **II** аналогичный эффект имеет недостоверный характер относительно контроля (таблица 4). На фоне сульпирида все исследуемые соединения и референсный препарат достоверно, относительно контрольной группы, увеличивают объемную плотность просвета желез (в 1,3-1,5 раз), при этом у производного **III** этот эффект достоверно выше референсного препарата (таблица 4).

Таблица 4 – Изменение показателей объемной плотности (V_v) плотности структурных компонентов предстательной железы крыс под влиянием оксадиазольных производных ДХК в сульпиридной модели ДГПЖ

Группа	Показатели объемной плотности (V_v), у.е.		
	Желез.эпителий	Строма	Просвет желез
Интактные	0,35±0,01	0,14±0,03	0,51±0,06
Контроль	0,38±0,06	0,19±0,08 $\wedge p=0,0369$	0,42±0,08 $\wedge p=0,0120$
Финастерид	0,32±0,01 $*p=0,0283$	0,14±0,01 $*p=0,0122$	0,54±0,01 $*p=0,0122$
Агент I	0,31±0,03 $*p=0,0367$	0,16±0,06	0,56±0,02 $*p=0,0367$
Агент II	0,31±0,11	0,14±0,04	0,53±0,09 $*p=0,0283$
Агент III	0,23±0,01 $*p=0,0122$ $\#p=0,0283$	0,12±0,04 $*p=0,0122$	0,65±0,04 $*p=0,0122$ $\#p=0,0283$

Примечание: Медиана±КР, $\wedge p<0,05$ – достоверное отличие от интактной группы; $*p<0,05$ – достоверное отличие от контрольной группы; $\#p<0,05$ – достоверное отличие от референсного препарата.

Таким образом, в сульфипридной модели ДППЖ исследуемые оксадиазольные производные ДХК оказывают однонаправленное действие с финастеридом, выражающееся в нормализации состояния основных структурных элементов ткани ПЖ. Оксадиазольные производные I и II проявляют простатопротекторные эффекты в ткани ПЖ близкие по характеру и выраженности к финастериду, тогда как производное III обладает более высокой антипролиферативной активностью в железистом эпителии и строме ПЖ, чем референсный препарат.

3.6 Противовоспалительная активность оксадиазольных производных ДХК в модели острого экссудативного воспаления, индуцированного гистамином

В модели воспаления, индуцированного гистамином, установлено, что все оксадиазольные производные ДХК при внутрибрюшинном введении в дозе 20 мг/кг оказывают достоверное противовоспалительное действие. Размер отека составляет 51,6 - 66,8% относительно контрольной группы. Соединения I, II и III снижают средний индекс отека лапы мыши относительно контроля соответственно в 1,5; 1,9 и 1,9 раз, не уступая референсному препарату индометацину (снижение отека в 2 раза) (таблица 5). Кроме того, введение финастерида в дозе 20 мг/кг и пермиксона в дозе 50 мг/кг приводит к достоверному уменьшению среднего индекса отека лапы мыши в 2 раза относительно контрольной группы. ДХК в рамках данной модели не проявила противовоспалительной активности.

Таблица 5 – Влияние исследуемых соединений на величину отека лапы мышей, вызванного гистамином

Группа	Доза, мг/кг	Индекс отека, %	Индекс отека в % относительно контроля	Противовоспалительная активность, %
Контроль	-	45,54±25,67	100	-
ДХК	20	37,28±25,49	81,86	18,14

Агент I	20	30,44±14,46 *p=0,0206	66,84	33,16
Агент II	20	23,50±8,81 *p=0,0026	51,60	48,40
Агент III	20	24,54±10,82 *p=0,0012	53,89	46,11
Финастери д	10	22,37±37,13	49,12	50,88
Финастери д	20	22,14±8,28 *p=0,0038	48,62	51,38
Пермиксон	20	37,71±7,31	82,81	17,19
Пермиксон	50	22,92±10,01 *p=0,0026	50,33	49,67
Индометац ин	20	22,32±6,74 *p=0,0012	49,01	50,99

Примечание: Медиана±КР; *p<0,05 – достоверное отличие от контрольной группы.

Таким образом, исследуемые оксадиазольные производные ДХК оказывают выраженное противовоспалительное действие, сравнимое с действием индометацина в его эффективной дозе.

3.7 Противовоспалительная активность оксадиазольных производных ДХК в модели псевдоаллергического воспаления, индуцированного конканавалином-А

Внутрибрюшинное введение оксадиазольных производных ДХК в дозе 20 мг/кг на фоне псевдоаллергического воспаления показало, что все соединения оказывают достоверное противовоспалительное действие. Размер отека составляет 48,96 - 61,90% относительно контроля. Под влиянием агентов I, II и III средний индекс отека лапы мыши уменьшается в 1,6; 2 и 1,6 раз соответственно

относительно контрольной группы (таблица 6). Референсный препарат индометацин, в свою очередь, снижает данный показатель в 2,4 раза (таблица 6). Кроме того, введение финастерида в дозе 20 мг/кг оказывает аналогичное действие: снижение индекса отека лапы мыши в 1,6 раз относительно контрольной группы. ДХК и пермиксон не проявляют противовоспалительных свойств в рамках данной модели.

Таблица 6 – Влияние исследуемых соединений на величину отека лапы мышей, вызванного конканавалином-А

Группа	Доза, мг/кг	Индекс отека, %	Индекс отека в % относительно контроля	Противовоспалительная активность, %
Контроль	-	33,33±15,51	100	-
ДХК	20	27,96±3,60	83,89	16,11
Агент I	20	20,36±4,92 *p=0,0046	61,09	38,91
Агент II	20	16,32±6,25 *p=0,0065	48,96	51,04
Агент III	20	20,63±5,61 *p=0,0046	61,90	38,10
Финастерид	10	27,92±10,60	83,77	16,23
Финастерид	20	20,98±10,12 *p=0,0428	62,95	37,05
Пермиксон	20	33,95±7,79	101,86	-
Пермиксон	50	27,91±21,34	83,14	16,86
Индометацин	20	14,08±7,37 *p=0,0032	42,24	57,76

Примечание: Медиана±КР; *p<0,05 – достоверное отличие от контрольной группы.

Поскольку активность исследуемых агентов соответствует таковой у индометацина в его эффективной дозе, то противовоспалительное действие производных ДХК можно оценить как выраженное.

3.8 Определение острой токсичности производных ДХК и финастерида на мышах

Установлено, что внутрижелудочное введение ДХК и ее оксадиазольных производных, а также препарата финастерида в дозе 750 мг/кг не вызывает гибели животных (таблица 7). При повышении дозы до 1500 мг/кг наблюдается гибель животных в группе с введением ДСА (67%) и соединения **III** (17%). Для финастерида данная доза является абсолютно смертельной (100%) (таблица 7).

Таблица 7 – Определение острой токсичности исследуемых соединений на мышах-самцах CD-1

Группа	750 мг/кг		1500 мг/кг		LD ₅₀ , мг/кг
	Н погибших мышей / N мышей в группе	Процент погибших животных	Н погибших мышей / N мышей в группе	Процент погибших животных	
ДХК	0/6	0	4/6	66,7	1260
Агент I	0/6	0	0/6	0	>1500
Агент II	0/6	0	0/6	0	>1500
Агент III	0/6	0	1/6	16,7	>1500
Финастерид	0/6	0	6/6	100	1060

Введение исследуемых оксадиазольных производных ДХК в дозе 1500 мг/кг не приводит к появлению видимых токсикологических признаков: двигательная активность животных оставалась в норме, сохраняется реакция на внешнее раздражение, шерстный покров оставался в норме, признаков раздражения слизистых оболочек не обнаружено. В то же время, введение ДХК в аналогичной

дозе приводит к подавлению двигательной активности у животных, но реакция на тактильное раздражение сохраняется, шерстный покров остается в норме. В первые сутки после введения финастерида в дозе 1500 мг/кг наблюдается выраженное угнетение состояния животных: все мышцы находятся в неподвижном состоянии и не реагируют на внешнее раздражение. Таким образом, в результате химической модификации ДХК токсичность исследуемых оксадиазольных производных существенно снизилась как по сравнению с исходной синтетической платформой, так и с финастеридом.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ДГПЖ относится к социально-значимым патологиям, затрагивающим значительную часть мужчин пожилого и старческого возраста. Высокие показатели заболеваемости и заметное снижение возрастного порога данного заболевания свидетельствуют о недостаточной эффективности существующей медикаментозной терапии, как альтернативе хирургическим методам лечения. В последнее время, с помощью методов молекулярной и клеточной биологии исследованы важные аспекты патогенеза ДГПЖ, позволившие выявить чувствительные мишени для таргетной терапии. Успехи, полученные в этом направлении, привели к созданию новой группы простатопротекторных препаратов – ингибиторов 5-АР, которые считаются золотым стандартом при лечении ДГПЖ. Основным механизмом действия этих агентов является подавление пролиферативных процессов в железистом и стромальном компартментах ПЖ, что снижает тяжесть вторичных симптомов СНМП и повышает качество жизни больных. В настоящее время в группе ингибиторов 5-АР имеется лишь 2 лекарственных препарата – финастерид и дутастерид – соответственно с высокой и относительной специфичностью к простатической изоформе 5-АРII.

Несмотря на то, что 5-АР считается приоритетной мишенью в разработке новых простатопротекторов для патогенетической терапии ДГПЖ, важное значение имеют и другие полезные свойства препаратов, направленные на компенсацию сопутствующих системных и локализованных в ПЖ патологических процессов. Это касается ассоциированных с ДГПЖ нарушений в эндокринной системе, в углеводном и липидном обменах, воспалительных процессах (в том числе в самой простате), а также возникающих на фоне гиперплазии гипоксических, гемодинамических нарушений и постепенной эпителиально-мезенхимальной трансформации в ходе ремоделирования ткани простаты. В этой связи важное значение, кроме основного антипролиферативного действия, имеют соответствующие плеiotропные эффекты.

Исходя из вышесказанного, целью представленной работы являлся поиск 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных ДХК с прогнозируемым аффинитетом к 5-АР и исследование их простатопротекторных, противовоспалительных и токсических свойств в сравнении с финастеридом. Выбор исходной синтетической платформы определялся широким спектром биологических эффектов нативных желчных кислот, а также полученными ранее данными о простатопротекторном действии ДХК и ее 1,2,4- оксадиазольных производных с метильным и фенильным заместителями (Сорокина И.В. и др., 2021).

Для выполнения поставленной цели, на первом этапе работы выполнялся выбор соединений по аффинитету к 5-АР путем докинга молекулы в центр связывания фермента. В результате были выбраны три 1,2,4- и 1,3,4-производных ДХК, имеющие близкие к финастериду значения оценочной энергии связывания. В ходе молекулярного моделирования связывания с мишенью установлено, что в образовании связей в гидрофильном кармане активного центра 5-АР с высокой вероятностью участвуют оксадиазольные фрагменты молекул производных ДХК. Ранее в работе (Mochona B. et al., 2016) было показано, что включение фрагментов 1,3,4-оксадиазола в молекулярную структуру, изменяет полярность, гибкость, а также метаболический профиль соединений и их способность образовывать водородные связи. Нами установлено, что связывание 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных ДХК с активным центром 5-АР происходит путем образования аддуктов с НАДФН подобно финастериду. Согласно литературным данным, финастерид образует ковалентный аддукт с НАДФ-Н по 2 положению цикла А, который необратимо блокирует активный сайт связывания 5-АР (Xiao Q. et al., 2020). Однако, в отличие от последнего, связывание аддуктов производных ДХК в активном центре фермента происходит посредством полярных связей С-Н, что повышает вероятность их разрыва и, следовательно, обратимого ингибирования 5-АР. Эта особенность может обуславливать более мягкий, модулирующий характер эффектов 1,2,4- и 1,3,4-производных ДХК. У финастерида, напротив, за счет ковалентного связывания и необратимого

блокирования мишени могут возникать побочные эффекты, что подтверждается клиническими наблюдениями об изменении половой функции пациентов с ДГПЖ при длительных курсах терапии.

