

# Простат-специфический антиген как маркер заболеваний предстательной железы и мишень для лекарственных препаратов (обзор литературы)

Н.Д.Ахвледяни<sup>✉</sup>, С.Н.Алленов, И.П.Матюхов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>✉</sup>nikandro@mail.ru

Простат-специфический антиген (ПСА) не только является параметром диагностики заболеваний предстательной железы (ПЖ), но и предоставляет возможность влияния на течение таких заболеваний, как доброкачественная гиперплазия ПЖ и синдром хронической тазовой боли при регулировании его активности. Функция ПСА в организме не ограничена его основной биологической ролью – снижением коагуляционных свойств спермы, ПСА вовлечен в различные каскады реакций, в том числе патологические. Препарат Афалаза, содержащий аффинно очищенные антитела к ПСА и эндотелиальной NO-синтазе в релиз-активной форме, модулирует активность ПСА и эндотелиальной NO-синтазы, оказывая антипролиферативное, противоотечное, противовоспалительное и эндотелиопротективное действие, обеспечивая улучшение показателей уродинамики и качества жизни у пациентов с доброкачественной гиперплазией ПЖ и синдромом хронической тазовой боли.

**Ключевые слова:** простат-специфический антиген, Афалаза, аффинно очищенные антитела к простат-специфическому антигену в релиз-активной форме, аффинно очищенные антитела к эндотелиальной NO-синтазе в релиз-активной форме.

**Для цитирования:** Ахвледяни Н.Д., Алленов С.Н., Матюхов И.П. Простат-специфический антиген как маркер заболеваний предстательной железы и мишень для лекарственных препаратов (обзор литературы). Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 35–40. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.7.35-40

## Review

### Prostate-specific antigen as a marker for prostate diseases and a target for drug therapy (literature review)

N.D.Akhvlediani<sup>✉</sup>, S.N.Allenov, I.P.Matyukhov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

<sup>✉</sup>nikandro@mail.ru

#### Abstract

Prostate-specific antigen (PSA) not only is the factor of prostate diseases diagnosis but regulation of its activity also influences the state of such diseases as benign prostatic hypertrophy (BPH) and chronic pelvic pain syndrome (CPPS). Functions of PSA are not limited by its key biological role – decrease in the semen rheological properties, PSA is involved in various cascade reactions including pathological ones. The medication Afalaza containing affinity purified antibodies to PSA and endothelial NO-synthase (eNOS) in released-active forms modulates PSA and eNOS activity providing antiproliferative, anti-inflammatory and endothelium-protective effects that result in the improvement of urodynamic parameters and increase of life quality of patients with BPH and CPPS.

**Key words:** prostate-specific antigen, Afalaza, affinity purified antibodies to prostate-specific antigen in released-active forms, affinity purified antibodies to endothelial NO-synthase in released-active forms.

**For citation:** Akhvlediani N.D., Allenov S.N., Matyukhov I.P. Prostate-specific antigen as a marker for prostate diseases and a target for drug therapy (literature review). Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 35–40. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.7.35-40

Заболевания предстательной железы (ПЖ) являются наиболее распространенными заболеваниями у мужчин, причем с возрастом риск их развития существенно увеличивается [1]. У мужчин пожилого возраста широкое распространение получила доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ) – заболевание, которое диагностируется уже у мужчин старше 40 лет и прогрессирует с возрастом. Так, в возрасте старше 60 лет им страдают 50% мужчин, в возрастной группе старше 80 лет данное заболевание развивается практически у каждого мужчины [2, 3]. При постановке диагноза ДГПЖ прибегают к использованию современных методов исследования с минимальной инвазивностью и высокой точностью. Одним из таких исследований является определение уровня простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Данный показатель рассматривается в качестве наиболее ценного маркера, повышение которого отмечается при аденоме, раке ПЖ [4] и простатите [5].

