

Мамаризаев А.А.

ассистент кафедры Хирургии и урологии

Андижанского Государственного медицинского института

Научный руководитель: Рустамов У.М., к.м.н., доцент

Андижанский Государственный медицинский институт

АКТИВАЦИЯ SRD5A2 СВЯЗАНА СО СНИЖЕНИЕМ ЭКСПРЕССИИ

5-А-РЕДУКТАЗЫ 2 ТИПА ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ

ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Аннотация

В настоящее время в качестве методов лечения ДГПЖ используются выжидательная тактика, лекарственная терапия и хирургическое вмешательство 6. Большинство пациентов получают медикаментозную терапию, в основном включающую α -адреноблокаторы и ингибиторы 5- α -редуктазы (5-АРИ), когда впервые возникают СНМП 7. Однако, только 5-АРИ эффективно уменьшают размер простаты примерно на 20-30% за 4-6 месяцев, который имеет более высокое сродство к рецепторам андрогенов (AR). Снижение концентрации ДГТ в простате вызывает апоптоз и некроз AR-зависимых клеток и, в конечном счете, уменьшает размер простаты 8, 9. Финастерид и дутастерид являются двумя основными препаратами 5-АРВ, нацеленными на различные изоформы 5-АР. Финастерид специфически ингибирует SRD5A2, в основном экспрессирующийся в простате.

Ключевые слова: SRD5A2, адреноблокаторы, простата, ингибитор, 5-альфа редуктаза.

Mamarizaev A.A.

Assistant of the Department of Surgery and Urology

Andijan State Medical Institute

Scientific adviser: Rustamov U.M.,

candidate of medical sciences, associate professor

Andijan State Medical Institute

***SRD5A2 ACTIVATION IS ASSOCIATED WITH A DECREASED
EXPRESSION OF 5- α -REDUCTASE TYPE 2 IN BENIGN PROSTATE
HYPERPLASIA.***

Annotation

The current treatment options for BPH are expectant management, drug therapy, and surgery 6. Most patients receive medical therapy, mainly α -blockers and 5- α -reductase inhibitors (5-ARIs), when LUTS first occurs 7. However, only 5-ARIs are effective in reducing the size of the prostate by about 20-30% in 4-6 months, which has a higher affinity for androgen receptors (AR). A decrease in DHT concentration in the prostate causes apoptosis and necrosis of AP-dependent cells and ultimately reduces the size of the prostate 8, 9. Finasteride and dutasteride are the two main 5-ARV drugs that target different isotypes of 5-AR. Finasteride specifically inhibits SRD5A2, which is mainly expressed in the prostate.

Key words: *SRD5A2, blockers, prostate, inhibitor, 5-alpha reductase.*

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) гистологически характеризуется аберрантной пролиферацией эпителиальных и стромальных клеток в переходной зоне предстательной железы 1. Заболеваемость ДГПЖ увеличивается с возрастом; примерно у 50% мужчин в возрасте 50 лет и более чем у 80% мужчин в возрасте 80 лет наблюдаются патологические проявления ДГПЖ 2, 3. Характер разрастания предстательной железы указывает на то, что примерно у 25% мужчин клинические симптомы ДГПЖ разовьются в течение жизни 4. ДГПЖ ухудшает состояние качество жизни пожилых мужчин из-за симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП), включая мочеиспускание и задержку мочи 1, 5.

В предыдущих исследованиях сообщалось о значительной вариабельности экспрессии белка SRD5A2 в образцах ДГПЖ, и 10–36,5% образцов ДГПЖ не экспрессировали белок SRD5A2.

Материалы и методы

Иммуногистохимию (ИГХ) проводили, как описано ранее Lin et al. 9. Вкратце, срезы образцов инкубировали с антителом против SRD5A2 (Novus Biological Inc., Centennial, CO, USA, NBP1-46510) в соответствии с рекомендациями производителя в концентрации 1:1500. Отрицательные контроли использовались на протяжении всего протокола иммуноокрашивания. Три репрезентативные области из каждого образца были случайным образом выбраны под 40-кратным увеличением для оценки иммунореактивности двумя патологами мочеполовой системы. Сотню клеток, выбранных случайным образом из эпителия, вручную подсчитывали в каждом репрезентативном срезе. Каждую клетку оценивали по шкале от 0 до 3 в соответствии с интенсивностью окрашивания. Затем для каждого образца была создана визуальная оценка в диапазоне от 0 до 300. Оценка от 0 до 100 была определена как слабая экспрессия, а оценка от 101 до 300 — как сильная экспрессия.