На следующем этапе работы нами исследовались простатотропные эффекты выбранных соединений на специфических моделях ДГПЖ на крысах – обе с гормональной индукцией пролиферативного процесса в периуретральном отделе простаты. В одной из них гиперплазия индуцируется длительным введением андрогена (тестостерона пропионата), в другой – повышенной секрецией гормона пролактина в результате длительного введения нейрорептика сульпирида. Обе модели считаются патогенетически близкими к ДГПЖ человека и широко используются для скрининга новых лекарственных агентов на грызунах (Kortam M. et al., 2022; Миронов А.Н., 2012)

В андроген-зависимой модели ДГПЖ введение высокой дозы ТП вызывает индукцию гиперпластического процесса в ткани ПЖ вследствие повышения активности оси: «тестостерон – 5-AP – ДГТ – AP». В ряде работ получено экспериментальное подтверждение увеличения продукция ДГТ в сыворотке крови и ткани простаты на фоне введения Т, что свидетельствует об усилении активности 5-AP (Park H.K. et al., 2017; Lee M. Y. et al., 2012; Sasidharan S. et al., 2022). Также нельзя исключать возможность активации AP непосредственно Т, так как известно, что он обладает аффинитетом к данному ядерному рецептору. Активация андрогеновых рецепторов, которые относятся к транскрипционным факторам, усиливает их проникновение в ядро, где происходит их связывание с промоторными участками андроген-респонсивного элемента и усиление экспрессии ростовых факторов, вызывающих гиперплазию клеток простаты, прежде всего эпителия простатических желез (La Vignera S. et al., 2016).

В нашей работе 4-недельное введение ТП вызвало выраженную гиперплазию в железистом отделе вентральной доли простаты контрольных крыс, объемная плотность которого возросла в 1,6 раз относительно интактных животных. В состоянии эпителия отмечены следующие признаки пролиферативной активности:

многоклеточность, митозы, гиперхромные ядра. В строме контрольных животных наблюдались лишь гемодинамические нарушения в виде венозного полнокровия и отека, показатели объемной плотности стромы были близки к норме. Введение оксадиазольных производных ДХК в дозе 20 мг/кг на фоне тестостерона в существенно подавляло гиперплазию эпителии желез, что подтверждается как визуальным снижением количества митозов, так и достоверным снижением объемной плотности эпителия относительно контрольной группы. У финастерид в дозе 10 мг/кг этот эффект был статистически незначимым. Наиболее высокая антипролиферативная активность наблюдалась у 1,3,4-оксадиазольного производного **III**, которое также достоверно снижало объемную плотность стромы против контроля. Преимуществом изучаемых производных ДХК перед референсным препаратом можно также считать более существенное снижение выраженности дистрофических изменений в эпителиоцитах и гемодинамических нарушений в строме.

Помимо Т, другим гормоном, вовлеченным в патогенез ДГПЖ, является ПРЛ, уровень которого у мужчин повышается с возрастом (Тюзиков И.А., Мартов А.Г., 2012). На фоне гиперпролактинемии возрастает активность 5-АР, повышается продукция ДГТ, стимулируется пролиферация клеток ПЖ и экспрессия антиапоптотических факторов (Petranelli et al., 2009). Кроме того, усиливается влияние эстрогенов (Goffin V. et al., 2011). В нашей работе введение сульпирида в течение 60 дней вызывало развитие очагов гиперплазии в латеральной доли ПЖ крыс в виде появления новых папиллярных структур в просвете ацинусов. Во всех отделах простаты наблюдались выраженные отёк и коллагенизация стромы: объемная плотность увеличивалась в 1,4 раза относительно интактных животных. Характерное для данной модели увеличение стромального компонента ткани сопровождается активацией ЭР. Известно, что ПРЛ оказывает про-воспалительное действие, опосредованное эстрогенами, чьи рецепторы в большом количестве находятся в стромальных клетках простаты. Активация ЭР- α ассоциируется как с гиперплазией железистого эпителия, так с ростом и воспалением стромы. (Van

Corpenolle F. et al., 2001). Аналогичные сдвиги в концентрации этих гормонов наблюдаются в исследованиях простаты лабораторных крыс. Введение сульпирида (блокатора дофамина) приводит к двукратному увеличению ПРЛ в сыворотке крови самцов крыс, что усиливает пролиферативные процессы в простате. При этом пролактин действует в синергизме с андрогенами (Herrera-Covarrubias D. et al., 2015).

В нашем исследовании ведение крысам на фоне сульпирида соединений **I**, **III** вызвало достоверное, относительно контроля, снижение объемной плотности железистого эпителия (соответственно в 1,2 и 1,7 раз), производное **II** оказало недостоверный эффект. Референсный препарат снизил этот показатель в 1,2 раза. Под влиянием агентов показатели объемной плотности стромы снижаются до незначимых различий с интактными животными во всех опытных и референсной группах. Наиболее выраженное уменьшение стромального показателя относительно контроля наблюдается у крыс с введением производного **III** и финастерида (достоверное уменьшение объемной плотности в 1,6 и 1,4 раза соответственно). При этом производное **III** более заметно, чем финастерид, снижает выраженность гиперплазии в секреторной части ПЖ и признаки коллагенизации стромы. У крыс, получавших агенты **I** и **II** морфологическая картина простаты в большей степени соответствует референсной группе.

Таким образом, в сульпиридной модели ДГПЖ, так же, как и в тестостероновой, исследуемые 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольные производные ДХК оказывают однонаправленное действие с финастеридом, выражающееся в нормализации состояния основных структурных элементов ткани ПЖ. Оксадиазольные производные **I** и **II** проявляют простатопротекторные эффекты в ткани ПЖ близкие по характеру и выраженности к финастериду, тогда как производное **III** обладает более высокой антипролиферативной активностью в железистом эпителии и строме ПЖ, чем референсный препарат. В описанных простатопротекторных эффектах соединений прослеживаются два возможных механизма. Во-первых, снижение антипролиферативной активности в железистом

и стромальном компартментах, что может быть опосредовано их ингибированием 5-АР. Это предположение подтверждается данными молекулярного докинга и близкими к финастериду расчетными показателями оценочной энергии связывания. Во-вторых, нормализация внутриклеточных и тканевых процессов, что выражается в уменьшении дистрофических поражений эпителия, улучшением гемодинамики, снижением отечности и коллагенизации стромы. Указанные положительные эффекты могут быть связаны с метаболической и противовоспалительной активностью, характерной для ДХК и, в целом, для желчных кислот. Известно, что ДХК является лигандом фарнезоидного X рецептора (FXR) и мембранного рецептора, сопряженного с G-белком (Такеды-рецептор, TGR5) (Zagoskin P.P., Erlykina E.I., 2020; Шептулина, А. Ф., Широкова, Е. Н., 2013). FXR-опосредованная регуляция синтеза ЖК представляет собой основной путь катаболизма холестерина. Через данный рецептор стимулируется синтез глюкокортикостероидов, усиливается экспрессия PPAR α (основного регулятора метаболизма жирных кислот), активируется липолиз и снижается липогенез (Ciaula A.D. et al., 2017; Kwong E. et al., 2015; Porez G. et al., 2011). Также FXR может уменьшать экспрессию NF-kB фактора, что приводит к снижению синтеза и выделения про-воспалительных цитокинов, IFN γ , TNF α , IL-6 (Gadaleta R. et al., 2011). TGR5 является членом родопсиноподобного суперсемейства рецепторов, через который ЖК не только регулируют гомеостаз липидов и глюкозы, но также модулируют энергетический обмен (McGlone E., Bloom S., 2019). При участии FXR и TGR5 происходит трансформация белого жира в бурый и снижается индуцированный диетой стеатоз и фиброз (Keitel V. et al., 2008). Также TGR5 снижает активность фактора NF-kB в макрофагах и клетках Купфера, ингибирует выработку про-воспалительных цитокинов и снижает уровень окисленных ЛПНП, обладающих атерогенным действием (Pols E. et al., 2011; Shapiro H. et al., 2018; Martinot E. et al., 2017).

Различные исследования показывают, что причиной гиперпластических изменений в ткани ПЖ может быть воспаление (Sciarra A. et al., 2008; Gandaglia G.

et al., 2013). Хроническое воспаление в простате может возникать не только из-за персистирующей инфекции, но и из-за гормональных изменений в организме, метаболических нарушений и ОС. Было обнаружено, что медиаторы воспаления секретируются стромой ПЖ, и их достаточно, чтобы способствовать увеличению скорости пролиферации как эпителиальных, так и стромальных клеток простаты (Chughtai B. et al., 2011). Кроме того, активность ЦОГ-2 была продемонстрирована во всех воспалительных клетках эпителия и интерстициальных пространствах ПЖ человека, и она увеличивается при возникновении пролиферативных процессов в ткани (Wang S. et al., 2021). Ингибирование ЦОГ-2, в свою очередь, может приводить к регрессии пролиферативных процессов в клетках ПЖ. Противовоспалительная активность исследуемых 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных ДХК подтвердилась нами на моделях воспалительного отека лапы мышей, индуцированного гистамином и конканавалином А. Гистамин вызывает расширение микроциркуляторных сосудов, повышение проницаемости стенки сосудов и стимуляцию окончаний болевых нервов (Rozenberg I. et al., 2010). Конканавалин А обладает Т-митогенной активностью и активирует тучные клетки; происходит дегрануляция последних и высвобождение цитокинов, которые запускают воспалительную реакцию (Abu-rish E.Y. et al., 2020).

На модели гистаминового и конканавалинового отека производные ДХК в дозе 20 мг/кг оказывали достоверное противовоспалительное действие, не уступая индометацину. Нами также была оценена противовоспалительная активность финастерида (поскольку данные по этим свойствам достаточно противоречивые) и пермиксона – известного простатопротекторного агента с противовоспалительным действием (Kwon Y., 2019). Было установлено, что введение финастерида в дозе 20 мг/кг приводило к достоверному снижению индекса отека лапы мыши относительно контрольной группы в 2 раза, в отличие от дозы 10 мг/кг, в которой данный препарат не проявил противовоспалительной активности. Пермиксон, при введении в дозе 50 мг/кг, оказывал выраженное противовоспалительное действие, которое выражалось в 2-кратном уменьшении отека лапы мыши. Согласно

литературным данным, финастерид проявлял противовоспалительные свойства в модели ДГПЖ, индуцированной тестостероном: введение финастерида в дозе 0,6 мг/кг (Vásquez-Velásquez C. et al., 2020) и 0,8 мг/кг (Liu J. et al., 2021) приводило к уменьшению количества воспаленных клеток в ПЖ. В тоже время, в некоторых работах было продемонстрировано, что финастерид не оказывал достоверных противовоспалительных свойств (Duborija-Kovacevic N. et al., 2008) и не изменял уровень ЦОГ-2 в клетках ПЖ (Zhang L. et al., 2018). Однако, мы не обнаружили данных об изучении противовоспалительных свойств финастерида на специфических моделях воспаления.

Определенный вклад в нормализацию состояния ПЖ при гиперпластическом процессе может вносить и более низкая токсичность 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных ДХК по сравнению с финастеридом и самой ДХК. Данное преимущество изучаемых соединений перед референсным препаратом может быть обусловлено их обратимым связыванием с 5-АР, в отличие от необратимого у финастерида, а также снижение амфифильности новых производных в сравнении с ДХК. Введение исследуемых соединений в дозе 1500 мг/кг не приводило к проявлению видимых токсических признаков у животных: интенсивность и характер двигательной активности реакция на тактильные раздражители сохранялись, состояние шерстного и кожного покрова соответствовало норме. В группах с введением той же дозы финастерида и ДХК имела место 100% и 66,7% летальность мышей соответственно.