ПСА является гликопротеидом с молекулярной массой 28,4 кДа [6], состоящим из 237 аминокислотных остатков

[7] и содержащим 5 внутримолекулярных дисульфидных связей и боковую N-спиральную углеводную цепь. По биохимическим свойствам ПСА является сериновой протеазой [8] и относится к семейству калликреинов, имеющих в составе 12 трипсиноподобных и 3 хемотрипсиноподобных сериновых протеаз [9, 10]. ПСА также известен как калликреин-пептидаза 3-го типа. Семейство генов, кодирующих калликреиноподобные сериновые протеазы, включает 15 структурно гомологичных генов, локализованных на хромосоме 19q13.4. Калликреины синтезируются преимущественно в тканях, имеющих экзокринную функцию, к которым относится в том числе и эндотелий. Причем они секретируются в виде предшественника прекалликреина, который при активации подвергается протеолитическому отщеплению N-концевой группы по аргининовому или лизинному аминокислотному остатку [11].

ПСА синтезируется прежде всего железистым эпителием акцинусов и протоков ПЖ, откуда через протоки поступает в семенную жидкость [12], где его концентрация составляет около 0,5–2 г/л [13]. В физиологических условиях



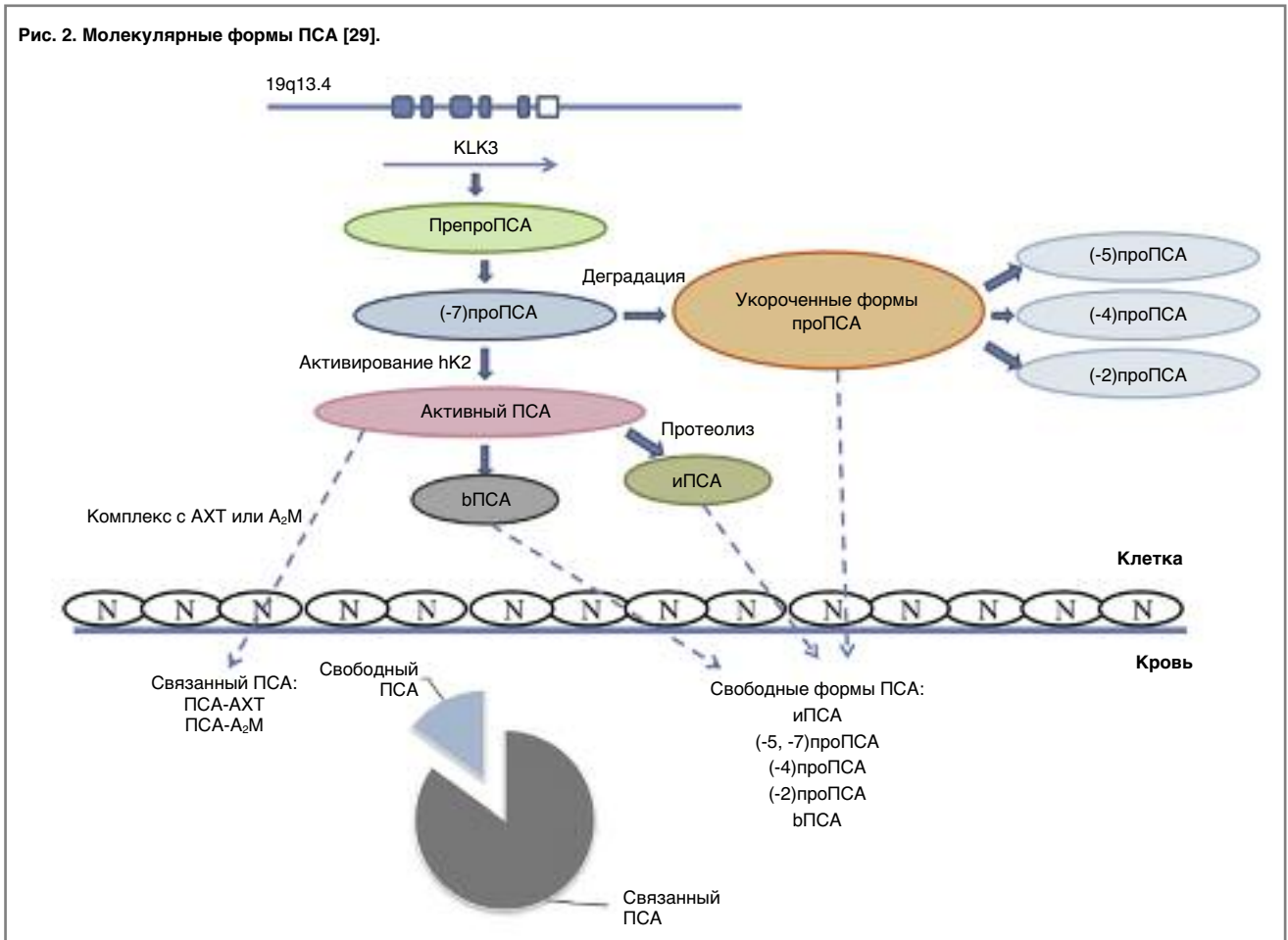
базальная мембрана эпителиальных клеток ПЖ, выполняя барьерную функцию, препятствует проникновению ПСА в кровяное русло [14], поэтому в норме в сыворотке крови ПСА содержится в концентрации менее 4 нг/мл [15]. Необходимо отметить, что уровень ПСА может различаться в зависимости от расы и этнической принадлежности, возраста, индекса массы тела. Так, у лиц негроидной расы уровень ПСА характеризуется более высокими значениями и высокой изменчивостью, чем у лиц с белым цветом кожи [16], что может отражаться на более высоком распространении ДГПЖ в данной группе. На фоне ожирения отмечается снижение уровня ПСА, что, по всей видимости, обусловлено влиянием эстрогенов [17]. При этом не показано, что повышение индекса массы тела, уровня холестерина, триглицеридов, сахара в крови натощак оказывает влияние на уровень ПСА в сыворотке крови [18].