Полученные результаты

Экспрессия SRD5A2 различается в разных тканях и клетках ДГПЖ. Для оценки экспрессии SRD5A2 в различных тканях предстательной железы было собрано в общей сложности 59 образцов ДГПЖ. Иммуногистохимическое окрашивание показало, что SRD5A2 экспрессировался в основном в эпителиальных клетках переходной зоны предстательной железы, а небольшое количество SRD5A2 экспрессировалось в стромальных клетках, что согласуется с предыдущими исследованиями 6, 7, 18. В нашем исследовании SRD5A2 выраженность варьировала у разных пациентов. Восемь случаев (13,6%) ДГПЖ показали отрицательную экспрессию SRD5A2, 17 случаев (28,8%) показали слабую экспрессию и 34 случая (57,6%) показали сильную положительную

экспрессию. Экспрессия SRD5A2 в BPH-1 и RWPE-1, двух классических клеточных линиях эпителия предстательной железы, была обнаружена с помощью вестерн-блоттинга.

не имела различий в тканях ДГПЖ с разной экспрессией SRD5A2.

Чтобы проверить, может ли miR-1199-5p регулировать экспрессию SRD5A2, мы трансфицировали миметики miR-1199-5p в клетки RWPE-1, которые сильно экспрессировали SRD5A2, и ингибиторы miR-1199-5p в клетки BPH-1, которые слабо экспрессировали SRD5A2. qRT-PCR и вестерн-блоттинг использовали для обнаружения изменений в уровнях мРНК SRD5A2 и экспрессии белка, соответственно, после трансфекции. Мы обнаружили, что экспрессия мРНК (рис. 3A) и белка SRD5A2 (рис. 3B) значительно снизилась после трансфекции клеток RWPE-1 миметиками miR-1199-5p. Тогда как экспрессия белка SRD5A2 была значительно повышена в клетках ДГПЖ-1 после трансфекции ингибитором miR-1199-5p. Транзиторная трансфекция миметиков miR-1199-5p и репортеров дикого типа 3'UTR SRD5A2 в клетки 293T выявила значительное снижение люминесценции, чего не наблюдалось в мутантной версии репортера (рис. 3Д). Эти результаты подтвердили, что miR-1199-5p может связываться с 3'UTR SRD5A2 и ингибировать его экспрессию.

Было также обнаружено влияние финастерида на жизнеспособность BPH-1 и RWPE-1 после трансфекции миметиков и ингибиторов miR-1199-5p с помощью проточной цитометрии. Как мы сообщали ранее, финастерид не индуцировал апоптоз ДГПЖ-1, что показало снижение экспрессии SRD5A2 9. Однако увеличение экспрессии SRD5A2 в клетках ДГПЖ-1 посредством трансфекции ингибитора miR-1199-5p не приводило к развитию финастерида. (100 мкМ) чувствительность в клетках ДГПЖ-1 (рис. 3F). Примечательно, что финастерид (100 мкМ) способствовал апоптозу RWPE-1 и подавлял экспрессию SRD5A2 посредством трансфекции miR-1199-5p, имитирующей ингибирование прогрессирования апоптоза (рис. 3G). Различные выражения AR могут объяснить это явление.

В частности, клетки RWPE-1 экспрессируют AR, тогда как клетки BPH-1 лишены AR [22, 23]. Таким образом, эти данные указывают на то, что miR-1199-5p может снижать экспрессию SRD5A2 и влиять на апоптоз клеток предстательной железы.

Использованные источники:

1. Tong Y, Zhou R-Y. Review of the Roles and Interaction of Androgen and Inflammation in Benign Prostatic Hyperplasia. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:7958316. doi:<https://doi.org/10.1155/2020/7958316>.
2. Chughtai B, Forde JC, Thomas DDM, et al. Benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16031. doi:<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.31>.
3. Xiao H, Jiang Y, He W, et al. Identification and functional activity of matrix-remodeling associated 5 (MXRA5) in benign hyperplastic prostate. *Aging.* 2020;12(9):8605-21. doi:<https://doi.org/10.18632/aging.103175>.
4. Brennen WN, Isaacs JT. Mesenchymal stem cells and the embryonic reawakening theory of BPH. *Nat Rev Urol.* 2018;15(11):703-15. doi:<https://doi.org/10.1038/s41585-018-0087-9>.
5. Ma J, Gharaee-Kermani M, Kunju L, et al. Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2012;188(4):1375-81. doi:<https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.06.007>.