Таким образом 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольные производные ДХК можно рассматривать как перспективные малотоксичные простатопротекторные агенты с противовоспалительным действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель диссертационного исследования заключалась в поиске 1,2,4- и 1,3,4 - оксадиазольных производных дезоксихолевой кислоты с прогнозируемым аффинитетом к 5-альфа-редуктазе и исследование их простатопротекторных, противовоспалительных и токсических свойств в сравнении с финастеридом. В ходе данного исследования эта цель была достигнута. По итогам данной работы предложен новый тип простатопротекторных агентов на основе оксадиазольных производных дезоксихолевой кислоты, имеющих аффинитет к 5-альфа-редуктазе. На двух моделях ДГПЖ продемонстрировано, что данные соединения обладают простатопротекторной активностью, не уступающей финастериду. Исследуемые оксадиазольные производные дезоксихолевой кислоты обладают выраженной противовоспалительной активностью в моделях экссудативного и псевдоаллергического воспаления, а также являются менее токсичными, чем исходная синтетическая платформа и референсный препарат финастерид.

Проведенные исследования подтверждают целесообразность использования 1,2,4- и 1,3,4 - оксадиазольных производных дезоксихолевой кислоты для поиска малотоксичных простатопротекторных агентов с плеiotропными свойствами. Соединения-лидеры могут быть рекомендованы для дальнейших доклинических исследований.

ВЫВОДЫ

1. Методом молекулярного моделирования показана возможность 1,2,4-оксадиазольного производного дезоксихолевой кислоты, содержащего *мета*-пиридиновый фрагмент (I), и 1,3,4-оксадиазольных производных, содержащих *пара*-пиридиновый (II) или *пара*-хлорфенильный (III) фрагмент, связываться с активным центром фермента 5-альфа-редуктазы, при этом все исследуемые соединения имеют низкие расчетные значения энергии связывания, близкие по величине к финастериду.
2. В моделях доброкачественной гиперплазии предстательной железы, индуцированной тестостероном и сульпиридом, 1,2,4-оксадиазольное производное дезоксихолевой кислоты, содержащее *мета*-пиридиновый фрагмент (I), и 1,3,4-оксадиазольные производные, содержащие *пара*-пиридиновый (II) или *пара*-хлорфенильный (III) фрагменты, вызывают однонаправленные с финастеридом положительные сдвиги в морфологической картине простаты: существенную регрессию гиперпластического процесса в железистом эпителии, снижение тяжести дистрофических и гемодинамических нарушений в строме, увеличение просвета желез.
3. По величине антипролиферативного эффекта в эпителии и строме простаты вводимые внутрь в дозе 20 мг/кг 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольные производные дезоксихолевой кислоты, содержащие *мета*-пиридиновый (I) и *пара*-пиридиновый (II) фрагменты, не уступают, 1,3,4-оксадиазольное производное с *пара*-хлорфенильным заместителем (III) превосходит эффект финастерида в дозе 10 мг/кг.
4. Исследуемые 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольные производные дезоксихолевой кислоты оказывают противовоспалительное действие, сравнимое с индометацином в условиях острого экссудативного и псевдоаллергического воспаления.
5. Токсичность изучаемых 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных дезоксихолевой кислоты ниже, чем у финастерида и дезоксихолевой кислоты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-AP – 5-альфа-редуктаза

α -AB – альфа-адреноблокаторы

EGF – эпидермальный фактор роста

FXR – фарнезоидный-X-рецептор

GST – глутатион-S-трансфераза

HSP – белок теплового шока

IGF – инсулиноподобный фактор роста

IL – интерлейкин

IPSS – International Prostatic Symptom Score (Международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы)

KGF – фактор роста кератиноцитов

LD₅₀ – средняя доза вещества, вызывающая гибель половины особей испытываемой группы

NF- κ B – ядерный фактор κ B

RNS; ROS – реактивные формы азота; кислорода

SOD – супероксиддисмутаза

TGF- β – трансформирующий фактор роста-бета

TGR5 – трансмембранный рецептор, сопряженный с G-белком, рецептор Такеды

AR – андрогеновый рецептор

A-PЭ – андроген-респонсивный элемент

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДГТ – дигидротестостерон

ДМСО – диметилсульфоксид

ДХК – дезоксихолевая кислота

E1 – эстроген

E2 – эстрадиол-17

ЖК – желчные кислоты

ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

КР – квартильный размах

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛХ – литохолевая кислота

МС – метаболический синдром

МХК – мурихолевая кислота

НАДФ-Н – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

ОС – окислительный стресс

ПЖ – предстательная железа

ПРЛ – пролактин

ПРЛ-Р – рецепторы пролактина

СНМП – симптомы нижних мочевых путей

Т – тестостерон

ТП – тестостерона пропионат

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

ХДХК – хенодезоксихолевая кислота

ХК – холевая кислота

ХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП – холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

ЭР – эстрогеновые рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г.Г. Медицинская Морфометрия: Руководство / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина. 1990. – 384 с.
2. Автандилов, Г. Г. Основы количественной патологической анатомии: учебное пособие для слушателей системы последипломного образования / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина. – 2002. – 237 с.
3. Батько, А.Б. Применение фитопрепаратов в комплексном лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и эректильной дисфункцией / А. Б. Батько // Андрология и Генитальная Хирургия. – 2018. – Т. 19. – №4. – С. 46–53.
4. Боровская Т.Г. Влияние дигидрокверцетина на морфологию и антиоксидантно-прооксидантный баланс предстательной железы крыс при индуцированной сульпиридом доброкачественной гиперплазии / Т.Г. Боровская, Н.А. Кривова, О. Б. Заева, Т.И. Фомина, С.И. Камалова, М.Е. Полуэктова, А.В. Вычужанина, Ю.А. Щемерова, В. А. Григорьева, В.Е. Гольдберг, М.Б. Плотников // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. Т. 158. – № 10. – С. 517-521.
5. Колла, В. Э. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных / В. Э. Колла, Б. Я. Сыропятов. – М.: Медицина. – 1998. – 263 с.
6. Мартов, А. Г. Возможности применения ингибиторов в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / А. Г. Мартов, Д. В. Егарков // Эффективная Фармакотерапия. – 2013. – Т. 26. – №3. – С. 18–24.
7. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов – М.: Гриф и К. – 2013. – 944 с.
8. Саноцкий, И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / И. В. Саноцкий – М.: Медицина. – 1970. – 99 с.
9. Патент № 2750488 С1 Ru. 1,2,4-Оксадиазольные производные дезоксихолевой кислоты, обладающие простатопротекторным действием,

гипохолестеринемической и противовоспалительной активностью: заявл. 03.06.2020. опубл. 28.06.2021 / Сорокина И.В., Попадюк И.И., Жукова Н.А., Низомов С.А., Мешкова Ю.В., Баев Д.С., Борисов С.А., Саломатина О.В., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. – 26 с.

10. Сивков А.В. Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа на симптомы нижних мочевых путей и эректильную функцию у больных ДГПЖ / А. В. Сивков, Н. Г.Кешишев, Г. А. Ковченко // Экспериментальная и Клиническая Урология. – 2010. – Т. 4. – С. 44–49.

11. Сорокина, И. В. Моделирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс высокой дозой тестостерона / И. В. Сорокина, Н. А. Жукова, Ю. В. Мешкова, Д. С. Баев, Т. Г. Толстикова, М. А. Бакарев, Е. Л. Лушникова // Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины. – 2022. – Т. 173. – № 5. – С. 656–663.

12. Спивак Л.Г. Консервативная терапия (Тамсулозин + Финастерид) доброкачественной гиперплазии предстательной железы как альтернатива оперативному лечению / Л. Г. Спивак, Д. В. Платонова // Эффективная Фармакотерапия. – 2018. – Т. 29. – С. 40–43.

13. Тишевская, Н. В. Морфологические особенности сульпиридной модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс / Н. В. Тишевская, Д. А. Максаков, Е. С. Головнева // Экспериментальная урология. – 2017. – Т. 2. – С. 16–19.

14. Тринус, Ф.П. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих веществ (методические рекомендации) / Ф.П. Тринус, Н.А. Мохорт, Б.М. Клебанов – Киев: Здоров'я. – 1974. – 28 с.

15. Тюзиков И.А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы / И. А. Тюзиков, А. Г. Мартов, Е. А. Греков // Андрология. – 2012. – Т. 2. – С. 39–47.

16. Тюзиков, И. А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы как системное заболевание : время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии

- / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калинин // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – Т. 23. – С. 32–53.
17. Филиппович, В. А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы : современный подход к медикаментозной терапии // В. А. Филиппович, У. О. Гродненский // Журнал ГрГМУ. – 2008. – №1. – С. 93-101.
 18. Шептулина, А. Ф. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот // А. Ф. Шептулина, Е. Н. Широкова, В. Т. Ивашкин // Российский Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 5. – С. 32–45.
 19. Шпиленя, Е. С. Экономические аспекты лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Е. С. Шпиленя, В. А. Шадеркина // Экспериментальная и Клиническая Урология. – 2018. – Т. 2. – С. 84–89.
 20. Abdel-Naim, A. B. 2-Methoxyestradiol Attenuates Testosterone-Induced Benign Prostate Hyperplasia in Rats through Inhibition of HIF-1 α /TGF- β /Smad2 Axis / A. B. Abdel-Naim, T. Neamatallah, B. G. Eid, A. Esmat, A. J. Alamoudi, G. S. Abd El-Aziz, O. M. Ashour // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2018. – V. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4389484>.
 21. Abu-rish, E. Y. Pregabalin inhibits in vivo and in vitro cytokine secretion and attenuates spleen inflammation in Lipopolysaccharide/Concanavalin A -induced murine models of inflammation / E. Y. Abu-rish, A. T. Mansour, H. T. Mansour, L. A. Dahabiyeh, S. M. Aleidi, Y. Bustanji // Scientific Reports. – 2020. – V.10. <https://doi.org/10.1038/S41598-020-61006-1>.
 22. Agbabiaka, T. B. Serenoa Repens (Saw Palmetto) / T. B. Agbabiaka, M. H. Pittler, B. Wider, E. Ernst // Drug Safety. – 2009. – V. 32 (8). – P. 637–647.
 23. Aguiar V. Pleiotropic Roles of Bile Acids in Metabolism / V. Aguiar, E. J. Tarling, P. A. Edwards // Cell Metabolism. – 2013. – V. 17 (5). – P. 657–669.
 24. Ajayi, A. Understanding the Role of Estrogen in the Development of Benign Prostatic Hyperplasia / A. Ajayi, K. Abraham // African Journal of Urology. – 2018. – V. 24 (2). – P. 93–97.
 25. Alcaraz, A. Efficacy and Tolerability of the Hexanic Extract of Serenoa Repens

Compared to Tamsulosin in Moderate-Severe LUTS-BPH Patients / A. Alcaraz, A. Rodríguez-Antolín, J. Carballido-Rodríguez, D. Castro-Díaz, J. Medina-Polo, J. M. Fernández-Gómez, V. Ficarra et al. // *Scientific Reports*. – 2021. – V. 11 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98586-5>.

26. Altavilla, D. Effects of Flavocoxid, a Dual Inhibitor of COX and 5-Lipoxygenase Enzymes, on Benign Prostatic Hyperplasia / D. Altavilla, L. Minutoli, F. Polito, N. Irrera, S. Arena, C. Magno, M. Rinaldi, B. P. Burnett, F. Squadrito, A. Bitto // *British Journal of Pharmacology*. – 2012. – V. 167 (1). – P. 95–108.