В условиях патологии наблюдается повреждение мембран клеток, ПСА в значительных количествах поступает в

системный кровоток и его концентрация в сыворотке крови значительно увеличивается [19]. Причем ПСА может повышаться вследствие разрушения железистого эпителия и деструкции базальных клеток, что наблюдается при воспалении. Отмечено, что острое и хроническое активное воспаление вызывает повышение уровня общего ПСА, а неактивный воспалительный процесс в ПЖ не приводит к увеличению данного параметра в сыворотке крови. Также уровень ПСА может возрастать при повреждении базальных клеток, которое сопровождается разрушением базальной мембраны, что отмечается при раке ПЖ, или в случае механического давления гиперплазированной ткани на неизменную ткань ПЖ, что характерно для ДГПЖ, сочетания ДГПЖ с раком ПЖ или воспалительным процессом [20, 21].

Диагностическое значение может иметь уровень ПСА не только в сыворотке крови, но и в моче. Но на данный момент нет единой точки зрения о пороговых значениях концентрации общего ПСА в моче здоровых мужчин и мужчин, страдающих заболеваниями ПЖ. Несмотря на то что концентрация общего ПСА в моче при ДГПЖ, раке и других заболеваниях ПЖ значимо не различается, отмечено, что при ДГПЖ она несколько выше, чем при прочих заболеваниях. Принимая во внимание различие в сывороточном ПСА при раке ПЖ и ДГПЖ, в качестве диагностического параметра возможно использование соотношения сывороточного ПСА к мочевого [22].

ПСА синтезируется из препроПСА, состоящего из 261 аминокислоты, от которого отщепляется цепочка из 17 аминокислот и образуется проПСА, состоящий из 244 аминокислот, из которого под действием glandularного калликреина (hK2), обладающего высокой гомологией с ПСА и более высокой трипсиноподобной активностью, образуется активная форма ПСА, состоящая из 237 аминокислот.



кислот [23] (рис. 1). hK2 имеет пять межцепочных дисульфидных мостиков, один олигосахарид, сцепленный с аспарагином. Образование ПСА из проПСА происходит в норме при разрыве связи между аргинином в позиции 7 и изолейцином в позиции 8, при этом изолейцин становится конечной аминокислотой активного белка. Активация ПСА также может происходить под действием и других членов калликреинового семейства, например калликреинов hK15 и hK4. ПСА и hK2 поступают в высокой концентрации в простатическую жидкость, оттуда в семенную жидкость и в более низкой концентрации в кровь. В простатической жидкости обнаруживаются следующие формы ПСА: активная форма ПСА, benign ПСА (bПСА) и ПСА в комплексе с протеином белка С.

В крови ПСА может находиться в свободной форме или в связанном состоянии. Активная форма ПСА взаимодействует с ингибитором протеаз антихимотрипсином (АХТ) и в меньшей степени с  $\alpha_2$ -макроглобулином ( $A_2M$ ). Необходимо отметить, что  $A_2M$  не инактивирует ПСА, хотя и блокирует его каталитический центр, препятствуя тем самым связыванию субстрата [24]. Комплекс ПСА-АХТ является самой реактивной формой ПСА в сыворотке крови, и на него приходится 60–90% всего связанного ПСА, комплекс ПСА- $A_2M$  не определяется в сыворотке крови вследствие стерического экранирования эпитопов и составляет порядка 10–20% [25].

Фракция свободного ПСА в сыворотке крови представлена ферментативно неактивными молекулами, не способными связывать ингибиторы, и состоит из упомянутых проПСА, bПСА и интактных форм ПСА (иПСА); рис. 2. Необходимо упомянуть, что и в сыворотке крови, и в простатических тканях могут содержаться разные формы проПСА – укороченные (truncated), содержащие от 1 до 5 аминокислот в концевом белке вместо 7. Причем (-7) и (-5) формы активируются hK2 и могут быть определены при иммуноферментном анализе, в то время как (-4) и (-2) проПСА-формы не активируются hK2 и, соответственно, демонстрируют отличные биохимические свойства [26].

Формы свободного ПСА имеют диагностическое значение при заболеваниях ПЖ. Например, проПСА в большей степени концентрируется в тканях периферической зоны ПЖ и в большей степени обуславливает развитие рака ПЖ. bПСА и иПСА определяются прежде всего в переходной ткани ПЖ и коррелируют с развитием ДГПЖ [27, 28].

Регуляция продукции ПСА осуществляется прежде всего за счет андрогенов. При этом гормон связывается со специфическим рецептором, вызывает его диссоциацию и перенос активной части в ядро, где наблюдаются взаимодействия указанного комплекса с элементами, распознающими рецептор к андрогенам, и активация генов-мишеней. Хорошо изученным геном-мишенью является ген, кодирующий белок ПСА, – KLK3. Близкое к нему расположение генов KLK2 и KLK4 в сочетании с их первичной экспрессией в ПЖ подтверждает наличие в дополнение к андроген-зависимым элементам общих простат-специфических регуляторных факторов [30].

Кроме того, имеются данные, что глюкокортикоиды и прогестины регулируют экспрессию генов ПСА. Эстроген сам по себе не оказывает влияния на выработку ПСА, но может подавлять этот процесс, индуцированный андрогенами. Эти данные подтверждаются рядом исследований. Так, доказано, что в регуляторной области гена ПСА расположены три нуклеотидные последовательности – андроген-респонсивные элементы ARE (androgen response elements), обладающие сродством к комплексу AR-лиганд, которые отвечают за гормонзависимую транскрипцию гена ПСА, и в присутствии гормона запускается выработка ПСА [31]. Но к настоящему моменту имеются данные, говорящие об отсутствии прямой зависимости между уровнем стероидных гормонов и ПСА [32].

Биологическая роль ПСА в семенной жидкости состоит в расщеплении за счет своей протеолитической активности гелъформирующих белков семиногелина и фибронектина, что приводит к улучшению коагуляционных свойств спермы и обеспечивает большую подвижность сперматозоидов [33, 34]. Ферментативно активный ПСА протеолитически расщепляет прежде всего тирозил- и глутаминилпептидные связи, в результате чего образуются многочисленные растворимые фрагменты семиногелина-1 и 2 [35].

Помимо ПСА в спермальной жидкости также находятся и другие сериновые протеиназы, принадлежащие семейству калликреинов, а именно 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14, которые оказывают влияние на разжижение эякулята. hK2, обладающий самой большой степенью гомологии с ПСА по аминокислотной последовательности, в семенной жидкости выполняет сходные функции, но, в отличие от ПСА, обладает меньшей активностью.