27. Ashby, K. Review Article: Therapeutic Bile Acids and the Risks for Hepatotoxicity / K. Ashby, E. E. Navarro Almario, W. Tong, J. Borlak, R. Mehta, M. Chen // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2018. – V. 47 (12). – P. 1623–1638.

28. Azimi H. A Review of Animal and Human Studies for Management of Benign Prostatic Hyperplasia with Natural Products: Perspective of New Pharmacological Agents / H. Azimi, A. A. Khakshur, I. A., M. Fallah-Tafti, M. Abdollahi // *Inflammation and Allergy - Drug Targets*. – 2012. – V. 11 (3). – P. 207–221.

29. Banerjee, P. P. Androgen Action in Prostate Function and Disease / P. P. Banerjee, S. Banerjee, T. R. Brown, B. R. Zirkin // *American Journal of Clinical and Experimental Urology*. – 2018. – V. 6 (2). – P. 62–77.

30. Bartsch, G. Dihydrotestosterone and the Concept of 5 α -Reductase Inhibition in Human Benign Prostatic Hyperplasia / G. Bartsch, R. Rittmaster, H. Klocker // *World Journal of Urology*. – 2002. – V. 19 (6). – P. 413–425.

31. Bent St. Saw Palmetto for Benign Prostatic Hyperplasia / St. Bent, Ch. Kane, K. Shinohara, J. Neuhaus, E. S. Hudes, H. Goldberg, A. L. Avins // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – V. 354. – P. 557–566.

32. Bernichtein S. Anti-Inflammatory Properties of Lipidosterolic Extract of *Serenoa Repens* (Permixon®) in a Mouse Model of Prostate Hyperplasia / S. Bernichtein, N. Pigat, P. Camparo, A. Latil, M. Viltard, G. Friedlander, V. Goffin // *The Prostate*. – 2015. – V. 75 (7). – P. 706–722.

33. Biernacki K. Novel 1,2,4-Oxadiazole Derivatives in Drug Discovery / K. Biernacki, M. Daško, O. Ciupak, K. Kubiński, J. Rachon, S. Demkowicz //

Pharmaceuticals. – 2020. – V. 13. – P. 111.

34. Blair H. A. Hexanic Extract of *Serenoa Repens* (Permixon®): A Review in Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia // *Drugs and Aging*. – 2022. – V.39 (3). – P. 235–243.

35. Borovskaja, T. G. Modification of Sulpiride Model of Benign Prostatic Hyperplasia for Evaluation of the Effectiveness of Drug Therapy / T. G. Borovskaja, S. A. Sergeeva, V. V. Udut, T. I. Fomina, Z. A. Jurmazov, A. V. Pahomova, M. E. Poluektova, J. A. Chemerova, O. A. Rumpel' // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2011. – V.151 (5). - P. 588–592.

36. Bratoeff, E. Molecular Interactions of Progesterone Derivatives with 5 α -Reductase Types 1 and 2 and Androgen Receptors / E. Bratoeff, P. García, Y. Heuze, J. Soriano, A.Mejía, A. M. Labastida, N. Valencia, M. Cabeza // *Steroids*. – 2010. – V.75 (7). – P. 499–505.

37. Calogero, A. E. Epidemiology and Risk Factors of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction / A. E. Calogero, G. Burgio, R. A. Condorelli, R.Cannarella, S. La Vignera // *Aging Male*. – 2019. – V. 22 (1). P.12–19.

38. Cao, D. Immune Cell Proinflammatory Microenvironment and Androgen-Related Metabolic Regulation During Benign Prostatic Hyperplasia in Aging / D. Cao, R. Sun, L.Peng, J. Li, Yi. Huang, Z. Chen, B. Chen, et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – V. 13. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.842008>.

39. Carson, C. The Role of Dihydrotestosterone in Benign Prostatic Hyperplasia / C. Carson, R. Rittmaster // *Urology*. – 2003. – V.61. – P. 2–7.

40. Chaudhary, T. A Review on Novel Synthesis Approaches and Biological Activities of 1,2,4-Oxadiazole and 1,3,4-Oxadiazole Tailored Compounds / T. Chaudhary, P. K. Upadhyay // *Current Organic Synthesis*. – 2022. – V. 19. - P. 731-747.

41. Chávez-Talavera, O. Bile Acids Associate with Glucose Metabolism, but Do Not Predict Conversion from Impaired Fasting Glucose to Diabetes / O. Chávez-Talavera, M. Wargny, M. Pichelin, A. Descat, E. Vallez, M.Kouach, E. Bigot-Corbel // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2020. – V. 103. – P. 1540-1542.

42. Chen, Y. Therapeutic Effects of 25-Hydroxyvitamin D on the Pathological Process of Benign Prostatic Hyperplasia: An in Vitro Evidence / Y. Chen, H. Xu, C. Liu, M. Gu, Q. Chen, M. Zhan, Z. Wang // *Disease Markers*. – 2021. – V. 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/4029470>.
43. Chiang, J. Y.L. Regulation of Bile Acid Synthesis: Pathways, Nuclear Receptors, and Mechanisms // *Journal of Hepatology*. – 2004. – V. 40 (3). – P. 539–551.
44. Chiang, J. Y.L. Discovery of Farnesoid X Receptor and Its Role in Bile Acid Metabolism / J. Y.L. Chiang, J. M. Ferrell // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2022. – V.548 . – P. 1116-1118.
45. Chokkalingam, A. P. Prevalence of BPH and Lower Urinary Tract Symptoms in West Africans / A. P. Chokkalingam, E. D. Yeboah, A. DeMarzo, G. Netto, K. Yu, R. B. Biritwum, Y. Tettey // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. – 2012. – V. 15 (2). – P. 170–176.
46. Chughtai, B. Inflammation and Benign Prostatic Hyperplasia: Clinical Implications / B. Chughtai, R. Lee, A. Te, and St. Kaplan. // *Current Urology Reports*. – 2011. – V.12 (4). – P. 274-277.
47. Ciaula, A. D. Wang, and Piero Portincasa. Bile Acid Physiology / A. D. Ciaula, G. Garruti, R. L. Baccetto, E. Molina-Molina, L. Bonfrate, D. Q.H. Wang, and P. Portincasa. // *Annals of Hepatology*. – 2017. – V. 16. – P. 4–14.
48. Colao, A. Prolactin and Prostate Hypertrophy: A Pilot Observational, Prospective, Case-Control Study in Men with Prolactinoma / A. Colao, G. Vitale, A. Di Sarno, S. Spiezia, E. Guerra, A. Ciccarelli, and G. Lombardi // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – V. 89 (6). – P. 2770–2775.
49. Copple, B. L. Pharmacology of Bile Acid Receptors: Evolution of Bile Acids from Simple Detergents to Complex Signaling Molecules / B. L. Copple, T. Li // *Pharmacological Research*. – 2016. – V. 104. – P. 9–21.
50. Corona, G. Benign Prostatic Hyperplasia: A New Metabolic Disease of the Aging Male and Its Correlation with Sexual Dysfunctions / G. Corona, L. Vignozzi, G. Rastrelli, F. Lotti, S. Cipriani, and M. Maggi // *International Journal of Endocrinology*. – 2014. – V. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/329456>.

51. Csikós, E. Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by Natural Drugs / E. Csikós, A. Horváth, K. Ács, N. Papp, V. L. Balázs, M. S. Dolenc, M. Kenda, et al // *Molecules*. – 2021. – V. 26 (23). – P. 1–32.
52. Das, K. Benign Prostate Hyperplasia and Nutrition / K. Das, N. Buchholz // *Clinical Nutrition ESPEN*. – 2019. – V. 33. – P. 5–11.
53. Devlin, C. Benign Prostatic Hyperplasia – What Do We Know? / C. Devlin, M. S. Simms, N. J. Maitland // *BJU International*. – 2021. – V.127 (4). – P. 389–399.
54. DeWitt-Foy, M. Cost Comparison of Benign Prostatic Hyperplasia Treatment Options / M. DeWitt-Foy, B. C. Gill, J. C. Ulchaker // *Current Urology Reports*. – 2019. – V. 20 (8). <https://doi.org/10.1007/s11934-019-0907-3>.
55. Djavan, B. Complex Mechanisms in Prostatic Inflammatory Response / B. Djavan, E. Eckersberger, G. Espinosa, G. Kramer, A. Handisurya, Ch. Lee, M. Marberger, H.Lepor, G. E. Steiner // *European Urology Supplements*. – 2009. – V. 8 (13). – P. 872–878.
56. Do˝rsam, J. 5 α -Reductase inhibitor treatment of prostatic diseases: background and practical implications / J. Do˝rsam, J. Altwein // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. – 2009. – V. 12 (2). – P. 130-36.
57. Duborija-Kovacevic, N. Anti-Nociceptive and Anti-Inflammatory Properties of 5alpha-Reductase Inhibitor Finasteride in Experimental Animals / N. Duborija-Kovacevic, V. Jakovljevic, A. Sabo, and Z. Tomic // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. – 2008. – V. 33 (3). – P. 181–186.
58. Edgar, A. A Critical Review of the Pharmacology of the Plant Extract of *Pygeum Africanum* in the Treatment of LUTS / A. Edgar, R. Levin, Ch. E. Constantinou, and L. Denis // *Neurourology and Urodynamics*. – 2007. – V. 26 (4). – P. 458–463.
59. Egan, K. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms Prevalence and Incident Rates // *Urologic Clinics of North America*. – 2016. – V. 43. – P. 289–97.
60. Ellem, S. Aromatase and Regulating the Estrogen: Androgen Ratio in the Prostate Gland / S. Ellem, G. P. Risbridger // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2010. – V. 118. – P. 246–251.

61. Enhsen, A. Bile Acids in Drug Discovery / A. Enhsen, W. Kramer, G. Wess // *International Journal of Immunopharmacology*. – 1999. – V. 21 (2). – P. 409–418.
62. Erkoc, M. Evaluation of Quality of Life in Patients Undergoing Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia / M. Erkoc, A. Otunctemur, H. Besiroglu, F. Altunrende // *The Aging Male : The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. – 2018. – V. 21 (4). – P. 238–242.
63. Fang, Q. Analysis of Data From Breast Diseases Treated With 5-Alpha Reductase Inhibitors for Benign Prostatic Hyperplasia // Q. Fang, P. Chen, N. Du, K. S. Nandakumar // *Clinical Breast Cancer*. – 2019. – V. 19 (5). – P. 624-636.
64. Fang, T. Rauwolfia Vomitoria Extract Suppresses Benign Prostatic Hyperplasia by Reducing Expression of Androgen Receptor and 5 α -Reductase in a Rat Model / T. Fang, Z. Xue, J. Li et al. // *Journal of Integrative Medicine*. – 2021. – V. 19 (3). – P. 258–264.
65. Foo, K. What Is a Disease? What Is the Disease Clinical Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)? // *World Journal of Urology*. – 2019. – V. 37 (7). – P. 1293–1296.
66. Friesner, R. Extra Precision Glide: Docking and Scoring Incorporating a Model of Hydrophobic Enclosure for Protein-Ligand Complexes / R. Friesner, R. B. Murphy, M. P. Repasky et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 49 (21). – P. 6177–6196.
67. Gadaleta, R. Activation of Bile Salt Nuclear Receptor FXR Is Repressed by Pro-Inflammatory Cytokines Activating NF-KB Signaling in the Intestine / R. Gadaleta, B. Oldenburg, E. Willemsen et al. // *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. – 2011. – V. 1812 (8). – P. 851–858.
68. Gandaglia, G. The Role of Chronic Prostatic Inflammation in the Pathogenesis and Progression of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) / G. Gandaglia, A. Briganti, P. Gontero, N. Mondaini, G. Novara, A. Salonia, A. Sciarra, and F. Montorsi // *BJU International*. – 2013. – V. 112 (4). – P. 432–441.
69. Goffin, V. Prolactin Regulation of the Prostate Gland: A Female Player in a Male Game / V. Goffin, D. T. Hoang, R. L. Bogorad, M. T. Nevalainen // *Nature Reviews. Urology*. – 2011. – V. 8 (11). – P. 597–607.
70. Goldberg, A. Bile Acids Induce Apoptosis Selectively in Androgen-Dependent and

- Independent Prostate Cancer Cells / A. Goldberg, V. I. Titorenko, A. Beach, and J. T. Sanderson // *PeerJ*. – 2013. – V. 1. <https://doi.org/10.7717/PEERJ.122>.
71. Gravas, S. EAU Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms Benign Prostatic Obstruction (BPO) / S. Gravas, J. N. Cornu, M. J. Drake et al. // European Association of Urology. – 2018. [Electronic resource]: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-neurogenic-Male-LUTS-2018-large-text.pdf>.
72. Harder, E. OPLS3: A Force Field Providing Broad Coverage of Drug-like Small Molecules and Proteins / E. Harder, W. Damm, J. Maple, Ch. Wu, M. Reboul, J. Yu Xiang, L. Wang, et al. // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2016. – V. 12 (1). – P. 281–296.
73. Harris, M. T. Expression of Proinflammatory Genes During Estrogen-Induced Inflammation of the Rat Prostate / M. T. Harris, R.S. Feldberg, K. Lau, N. H. Lazarus, and D. E. Cochrane // *Prostate*. – 2000. – V. 44. – P. 19–25.
74. Herrera-Covarrubias, D. Long-term administration of prolactin or testosterone induced similar precancerous prostate lesions in rats / D. Herrera-Covarrubias, G.A. Coria-Avila, P. Chavarria-Xicotencatl, C. Fernandez-Pomares, J. Manzo, G.E. Aranda-Abreu, M.E. Hernandez // *Experimental oncology*. – 2015. – V.37 (1). – P. 13-8.
75. Hildenbrand, Z. Hsp90 Can Accommodate the Simultaneous Binding of the FKBP52 and HOP Proteins / Z. Hildenbrand, S. K. Molugu, N. Herrera, C. Ramirez, Ch. Xiao, and R. A. Bernal // *Oncotarget*. – 2011. – V. 2 (1–2). – P. 43–58.
76. Hofmann, A. F. The Continuing Importance of Bile Acids in Liver and Intestinal Disease // *Archives of Internal Medicine*. – 1999. – V. 159 (22). – P. 2647–2658.
77. Hofmann, A. F. The Enterohepatic Circulation of Bile Acid in Mammals: Form and Function // *Frontiers in Bioscience*. – 2009. – V. 14 (1). – P. 2584–2598.
78. Hsu, Ch. Yu. Phloretin Ameliorates Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats by Regulating the Inflammatory Response, Oxidative Stress and Apoptosis / Ch. Yu. Hsu, Y. S. Lin, W. C. Weng et al. // *Life*. – 2021. – V. 11 (8). <https://doi.org/10.3390/life11080743>.
79. Huang, Y. W. Effect of Keratinocyte Growth Factor on Cell Viability in Primary

- Cultured Human Prostate Cancer Stromal Cells / Y. W. Huang, L. S. Wang, H. L. Chang, et al. // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2006. – V. 100 (1–3). – P. 24–33.
80. Hylemon, P. Bile Acids as Regulatory Molecules / P. Hylemon, H. Zhou, W. M. Pandak, S. Ren, G. Gil, and P. Dent // *Journal of Lipid Research*. – 2009. – V. 50 (8). – P. 1509–1520.
81. Ikeda, Y. Cholesterol Attenuates Cytoprotective Effects of Phosphatidylcholine against Bile Salts / Y. Ikeda, S. Y. Morita, T. Terada // *Scientific Reports*. – 2017. – V. 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00476-2>.
82. Inamura, S. Prostatic Stromal Inflammation Is Associated with Bladder Outlet Obstruction in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia / S. Inamura, H. Ito, T. Shinagawa, M. Tsutsumiuchi, M. Taga, M. Kobayashi, O. Yokoyama // *The Prostate*. – 2018. – V. 78 (10). – P. 743–752.
83. Jahan, N. Neferine Improves Oxidative Stress and Apoptosis in Benign Prostate Hyperplasia via Nrf2-ARE Pathway / N. Jahan, A. Chowdhury, T. Li, K. Xu, F. Wei, S. Wang // *Redox Report*. – 2021. – V. 26 (1). – P. 1–9.
84. Jeon, W. Y. Inhibitory Effects of Poncirus Fructus on Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats / W. Y. Jeon, O. S. Kim, C. S. Seo, S. E. Jin, J. A. Kim, H. K. Shin, Y. Kim, M. Y. Lee // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2017. – V. 17 (1). <https://doi.org/10.1186/S12906-017-1877-Y>.
85. Jin, B. Baicalin Alleviates Benign Prostate Hyperplasia through Androgen-Dependent Apoptosis / B. Jin, H. An // *Aging*. – 2020. – V. 12 (3). – P. 2142–2155.
86. Karami, A. A. Urtica Dioica Root Extract on Clinical and Biochemical Parameters in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia, Randomized Controlled Trial / A. A. Karami, M. Sheikhsoleimani, M. R. Memarzadeh, E. Haddadi, M. Bakhshpour, N. Mohammadi, and S. M. Mirhashemi // *Pakistan Journal of Biological Sciences*. – 2020. – V. 23 (10). – P. 1338–1344.
87. Kashyap, M. Inflammasomes Are Important Mediators of Prostatic Inflammation Associated with BPH / M. Kashyap, S. Pore, Z. Wang, J. Gingrich, N. Yoshimura, P. Tyagi // *Journal of Inflammation (United Kingdom)*. – 2015. – V. 12 (1). – P. 1–8.

88. Kato, T. Basic Studies on the Prostate of Rat under Various Hormonal Environment / T. Kato, T. Ishibe, M. Hirayama, M. Fukushima, I. Takenaka, M. Kazuta // *Endocrinologia Japonica*. – 1965. – V. 12. – P. 1–8.
89. Keehn, A. Phytotherapy for Benign Prostatic Hyperplasia / A. Keehn, J. Taylor, F. C. Lowe // *Current Urology Reports*. – 2016. – V. 17. <https://doi.org/10.1007/s11934-016-0609-z>.
90. Keitel, V. Endocrine and Paracrine Role of Bile Acids / V. Keitel, R. Kubitz, D. Häussinger // *World Journal of Gastroenterology*. – 2008. – V. 14 (37). – P. 5620–5629.
91. Khatik, G. 1,2,4-Oxadiazoles: A New Class of Anti-Prostate Cancer Agents / G. Khatik, J. Kaur, V. Kumar, K. Tikoo, V. A. Nair // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – V. 22. – P. 1912–1916.
92. Kim, E. H. The Use of 5-Alpha Reductase Inhibitors in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia / E. H. Kim, J. A. Brockman, G. L. Andriole // *Asian Journal of Urology*. – 2018. – V. 5 (1). – P. 28–32.
93. Kim, H. J. Psoralea Corylifolia L. Extract Ameliorates Benign Prostatic Hyperplasia by Regulating Prostate Cell Proliferation and Apoptosis / H. J. Kim, B. R. Jin, H. J. An // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2021. – V. 273. – P. 1138-1144.
94. Kim, N. H. The Effects of Aronia Melanocarpa Extract on Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats, and Quantitative Analysis of Major Constituents Depending on Extract Conditions / N. H. Kim, J. Jegal, Y. N. Kim, J. D. Heo, J. R. Rho, M. H. Yang, E. J. Jeong // *Nutrients*. – 2020. – V. 12. <https://doi.org/10.3390/NU12061575>.
95. Kindblom, J. Role of Prolactin in the Prostate Gland. Gothenburg: Gothenburg University. – 2003. – 78 p.
96. Koochekpour, S. Androgen Receptor Signaling and Mutations in Prostate Cancer // *Asian Journal of Andrology*. – 2010. – V. 12 (5). – P.639–657.
97. Kortam, M. Fenofibrate Mitigates Testosterone Induced Benign Prostatic Hyperplasia via Regulation of Akt/FOXO3a Pathway and Modulation of Apoptosis and Proliferation in Rats / M. Kortam, A. S. Alawady, N. A. H. Sadik, N. Fathy // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2022. – V. 723.

<https://doi.org/10.1016/j.abb.2022.109237>.

98. Kortner, T. Transcriptional Regulation of Cholesterol and Bile Acid Metabolism after Dietary Soyabean Meal Treatment in Atlantic Salmon (*Salmo Salar* L.) / T. Kortner, J. Gu, Å. Krogdahl, A. M. Bakke // *British Journal of Nutrition*. – 2013. – V. 109 (4). – P. 593–604.
99. Kwon, Y. K. The Effect of Intraprostatic Chronic Inflammation on Benign Prostatic Hyperplasia Treatment / Y. K. Kwon, M. S. Choe, K. W. Seo, C. H. Park, H. S. Chang, B. H. Kim, C. I. Kim // *Korean Journal of Urology*. – 2010. V. 51 (4). – P. 266–270.
100. Kwon, Y. Use of Saw Palmetto (*Serenoa Repens*) Extract for Benign Prostatic Hyperplasia / *Food Science and Biotechnology*. – 2019. – V. 28 (6). – P. 1599–1606.
101. Kwong, E. Bile Acids and Sphingosine-1-Phosphate Receptor 2 in Hepatic Lipid Metabolism / E. Kwong, Y. Li, P. B. Hylemon, H. Zhou // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2015. – V. 5 (2). – P. 151–157.
102. Lai, K. P. Targeting Stromal Androgen Receptor Suppresses Prolactin-Driven Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) / K. P. Lai, C. K. Huang, L. Y. Fang, K. Izumi, C. W. Lo, R. Wood, J. Kindblom, S. Yeh, C. Chang // *Molecular Endocrinology*. – 2013. – V. 27 (10). – P. 1617–1631.
103. Lao, K. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Androst-3,5-Diene-3-Carboxylic Acid Derivatives as Inhibitors of 5 α -Reductase Type 1 and 2 / K. Lao, J. Sun, C. Wang, W. Lyu, B. Zhou, R. Zhao, Q. Xu, Q. You, H. Xiang // *Steroids*. – 2017. – V. 124. – P. 29–34.
104. Launer, B. The Rising Worldwide Impact of Benign Prostatic Hyperplasia / B. Launer, K. T. McVary, W. A. Ricke, G. L. Lloyd // *BJU International*. – 2021. – V. 127 (6). – P. 722–728.
105. Lee, M. Y. Effects of Melandrium Firmum Methanolic Extract on Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Wistar Rats / M. Y. Lee, I. S. Shin, C. S. Seo, N. H. Lee, H. K. Ha, J. K. Son, H. K. Shin // *Asian Journal of Andrology*. – 2012. – V. 14 (2). – P. 320–324.
106. Lee, W. S. Ursodeoxycholic Acid Induces Death Receptor-Mediated Apoptosis in