Помимо основной функции у ПСА выявлено также несколько других видов активности. Антиген может оказывать влияние на процессы опухолевого роста и метастазирования. В частности, показано, что ПСА может отщеплять IGF-связывающий белок-3 и белок-4 от инсулиноподобного фактора роста (IGF), приводя, таким образом, к освобождению IGF в свободной биологически активной форме [36]. Расщепление фибронектина и ламинина (адгезивных белков, связывающих различные составные компоненты межклеточного матрикса) может приводить также к стимулированию развития опухоли ПЖ [37]. Снижение содержания ионов цинка на ранней стадии заболевания может приводить к повышению активности калликреинов, что также стимулирует развитие опухоли [38]. Необходимо отметить, что в физиологических условиях калликреины активируются в ПЖ, но под действием ионов  $Zn^{2+}$  наблюдается их обратимое аллостерическое ингибирование. После эякуляции калликреины подвергаются обратной активации за счет связывания семиногелина ионами  $Zn^{2+}$ . Таким образом, ионы  $Zn^{2+}$  могут быть рассмотрены в качестве важного модулятора физиологической активности ПСА [39, 40], поскольку обладают способностью ингибировать активность ПСА. Кроме того, ПСА способен активировать трансформирующий фактор роста  $\beta$  [41] и регулировать биологическую активность белка, связывающего паратиреоидный гормон [42]. ПСА может проявлять антиангиогенную активность путем ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток, регулируемой фактором роста фибробластов 2 и эндотелиальным фактором роста [43]. Под действием ПСА происходит расщепление Lys-плазминогена до биологически активных ангиостатиноподобных фрагментов [44], которые подавляют пролиферацию и формирование сосудистых структур и эндотелия пупочной вены [45]. Данные, полученные при изучении зависимости плотности сосудов при раке ПЖ от экспрессии ПСА, подтверждают данное наблюдение. Показано, что при низкой плотности микрососудов наблюдается высокая экспрессия ПСА. Принимая во внимание прочие эффекты ПСА, это говорит о прямом тормозящем эффекте ПСА образования новых сосудов [46].

Необходимо отметить, что наличие у ПСА различных функций указывает на тот факт, что данный белок помимо клеток ПЖ может секретироваться и другими клетками. Это объясняет значительное количество ложноположительных результатов анализа при использовании ПСА в качестве теста скрининга патологий ПЖ. ПСА в малых количествах был обнаружен в эндометрии, ткани молочной железы, женском молоке, в секреторных эпителиальных клетках трахеи, щитовидной железы, слюнных желез, тонкой и подвздошной кишки, придатке яичка, семенных пузырьках и уретре, в клетках Лейдига, поджелудочной железе, экзокринных железах и эпидермисе и т.д. [47–49]. Наличие ПСА в тканях молочной железы и грудном моло-

ке подчеркивает его клиническое значение при раке молочной железы. Показано, что повышение уровня ПСА в крови у пациенток с данной патологией коррелирует с лучшим прогнозом. Данный эффект ПСА очевидно обусловлен способностью ПСА ингибировать ответ эндотелиальных клеток на фактор роста фибробластов 2 и на фактор роста сосудистого эндотелия. В ряде исследований было показано наличие у ПСА значительной ингибирующей ангиогенез активности при разных онкологических заболеваниях (рак молочной железы, рак легких и матки). Полученные данные позволяют рассматривать ПСА в качестве эндогенного антиангиогенного белка [50]. Необходимо отметить, что в непростатических тканях ПСА, как правило, присутствует в свободной форме [49].

ПСА в качестве маркера при диагностике урологических заболеваний используется уже давно и является показательным параметром. Остается открытым вопрос – возможно ли, влияя на ПСА, лечить основные урологические заболевания? Рассматривая данную проблему, необходимо сказать, что несмотря на наличие на сегодняшний день большого числа лекарственных средств, предназначенных для лечения заболеваний ПЖ, каждое из них имеет ряд ограничений в применении [51, 52]. Для лечения ДГПЖ на сегодняшний день используют прежде всего ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы и блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов. Особое внимание уделяется при этом комбинированному приему препаратов, что позволяет воздействовать на разные патогенетические механизмы развития данного заболевания и достигать лучшего клинического эффекта.