- Prostate Cancer Cells / W. S. Lee, J. H. Jung, R. Panchanathan, J. W. Yun, D. H. Kim, H. J. Kim, G. S. Kim, et al. // *Journal of Cancer Prevention*. – 2017. – V. 22 (1). – P. 16–21.
107. Lee, X. Regulation of stromal proliferation, growth arrest, differentiation and apoptosis in benign prostatic hyperplasia by TGF- β / X. Lee, C. Lee // *Frontiers in Bioscience*. – 2003. – V. 8. – P. 740–749.
108. Lesovaya, E. A. Rapatar, a Nanoformulation of Rapamycin, Decreases Chemicallyinduced Benign Prostate Hyperplasia in Rats / E. A. Lesovaya, K. I. Kirsanov, E. E. Antoshina, L. S. Trukhanova, T. G. Gorkova, E. V. Shipaeva, R. M. Salimov, et al. // *Oncotarget*. – 2015. – V. 6 (12). – P. 9718–9727.
109. Li, J. Mechanism of Androgen Receptor Action / J. Li, F. Al-Azzawi // *Maturitas*. – 2009. – V. 63 (2). – P. 142–148.
110. Li, J. Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia Rat and Dog as Facile Models to Assess Drugs Targeting Lower Urinary Tract Symptoms / J. Li, Y. Tian, S. Guo, H. Gu, Q. Yuan, X. Xie // *PLoS ONE*. – 2018. – V. 13 (1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191469>.
111. Li, Y. Effects of Inflammatory Responses, Apoptosis, and STAT3/NF-KB- and Nrf2-Mediated Oxidative Stress on Benign Prostatic Hyperplasia Induced by a High-Fat Diet / Y. Li, B. Shi, F. Dong, X. Zhu, B. Liu, Y. Liu // *Aging*. – 2019. – V. 11 (15). – P. 5570–5578.
112. Lim, K. B. Epidemiology of Clinical Benign Prostatic Hyperplasia / K. B. Lim // *Asian Journal of Urology*. – 2017. – V. 4 (3). – P. 148–151.
113. Liu, J. Poria Cocos Polysaccharides Attenuate Chronic Nonbacterial Prostatitis by Targeting the Gut Microbiota: Comparative Study of Poria Cocos Polysaccharides and Finasteride in Treating Chronic Prostatitis / J. Liu, L. Liu, G. Zhang, X. Peng // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2021. – V. 189. – P. 346–355.
114. Liu, L. C. Banana Flower Extract Suppresses Benign Prostatic Hyperplasia by Regulating the Inflammatory Response and Inducing G1 Cell-Cycle Arrest / L. C. Liu, Y. H. Lin, Y. C. Lin, C. T. Ho, C. M. Hung, T. D. Way, D. T. Bau // *In Vivo*. – 2018. – V. 32 (6). – P. 1373–79.

115. Lloyd, G. L. Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms: What Is the Role and Significance of Inflammation? / G. L. Lloyd, J. M. Marks, W.A. Ricke // *Current Urology Reports*. – 2019. – V. 20 (9). <https://doi.org/10.1007/s11934-019-0917-1>.
116. Lloyd, G. L. Inflammation, Voiding and Benign Prostatic Hyperplasia Progression / G. L. Lloyd, W. A. Ricke, K. T. McVary // *Journal of Urology*. – 2019. – V. 201. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000049>.
117. Lucia, M. Growth Factors in Benign Prostatic Hyperplasia: Basic Science Implications / M. Lucia, J. R. Lambert // *Current Urology Reports*. – 2008. – V. 9 (4). – P. 272–278.
118. Macoska, J. A. Chemokines and BPH/LUTS / J. A. Macoska // *Differentiation*. – 2011. – V. 82. – P. 253–260.
119. Madersbacher, S. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review / S. Madersbacher, N. Sampson, Z. Culig // *Gerontology*. – 2019. – V. 65. – P. 458–64.
120. Mahapokai, W. Models for Studying Benign Prostatic Hyperplasia / W. Mahapokai, F. J. Van Sluijs, J. A. Schalken // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. – 2000. – V. 3 (1). – P. 28–33.
121. Manjunatha, K. Synthesis and Biological Evaluation of Some 1,3,4-Oxadiazole Derivatives / K. Manjunatha, B. Poojary, P. L. Lobo, J. Fernandes, N. S. Kumari // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 45 (11). – P. 5225–5233.
122. Manov, J. J. Benign Prostatic Hyperplasia: A Brief Overview of Pathogenesis, Diagnosis, and Current State of Therapy / J. J. Manov, P. P. Mohan, B. Kava, S. Bhatia // *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. – 2020. – V. 23 (3). <https://doi.org/10.1016/j.tvir.2020.100687>.
123. Mantovani, F. *Serenoa Repens* in Benign Prostatic Hypertrophy: Analysis of 2 Italian Studies // *Minerva Urologica e Nefrologica*. – 2010. – V. 62 (4). – P. 335–340.
124. Martinot, E. Bile Acids and Their Receptors / E. Martinot, L. Sèdes, M. Baptissart, J. M. Lobaccaro, F. Caira, C. Beaudoin, D. H. Volle // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2017. – V. 56. – P. 2–9.

125. McGlone, E. Bile Acids and the Metabolic Syndrome / E. McGlone, S. Bloom // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2019. – V. 56 (3). – P. 326–337.
126. McPherson, S. Estrogen Receptor- β Activated Apoptosis in Benign Hyperplasia and Cancer of the Prostate Is Androgen Independent and TNF α Mediated / S. McPherson, S. Hussain, P. Balanathan, S. L. Hedwards, B. Niranjana, M. Grant, U. P. Chandrasiri, et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2010. – V. 107. – P. 3123–3128.
127. Minciullo, P. Oxidative Stress in Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review / P. Minciullo, A. Inferrera, M. Navarra, G. Calapai, C. Magno, S. Gangemi // *Urologia Internationalis*. – 2015. – V. 94 (3). – P. 249–254.
128. Mobley, D. Benign Prostatic Hyperplasia and Urinary Symptoms: Evaluation and Treatment / D. Mobley, A. Feibus, N. Baum // *Postgraduate medicine*. – 2015. – V. 127. – P. 301–307.
129. Mochona, B. Design and Evaluation of Novel Oxadiazole Derivatives as Potential Prostate Cancer Agents / B. Mochona, X. Qi, S. Euyanni, D. Sikazwi, N. Mateeva, K. F. Soliman // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – V. 26 (12). – P. 2847–2851.
130. Morgia, G. Serenoa Repens + Selenium + Lycopene vs Tadalafil 5 Mg for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Obstruction: A Phase IV, Non-Inferiority, Open-Label, Clinical Study (SPRITE Study) // G. Morgia, G. Vespasiani, R. M. Pareo, S. Voce, M. Madonia, M. Carini, A. Ingrassia, et al. // *BJU International*. – 2018. – V. 122 (2). – P. 317–325.
131. Morita, S. Effects of Phosphatidylethanolamine N-Methyltransferase on Phospholipid Composition, Microvillus Formation and Bile Salt Resistance in LLC-PK1 Cells / S. Morita, N. Ikeda, M. Horikami, K. Soda, K. Ishihara, R. Teraoka, T. Terada, S. Kitagawa // *The FEBS Journal*. – 2011. – V. 278 (24). – P. 4768–4781.
132. Murphy, A. Does prostate volume correlate with vitamin D deficiency among men undergoing prostate biopsy? / A. Murphy, Y. A. Nyame, K. Batai, R. Kalu, A. Khan, P. Gogana, M. Dixon, et al. // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. – 2017. – V. 20 (1). – P. 55–60.

133. Nagareda, T. Hyperprolactinemia Enhances LH-Stimulated 4-ENE-5 α -Reductase Activity but Inhibits LH-Induced 17-Hydroxylase Activity in Testes of Hypophysectomized Immature Rats / T. Nagareda, M. Takeyama, T. Ueda, K. Koizumi, M. Namiki, A. Okuyama, K. Matsumoto // *Journal of Steroid Biochemistry*. – 1986. – V. 24 (6). – P. 1199–1204.
134. Nandeesha, H. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia / H. Nandeesha, B. C. Koner, L. N. Dorairajan, S. K. Sen // *Clinica Chimica Acta*. – 2006. – V. 370. – P. 89–93.
135. Nevalainen, M. Prolactin and prolactin receptors are expressed and functioning in human prostate / M. Nevalainen, E. M. Valve, P. M. Ingleton, M. Nurmi, P. M. Martikainen, P. L. Härkönen // *Journal of Clinical Investigation*. – 1997. – V. 99 (4). – P. 618–627.
136. Ngai, H. Metabolic Syndrome and Benign Prostatic Hyperplasia: An Update / H. Ngai, H. Yin, K. K. Steffi Yuen, C. M. Ng, C. H. Cheng, S. K. Peggy Chu // *Asian Journal of Urology*. – 2017. – V. 4 (3). – P. 164–173.
137. Nicholson, T. Androgens and Estrogens in Benign Prostatic Hyperplasia: Past, Present and Future / T. Nicholson, W. A. Ricke // *Differentiation*. – 2011. – V. 82 (4–5). – P. 184–199.
138. Nickel, J. Role of Prostatic Inflammation in the Clinical Presentation of Benign Prostatic Hyperplasia / J. Nickel // *European Urology, Supplements*. – 2015. – V. 14 (9). – P. 1459–1463.
139. Nilsen, E. Serenoa Repens for Benign Prostatic Hyperplasia / E. Nilsen, I. Sæterdal, V. Underland // *Alternative Therapies in Health and Medicine*. – 2012. – V. 17 (1). – P. 8–10.
140. Novara, G. Inflammation, Apoptosis, and BPH: What Is the Evidence? / G. Novara, A. Galfano, R. B. Berto, V. Ficarra, R. Vela Navarrete, W. Artibani // *European Urology, Supplements*. – 2006. – V. 5. – P. 401–409.
141. Oelke, M. Monotherapy with Tadalafil or Tamsulosin Similarly Improved Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in an International, Randomised, Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial / M. Oelke, F. Giuliano, V.

- Mirone, L. Xu, D. Cox, L. Viktrup // *European Urology*. – 2012. – V. 61 (5). – P. 917–925.
142. Oh, S. Measurement of Autophagy Flux in Benign Prostatic Hyperplasia in Vitro S. Oh, D. Lee, Y. Choi, Y. Lee, J. Ju // *Prostate International*. – 2020. – V. 8 (2). – P. 70–77.
143. Okhobotov, D.A. Features of the Use of *Serenoa Repens* Extracts in the Long-Term Therapy of Benign Prostatic Hyperplasia / D. A. Okhobotov, P.S. Kozlova // *Russian Medical Review*. – 2020. – V. 4 (2). – P. 122–27.
144. Pagano, E. Phytotherapy of Benign Prostatic Hyperplasia. A Minireview / E. Pagano, M. Laudato, M. Griffo, R. Capasso // *Phytotherapy Research*. – 2014. – V. 28 (7). – P. 949–955.
145. Palkar, M. B. Synthesis, pharmacological screening and in silico studies of new class of diclofenac analogues as a promising anti-inflammatory agents / M. B. Palkar, A. S. Singhai, P. M. Ronad et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2014. – V. 22 (10). – P. 2855–2866.
146. Palmeira, C. M. Mitochondrially-Mediated Toxicity of Bile Acids / C. M. Palmeira, A. P. Rolo // *Toxicology*. – 2004. – V. 203 (1–3). – P. 1–15.
147. Paolone, D. R. Benign Prostatic Hyperplasia / D. R. Paolone // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2010. – V. 26 (2). – P. 223–239.
148. Parikesit, D. The Impact of Obesity towards Prostate Diseases // D. Parikesit, C. A. Mochtar, R. Umbas, A. R. A. Hariandy Hamid // *Prostate International*. – 2016. – V. 4 (1). – P. 1–6.
149. Park, H. K. A herbal formula, comprising panax ginseng and bee-pollen, inhibits development of testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in male wistar rats / H. K. Park, S. K. Kim, S. W. Lee, et al. // *Saudi Journal of Biological Sciences*. – 2017. – V. 24 (7). – P. 1555–1561.
150. Patel, S. Bile Acid-Based Receptors and Their Applications in Recognition / S. Patel, D. Bariya, R. Mishra, S. Mishra // *Steroids*. – 2022. – V. 179. – P. 108981.
151. Paterniti, I. Effects of Different Natural Extracts in an Experimental Model of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) / I. Paterniti, M. Campolo, M. Cordaro, R. Siracusa,