Перспективным подходом в лечении заболеваний ПЖ и единственным, механизм действия которого затрагивает регулирование активности ПСА, является использование комплексного препарата Афалаза, содержащего аффинно очищенные антитела (АТ) к ПСА и эндотелиальной NO-синтазе (eNOS) в релиз-активной форме. Препарат Афалаза оказывает за счет входящего в него компонента АТ к ПСА модулирующее влияние на биологическую активность эндогенного ПСА; при этом отмечается антипролиферативный, противоотечный и противовоспалительный эффект препарата. АТ к eNOS регулируют активность eNOS, под действием которой образуется оксид азота, нарушение продукции которого приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, являющейся общим патологическим звеном таких заболеваний, как сахарный диабет, метаболический синдром, атеросклероз, сердечно-сосудистая патология. Совместное применение компонентов в составе комплексного препарата Афалаза сопровождается синергетическим эффектом: АТ к eNOS за счет эндотелиопротективного действия и улучшения васкуляризации усиливают эффекты АТ к ПСА.

В клинической практике доказана эффективность компонента препарата АТ к ПСА в лечении ДГПЖ I–II стадии [53–55] и простатита [56]. У пациентов отмечалось улучшение показателей уродинамики и качества жизни. Препарат уменьшал проницаемость капилляров и сосудистый стаз, снижал отечность и воспалительный процесс в ПЖ, устранял компрессию шейки мочевого пузыря и мочевыводящего канала и тем самым улучшал показатели уродинамики. Также был отмечен анальгетический эффект препарата при лечении хронического простатита [56]. Необходимо отметить, что на фоне приема компонента препарата АТ к ПСА отмечается увеличение концентрации ионов  $Zn^{2+}$  в ПЖ, что не только приводит к уменьшению воспаления, но и благотворно сказывается на функционировании органа в целом.

Комплексное применение АТ к ПСА и АТ к eNOS не только приводит к уменьшению дизурических расстройств, но и оказывает положительное влияние на эректильную функцию, способствуя тем самым улучшению качества жизни пациентов с ДГПЖ и эректильной дисфункцией

[57, 58]. Кроме того, на фоне приема комбинации отмечается влияние на кровоток ПЖ, что способствует восстановлению трофической функции в органе [59]. Эффективность совместного приема АТ к ПСА и АТ к eNOS также показана в лечении синдрома хронической тазовой боли (СХТБ), показано воздействие компонентов препарата и на основные патогенетические механизмы развития и рецидивирующего течения СХТБ, и на основные синдромы заболевания, снижающие качество жизни пациентов [60].

Анализ источников литературы показал, что роль ПСА не ограничивается в организме его основной биологической функцией, а именно поддержанием агрегатного состояния спермы. ПСА вовлечен в ряд различных каскадов реакций, в том числе патологических, и может рассматриваться в качестве одной из мишеней препаратов для лечения основных урологических заболеваний у мужчин. Комплексный препарат Афалаза, регулирующий биологическую активность эндогенного ПСА и eNOS, оказывающий антипролиферативный, противоотечный, противовоспалительный и эндотелиопротективный эффект, является перспективным препаратом для лечения основных урологических заболеваний. Эффективность препарата в лечении ДГПЖ и СХТБ подтверждена результатами клинических исследований, кроме того, Афалаза характеризуется высоким профилем безопасности и может применяться пациентами с разными сопутствующими заболеваниями.

#### Литература/References

- Nickel JC. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Curr Opin Urol* 2006; 16 (1): 5–10.
- Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughn EB Jr et al., editors. *Campbell's urology*. 8. Vol. 38. Philadelphia: WB Saunders Co, 2002; p. 1297–330.
- Lepor H. Pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2004; 6: 3–S10.
- Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Дифференциальная диагностика рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Рус. мед. журн.* 2014; 17: 1298. / Pushkar' D.Iu., Rasner P.I. Differential'naya diagnostika raka i dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noi zhelezy. *Rus. med. zhurn.* 2014; 17: 1298. [in Russian]
- Ayyildiz SN, Ayyildiz A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. *Turk J Urol* 2014; 40 (2): 82–8.
- Belanger A, van Halbeek H, Graves HC et al. Molecular mass and carbohydrate structure of prostate specific antigen: studies for establishment of an International PSA standard. *Prostate* 1995; 27: 187–97.
- Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett* 1987; 214: 317–22.
- Watt KW, Lee PJ, M'Timkulu T et al. Human prostate specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3166–70.
- Regiman PH, Vlietstra RJ, Suurmeijer L et al. Characterization of the human kallikrein locus. *Genomics* 1992; 14: 6–11.
- Borgono CA, Diamandis EP. The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4 (11): 876–90.
- Klokk TI, Xi Z, Saatcioglu F. Human tissue kallikrein – a family with many surprises. *Turk J Biochem* 2006; 31 (2): 69–71.
- Zhang W-M, Leinonen J, Kalkkinen N et al. Purification and characterization of different molecular forms of prostate specific antigen in human seminal fluid. *Clin Chem* 1995; 41: 1567–73.
- Wang MC, Papsidero LC, Kuriyama M et al. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981; 2: 89–96.
- Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB et al. Serum prostate specific antigen and prostate pathology in men having a simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 760–4.
- Лоран О.Б. Диагностика и дифференциальная диагностика доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В кн.: *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. Под ред. Н.А.Лопаткина. М., 1999; с. 56–69. / Loran O.B. Diagnostika i differentsial'naya diagnostika dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy. V kn.: *Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noy zhelezy*. Pod red. N.A.Lopatkina. M., 1999; s. 56–69. [in Russian]
- Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF et al. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996; 335: 304–10.
- Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR et al. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer* 2005; 103: 1092–5.
- Arab D, Ardestani Zadeh A, Mirmohammadkhani M et al. Prostate-specific antigen rising in Iranian men in correlation with body mass index, fasting blood sugar and blood lipid profile. *J Nephrothol* 2016; 5 (4): 134–8.
- Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1988; 12: 29–38.
- Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154 (2 Pt. 1): 407–13.
- Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162 (2): 293–306.
- Irani J, Millet C, Levillain P et al. Serum-to-urinary prostate-specific antigen ratio: a potential means of distinguishing benign prostatic hyperplasia from prostate cancer. *Eur Urol* 1996; 29 (4): 407–12.
- Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate specific antigen and its reaction with extracellular protease inhibitors. *Eur J Biochem* 1990; 194: 755–63.
- Björk T, Ljungberg B, Piironen T et al. Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1-antichymotrypsin from serum. *Urology* 1998; 51: 57–62.
- Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ et al. "BPSA", a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000; 55: 41–5.
- Peyromaure M, Fulla Y, Debre B, Dinh-Xuan AT. Pro PSA: a "pro cancer" form of PSA? *Medical Hypotheses* 2005; 64: 92–5.
- Filella X, Gimenez N. Evaluation of [-2] proPSA and prostate health index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 729–39.
- Li TS, Beiling CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril* 1973; 24: 134–44.
- Filella X, Foj L. Prostate Cancer Detection and Prognosis: From Prostate Specific Antigen (PSA) to Exosomal Biomarkers. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (11): 1784.
- Nelson PS, Gan L, Ferguson C et al. Molecular cloning and characterization of prostase, an androgen-regulated serine protease with prostate-restricted expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3114–9.
- Cloutjens KBJM, van Eekelen CCEM, Van der Korput HAGM et al. Two androgen response regions cooperate in steroid hormone regulated activity of the prostate-specific antigen promoter. *J Biol Chem* 1996; 271: 6379–88.
- Boyle P, Koechlin A, Bota M et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate specific antigen (PSA): a meta-analysis. *BJU Int* 2016.
- Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell C-B. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987; 80: 281–5.
- Cohen P, Graves HCB, Peehl DM et al. Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 401–7.
- Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985; 76: 1899–903.
- Webber MM, Waghay A, Bello D. Prostate-specific antigen, a serine protease, facilitates human prostate cancer cell invasion. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 1089–94.
- Michael IP, Pampalakis G, Mikolajczyk SD et al. Human tissue kallikrein 5 is a member of a proteolytic cascade pathway involved in seminal clot liquefaction and potentially in prostate cancer progression. *J Biol Chem* 2006; 281: 12743–50.
- Jonsson M, Lundwall A, Linse S et al. Truncated semenogelin I binds zinc and is cleaved by prostate-specific antigen. *J Androl* 2006; 27: 542–7.
- Malm J, Hellman J, Hogg P et al. Enzymatic action of prostate-specific antigen (PSA or KLK3): substrate specificity and regulation by Zn<sup>2+</sup>, a tight-binding inhibitor. *Prostate* 2000; 45: 132–9.
- Killian CS, Corral DA, Kawinski E et al. Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF- $\beta$  and  $\alpha$  proteolytic modulation of cell adhesion receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 940–7.
- Cramer SD, Chen Z, Peehl DM. Prostate specific antigen cleaves parathyroid hormone-related protein in the PTH-like domain: inactivation of PTHrP-stimulated cAMP accumulation in mouse osteo-blasts. *J Urol* 1996; 156: 526–31.
- Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK et al. Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1635–40.
- Pretlow TG, Pretlow TP, Yang B et al. Tissue concentrations of prostate-specific antigen in prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer* 1991; 49: 645–9.
- Waheed A, Van Etten RL. The biosynthesis of prostate-specific antigen in non prostatic cell lines. *Clin Biochem* 2001; 34 (8): 617–21.