- A. Filippone, E. Esposito, S. Cuzzocrea // *Inflammation Research*. – 2018. – V. 67 (7). – P. 617–626.
152. Paubert-Braquet, M. Effect of *Serenoa Repens* Extract (PERMIXON) on Estradiol/Testosterone-Induced Experimental Prostate Enlargement in the Rat / M. Paubert-Braquet, F. Richardson, N. Servent-Saez, W. Gordon, M.-C. Monge, N. Bazan, D. Authie, P. Braquet // *Pharmacological Research*. – 1996. – V. 34. – P. 171–179.
153. Penson, D. F. Obesity, Physical Activity and Lower Urinary Tract Symptoms: Results From the Southern Community Cohort Study / D. F. Penson, H. M. Munro, L. B. Signorello, W.J. Blot, J. H. Fowke // *The Journal of Urology*. – 2011. – V. 186 (6). – P. 2316–2322.
154. Peregrym, K. In Vitro and In Silico Evaluation of New 1,3,4-Oxadiazole Derivatives of Pyrrolo[3,4-d]Pyridazinone as Promising Cyclooxygenase Inhibitors / K. Peregrym, Ł. Szczukowski, B. Wiatrak, K. Potyrak, Ż. Czyżnikowska, P. Świątek // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – V. 22. <https://doi.org/10.3390/IJMS22179130>.
155. Pereira, A. Post-Finasteride Syndrome / A. Pereira, T. Coelho // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2020. – V. 95 (3). – P. 271–277.
156. Pols, T. TGR5 Activation Inhibits Atherosclerosis by Reducing Macrophage Inflammation and Lipid Loading / T. Pols, M. Nomura, T. Harach, G. Lo Sasso, M. H. Oosterveer, C. Thomas, G. Rizzo, et al. // *Cell Metabolism*. – 2011. – V. 14 (6). – P. 747–757.
157. Porez, G. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease / G. Porez, J. Prawitt, B. Gross, B. Staels // *Journal of Lipid Research*. – 2011. – V. 53 (9). – P. 1723–1737.
158. Prins, G. S. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease / G. S. Prins, K. S. Korach // *Steroids*. – 2008. – V. 73 (3). – P. 233–244.
159. Qiang Z. Association between inflammation and lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia / Z. Qiang, S. Pang, Y. Zhang, K. Jiang, X. Guo // *Urology*. – 2020. – V. 17 (4). – P. 505–511.
160. Rahman, Md J. Comparing Tamsulosin, Silodosin versus Silodosin plus Tadalafil

- as Medical Expulsive Therapy for Lower Ureteric Stones: A Randomised Trial / Md J. Rahman, M. S. Faridi, N. Mibang, R. S. Singh // Arab Journal of Urology. – 2018. – V. 16 (2). – P. 245–249.
161. Ribal, M. J. The Link Between Benign Prostatic Hyperplasia and Inflammation / M. J. Ribal // European Urology, Supplements. – 2013. – V. 12 (5). – P. 103–109.
162. Roehrborn, C. G. The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study / C. G. Roehrborn, P. Siami, J. Barkin, R. Damião, K. Major-Walker, I. Nandy, B. B. Morrill, R. P. Gagnier, F. Montorsi // European Urology. – 2010. – V. 57 (1). – P. 123–131.
163. Rossanese, M. Medical Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia: Where Do We Stand? / M. Rossanese, A. Crestani, A. Inferrera, G. Giannarini, R. Bartoletti, A. Tubaro, V. Ficarra // Urologia. – 2016. – V. 86 (3). – P. 115–121.
164. Rozenberg, I. Histamine H1 Receptor Promotes Atherosclerotic Lesion Formation by Increasing Vascular Permeability for Low-Density Lipoproteins / I. Rozenberg, S. H.M. Sluka, L. Rohrer, J. Hofmann, B. Becher, A. Akhmedov, J. Soliz, et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2010. – V. 30. – P. 923–930.
165. Russo, G. I. Clinical Efficacy of Serenoa Repens Versus Placebo Versus Alpha-Blockers for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Enlargement: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Clinical Trials / G. I. Russo, C. Scandura, M. Di Mauro, G. Cacciamani, M. Albersen, G. Hatzichristodoulou, M. Fode, et al. // European Urology Focus. – 2021. – V. 7 (2). – P. 420–431.
166. Sadeghimanesh, A. Inhibitory Effects of Nigella Sativa Seed Oil on the Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats / A. Sadeghimanesh, S. Gholipour, A. Torki, H. Amini-Khoei, Z. Lorigooini, S. Habtemariam // BioMedicine (Taiwan). – 2021. – V. 11 (1). – P. 19–25.
167. Saponaro, M. Serenoa Repens and Urtica Dioica Fixed Combination: In-Vitro Validation of a Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia (Bph) / M. Saponaro, I. Giacomini, G. Morandin, V. Cocetta, E. Ragazzi, G. Orso, I. Carnevali, et al. //

International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – V. 21. – P. 1–14.

168. Sarbishegi, M. Antiproliferative and Antioxidant Effects of Withania Coagulans Extract on Benign Prostatic Hyperplasia in Rats / M. Sarbishegi, M. Khani, S. Salimi, M. Valizadeh, F. S. Aval // *Nephro-Urology Monthly*. – 2016. – V. 8. – P. 1–7.

169. Sasidharan, S. Administration of Caesalpinia Bonduc Seed Extracts Ameliorates Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) in Male Wistar Rats / S. Sasidharan, S. KP, A. Bhaumik, S. K. Das, H. Nair J. // *Research and Reports in Urology*. – 2022. – V. 14. – P. 225–239.

170. Sato, R. Recent Advances in Regulating Cholesterol and Bile Acid Metabolism / R. Sato // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. – 2020. – V. 84 (11). – P. 2185–2192.

171. Schmidt, L. J. Steroid 5 α -Reductase Inhibitors Targeting BPH and Prostate Cancer / L. J. Schmidt, D. J. Tindall // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2011. – V. 125. – P. 32–38.

172. Sciarra, A. Prostate Growth and Inflammation / A. Sciarra, G. Mariotti, S. Salciccia, A. A. Gomez, S. Monti, V. Toscano, F. Di Silverio // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2008. – V. 108. – P. 254–260.

173. Scott Lucia, M. Growth Factors in Benign Prostatic Hyperplasia: Basic Science Implications / M. Scott Lucia, J. R. Lambert // *Current Urology Reports*. – 2008. – V. 9. – P. 272–278.

174. Sebastianelli, A. Tadalafil Alone or in Combination with Tamsulosin for the Management for LUTS/BPH and ED / A. Sebastianelli, P. Spatafora, S. Morselli, L. Vignozzi, S. Serni, K. T. Mcvary, S. Kaplan, S. Gravas, C. Chapple, M. Gacci // *Current Urology Reports*. – 2020. – V. 21. <https://doi.org/10.1007/s11934-020-01009-7>.

175. Seo, Y. S. Effects of Larval Extracts from Identified Protaetia Brevitarsis Seulensis against Benign Prostatic Hyperplasia Induced by Testosterone in Rats / Y. S. Seo, N. R. Shin, H. H. Nam, J. H. Song, B. C. Moon, G. Choi, I. S. Shin, J. S. Kim // *Food Science and Nutrition*. – 2021. – V. 9 (10). – P. 5361–5369.

176. Shafqat, N. Phytochemicals with anti 5-alpha-reductase activity: a prospective for prostate cancer treatment / N. Shafqat, A. Azizi, N. H. Mumin // *F1000Research*. – 2021.

– V. 10. <https://doi.org/10.12688/f1000research.51066.3>.

177. Shapiro, H. Bile Acids in Glucose Metabolism in Health and Disease / H. Shapiro, A. A. Kolodziejczyk, D. Halstuch, E. Elinav // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2018. – V. 215. – P. 383–396.

178. Sharma, R. Bile Acid Toxicity Structure–Activity Relationships: Correlations between Cell Viability and Lipophilicity in a Panel of New and Known Bile Acids Using an Oesophageal Cell Line (HET-1A) / R. Sharma, F. Majer, V. K.Peta, J. Wang, R. Keaveney, D. Kelleher, A. Long, J. F. Gilmer // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 18. – P. 6886–6895.

179. Shin, I. S. Inhibitory Effect of Yukmijihwang-Tang, a Traditional Herbal Formula against Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats / I. S. Shin, M. Y. Lee, H. K. Ha, C. S. Seo, H. Kyoo Shin // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2012. – V. 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-48>.

180. Shrivastava, A. Various Treatment Options for Benign Prostatic Hyperplasia: A Current Update / A. Shrivastava, V. B Gupta // *Journal of Mid-Life Health*. – 2012. – V. 3. – P. 10-19.

181. Silva, M. Da. Current Evidence for the Involvement of Sex Steroid Receptors and Sex Hormones in Benign Prostatic Hyperplasia / M. Da Silva, D. B. De Souza // *Research and Reports in Urology*. – 2019. – V. 11. – P. 1–8.

182. Siwach, A. Therapeutic Potential of Oxadiazole or Furadiazole Containing Compounds / A. Siwach, P. K.Verma // *BMC Chemistry*. – 2020. – V. 14 (1). – P. 1–40.

183. Słuczanska-Głabowska, S. Morphological and Immunohistochemical Compare of Three Rat Prostate Lobes (Lateral, Dorsal and Ventral) in Experimental Hyperprolactinemia / S. Słuczanska-Głabowska, M. Laszczyńska, M. Wylot, W. Głabowski, M.Piasecka, D. Gacarzewicz // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. – 2010. – V. 48 (3). – P. 447–454.

184. Sreenivasulu, K. Elevated Insulin and Reduced Insulin like Growth Factor Binding Protein-3/Prostate Specific Antigen Ratio with Increase in Prostate Size in Benign Prostatic Hyperplasia / K. Sreenivasulu, H. Nandeesh, L. N.Dorairajan, M. Rajappa, V. Vinayagam // *Clinica Chimica Acta*. – 2017. – V. 469. – P. 37–41.

185. Steiner, G. E. Expression and Function of Pro-Inflammatory Interleukin IL-17 and IL-17 Receptor in Normal, Benign Hyperplastic, and Malignant Prostate / G. E. Steiner, M. E. Newman, D. Paikl, U. Stix, N. Memaran-Dagda, C. Lee, M. J. Marberger // *Prostate*. – 2003. – V. 56 (3). – P. 171–182.
186. Sudeep, H. V. A Double Blind, Placebo-Controlled Randomized Comparative Study on the Efficacy of Phytosterol-Enriched and Conventional Saw Palmetto Oil in Mitigating Benign Prostate Hyperplasia and Androgen Deficiency / H. V. Sudeep, J. V. Thomas, K. Shyamprasad // *BMC Urology*. – 2020. – V. 20. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00648-9>.
187. Sun, F. Canine Prostate Models in Preclinical Studies of Minimally Invasive Interventions: Part II, Benign Prostatic Hyperplasia Models / F. Sun, C. Báez-Díaz, F. M. Sánchez-Margallo // *Translational Andrology and Urology*. – 2017. – V. 6 (3). – P. 547–555.
188. Thiruchelvam, N. Benign Prostatic Hyperplasia // N. Thiruchelvam // *Surgery (United Kingdom)*. – 2014. – V. 32. – P. 314–22.
189. Tong, Y. Review of the Roles and Interaction of Androgen and Inflammation in Benign Prostatic Hyperplasia / Y. Tong, R.-Y. Zhou // *Mediators of Inflammation*. – 2008. – V. 28. <https://doi.org/10.1155/2020/7958316>.
190. Traish, A. M. Health Risks Associated with Long-Term Finasteride and Dutasteride Use: It s Time to Sound the Alarm / A. M. Traish // *World Journal of Men's Health*. – 2020. – V. 38 (3). – P. 323–337.
191. Tyagi, P. Molecular Correlates in Urine for the Obesity and Prostatic Inflammation of BPH/LUTS Patients / P. Tyagi, S. S. Motley, T. Koyama, M. Kashyap, J. Gingrich, N. Yoshimura, J. H. Fowke // *Prostate*. – 2018. – V. 78 (1). – P. 17–24.
192. Ulchaker, J. C. Cost-Effectiveness Analysis of Six Therapies for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia / J. C. Ulchaker, M. S. Martinson // *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. – 2018. – V. 10. – P. 29–43.
193. Umul, M. The Role of Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors in Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia / M. Umul, T. A. Serel // *Turk Uroloji Dergisi*. – 2013. – V. 39 (4). – P. 264–269.

194. Vahlensieck, W. Effects of Pumpkin Seed in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia in the One-Year, Randomized, Placebo-Controlled GRANU Study / W. Vahlensieck, C. Theurer, E. Pfitzer, B. Patz, N. Banik, U. Engelmann // *Urologia Internationalis*. – 2015. – V. 94 (3). – P. 286–295.
195. Van Coppenolle, F. Effects of Hyperprolactinemia on Rat Prostate Growth: Evidence of Androgeno-Dependence / F. Van Coppenolle, C. Slomianny, F. Carpentier, X. Le Bourhis, A. Ahidouch, D. Croix, G. Legrand, et al. // *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. – 2001. – V. 280. – P. 120–29.
196. Vásquez-Velásquez, C. Inflammatory Pathway Employed by Red Maca to Treat Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats / C. Vásquez-Velásquez, M. Gasco, D. Fano-Sizgorich, G. F. Gonzales // *Andrologia*. – 2020. – V. 52 (3). <https://doi.org/10.1111/AND.13516>.
197. Veeresh Babu, S. V. Lauric Acid and Myristic Acid Prevent Testosterone Induced Prostatic Hyperplasia in Rats / S. V. Veeresh Babu, B. Veeresh, A. A. Patil, Y. B. Warke // *European Journal of Pharmacology*. – 2010. – V. 626. – P. 262–265.
198. Vela Navarrete, R. BPH and Inflammation: Pharmacological Effects of Permixon on Histological and Molecular Inflammatory Markers. Results of a Double Blind Pilot Clinical Assay / R. Vela Navarrete, J. V.G. Garcia Cardoso, A. Barat, F. Manzarbeitia, A. L. López Farré // *European Urology*. – 2003. – V. 44. – P. 549–555.
199. Vickman, R. E. The Role of the Androgen Receptor in Prostate Development and Benign Prostatic Hyperplasia: A Review / R. E. Vickman, O. E. Franco, D. C. Moline, D. J. Vander Griend, P. Thumbikat, S. W. Hayward // *Asian Journal of Urology*. – 2020. – V. 7 (3). – P. 191–202.
200. Vignera, S. La. Endocrine Control of Benign Prostatic Hyperplasia / S. La Vignera, R. A. Condorelli, G. I. Russo, G. Morgia, A. E. Calogero // *Andrology*. – 2016. – V. 4 (3). – P. 404–411.
201. Vignozzi, L. Benign Prostatic Hyperplasia: A New Metabolic Disease? / L. Vignozzi, G. Rastrelli, G. Corona, M. Gacci, G. Forti, M. Maggi // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2014. – V. 37 (4). – P. 313–322.
202. Wang, L. Inhibitory Effect of Astaxanthin on Testosterone-Induced Benign

- Prostatic Hyperplasia in Rats / L. Wang, Y. Hou, R. Wang, Q. Pan, D. Li, H. Yan, Z. Sun // *Marine Drugs*. – 2021. – V. – 19. <https://doi.org/10.3390/md19120652>.
203. Wang, S. The Bioactive Alkaloids Identified from Cortex Phellodendri Ameliorate Benign Prostatic Hyperplasia via LOX-5/COX-2 Pathways / S. Wang, D. Lee, Y. Shang, J. Liao, X. Cao, L. Xie, T. Zhang, J. Liu, R. Dai // *Phytomedicine*. – 2021. – V. 93. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2021.153813>.
204. Wang, Z. Diabetes, Growth Hormone-Insulin-like Growth Factor Pathways and Association to Benign Prostatic Hyperplasia / Z. Wang, A. F. Olumi // *Differentiation*. – 2011. – V. 82. – P. 261–271.
205. Wen, S. Stromal Androgen Receptor Roles in the Development of Normal Prostate, Benign Prostate Hyperplasia, and Prostate Cancer / S. Wen, H. C. Chang, J. Tian, Z. Shang, Y. Niu, C. Chang // *American Journal of Pathology*. – 2015. – V. 185 (2). – P. 293–301.
206. Werhahn Beining, F. An Investigation on the Relevance of Prolactin, Insulin-like Growth Factor-1 and 25-Hydroxyvitamin D3 (25-OHD3) in Canine Benign Prostatic Hyperplasia in a Predisposed Breed Model / F. Werhahn Beining, M. Schmicke, M. Wilkens, K. Wolf, K. Rohn, A. R. Günzel-Apel // *Veterinary Medicine and Science*. – 2021. – V. 7 (5). – P. 1493–1503.
207. Wijerathne, C. Quisqualis Indica Improves Benign Prostatic Hyperplasia by Regulating Prostate Cell Proliferation and Apoptosis / C. Wijerathne, H. S. Park, H. Y. Jeong, J. W. Song, O. S. Moon, Y. W. Seo, Y. S. Won, et al. // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2017. – V. 40 (12). – P. 2125–2133.
208. Wilt, T. J. Beta-Sitosterols for Benign Prostatic Hyperplasia / T. J. Wilt, A. Ishani, R. MacDonald, G. Stark, C. D. Mulrow, J. Lau // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 1999. – V. 83. – P. 976-983.
209. Wu, Y. Prostate Cancer Risk and Prognostic Influence Among Users of 5-Alpha-Reductase Inhibitors and Alpha-Blockers: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Wu, Y. Wang, Y. Gu, J. Xia, Q. Qian, Y. Hong // *Urology*. – 2020. – V. 145. – P. 216–223.
210. Wu, Y. Prostate Cancer Cells Differ in Testosterone Accumulation,

Dihydrotestosterone Conversion, and Androgen Receptor Signaling Response to Steroid 5 α -Reductase Inhibitors / Y. Wu, A. Godoy, F. Azzouni, J. H. Wilton, C. Ip, J.L. Mohler // *Prostate*. – 2013. – V. 73. – P. 1470–1482.

211. Xiao, Q. Structure of Human Steroid 5 α -Reductase 2 with the Anti-Androgen Drug Finasteride / Q. Xiao, L. Wang, S. Supekar, T. Shen, H. Liu, F. Ye, J. Huang, H. Fan, Z. Wei, C. Zhang // *Nature Communications*. – 2020. – V. 11. <https://doi.org/10.1038/S41467-020-19249-Z>.

212. Xiong, Y. The Prevalence and Associated Factors of Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in Aging Males / Y. Xiong, Y. Zhang, X. Li, F. Qin, J. Yuan // *Aging Male*. – 2020. – V. 23. – P. 1432–1439.

213. Yamaguchi, O. Latest Treatment for Lower Urinary Tract Dysfunction: Therapeutic Agents and Mechanism of Action / O. Yamaguchi // *International Journal of Urology*. – 2013. – V. 20. – P. 28–39.

214. Yang, X. Abacopteris Penangiana Exerts Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia Protective Effect through Regulating Inflammatory Responses, Reducing Oxidative Stress and Anti-Proliferative / X. Yang, L. Yuan, C. Xiong, C. Yin, J. Ruan // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2014. – V. 157. – P. 105–113.

215. Yoo, S. The Impacts of Metabolic Syndrome and Lifestyle on the Prevalence of Benign Prostatic Hyperplasia Requiring Treatment: Historical Cohort Study of 130 454 Men / S. Yoo, S. Oh, J. Park, S. Yong Cho, M. C. Cho, H. Jeong, H. Son // *BJU International*. – 2019. – V. 123 (1). – P. 140–148.

216. Zagoskin, P. P. Bile Acids as a New Type of Steroid Hormones Regulating Nonspecific Energy Expenditure of the Body (Review) / P. P. Zagoskin, E. I. Erlykina // *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. – 2020. – V. 12 (5). – P. 114–128.

217. Zerafatjou, N. Pumpkin Seed Oil (*Cucurbita Pepo*) versus Tamsulosin for Benign Prostatic Hyperplasia Symptom Relief: A Single-Blind Randomized Clinical Trial / N. Zerafatjou, M. Amirzargar, M. Biglarkhani, F. Shobeirian, G. Zoghi // *BMC Urology*. – 2021. – V. 21 (1). – P. 1–7.

218. Zhang, H. High Real-World Medication Adherence and Durable Clinical Benefit in Medicare Patients Treated with 5-Alpha Reductase Inhibitors for Benign Prostatic

Hyperplasia / H. Zhang, D. M. Frendl, Z. Wang, A. F. Olumi // *The Journal of Urology*. – 2020. – V. 204 (2). – P. 325-330.

219. Zhang, L. Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Kelong-Capsule on Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats / L. Zhang, X. R. Fan, H. Xie, Q. H. He, Y. S. Nie, M. Zhang, M. Yan // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2018. – V. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5290514>.

220. Zhang, W. Vitamin D Deficiency as a Potential Marker of Benign Prostatic Hyperplasia / W. Zhang, X. Zheng, Y. Wang, H. Xiao // *Urology*. – 2016. – V. 97. – P. 212–218.

221. Zheng, C. Oral Exposure of Sulpiride Promotes the Proliferation of Brown-Norway Rat Prostates / C. Zheng, Y. Luo, Y. Chen, D. Chen, C. Shao, D. Huang, J. Zhu, X. Mao, L. Li, Z. Sun // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2020. – V. 19. – P. 2551–2562.

222. Zheng, X. Hyocholic Acid Species Improve Glucose Homeostasis through a Distinct TGR5 and FXR Signaling Mechanism / X. Zheng, T. Chen, R. Jiang, A. Zhao, Q. Wu, J. Kuang, D. Sun // *Cell Metabolism*. – 2021. – V. 33. – P. 791-803.

223. Zhong, X. Anti-Proliferative Effects of Qianliening Capsules on Prostatic Hyperplasia in Vitro and in Vivo / X. Zhong, J. Lin, J. Zhou, W. Xu, Z. Hong // *Molecular Medicine Reports*. – 2015. – V. 12. – P. 1699–1708.

224. Zhou, Z. Efficacy and Safety of Dutasteride Compared with Finasteride in Treating Males with Benign Prostatic Hyperplasia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / Z. Zhou, Y. Cui, J. Wu, H. Jin // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2020. – V. 20. – P. 1566–1574.

225. Zitoun, O. A. Management of Benign Prostate Hyperplasia (BPH) by Combinatorial Approach Using Alpha-1-Adrenergic Antagonists and 5-Alpha-Reductase Inhibitors / O. A. Zitoun, A. MN Farhat, M. A. Mohamed, M. R. Hamad, B. Aramini, K. Husnain Haider // *European Journal of Pharmacology*. – 2020. – V. 883. – P. 173301.