45. Heidtmann HH, Nettelbeck DM, Mingels A et al. Generation of angiotensin-like fragments from plasminogen by prostate-specific antigen. *Br J Cancer* 1999; 81 (8): 1269–73.
46. Papadopoulos I, Sivridis E, Giatromanolaki A et al. Tumor angiogenesis is associated with MUC1 overexpression and loss of prostate-specific antigen expression in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7 (6): 1533–8.
47. Olsson AY, Bjartell A, Lilja H et al. Expression of prostate-specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hK2) in ileum and other extraprostatic tissues. *Int J Cancer* 2005; 113 (2): 290–7.
48. Filella X, Molina R, Alcover J et al. Detection of nonprostatic PSA in serum and nonserum samples from women. *Int J Cancer* 1996; 68 (4): 424–7.
49. Diamandis P, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24 (2): 275–82.
50. Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK et al. Antiangiogenic Activity of Prostate-Specific Antigen. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1635–40.
51. Сивков А.В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В кн.: *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. Под ред. Н.А.Лопаткина. М., 1999; с. 91–116. / Sivkov A.V. Medikamentoznaya terapiya dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy. V kn.: *Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noy zhelezy*. Pod red. N.A.Lopatkina. M., 1999; s. 91–116. [in Russian]
52. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 (Suppl. 1): 112–6.
53. Ушакова Г.В., Пасхина О.Е. Комплексные гомеопатические средства в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2005; с. 267–8. / Ushakova G.V., Pashkina O.E. Kompleksnyye gomeopaticheskie sredstva v lechenii dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy. Tezisy dokladov XII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa "Chelovek i lekarstvo". M., 2005; s. 267–8. [in Russian]
54. Юрмазов З.А., Сергеева С.А., Савельева К.В. и др. Новые методологии в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В кн.: *Сборник научных трудов «Актуальные вопросы детской и взрослой урологии»*. Томск, 2006; с. 252–3. / Iurmazov Z.A., Sergeeva S.A., Savel'eva K.V. i dr. Novyye metodologii v lechenii dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy. V kn.: *Sbornik nauchnykh trudov "Aktual'nye voprosy detskoi i vzrosloi urologii"*. Tomsk, 2006; s. 252–3. [in Russian]
55. Савельева К.В., Качанова М.В., Дугина Ю.Л. и др. Новые возможности лекарственной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Signatura*. 2007; с. 81–6. / Savel'eva K.V., Kachanova M.V., Dugina Yu.L. i dr. Novyye vozmozhnosti lekarstvennoy terapii dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy. *Signatura*. 2007; s. 81–6. [in Russian]
56. Кульчавеня Е.В. Эффективность афалы в комплексном лечении больных хроническим простатитом. *Врачебное сословие*. 2007; 5: 20–3. / Kul'chavenia E.V. Effektivnost' afaly v kompleksnom lechenii bol'nykh khronicheskim prostatitom. *Vrachebnoye soslovie*. 2007; 5: 20–3. [in Russian]
57. Усупбаев А.Ч., Хахимходжаев З.Ш., Евсюков В.Н. Современные взгляды на лечение, профилактику и повышение качества жизни больных с хроническим простатитом: методические рекомендации. Бишкек, 2012. / Usupbaev A.Ch., Khakimkhodzhaev Z.Sh., Evsyukov V.N. Sovremennyye vzglyady na lechenie, profilaktiku i povyshenie kachestva zhizni bol'nykh s khronicheskim prostatitom: metodicheskie rekomendatsii. Bishkek, 2012. [in Russian]
58. Цыбденов А.Г. Клиническая эффективность препаратов «Афала» и «Импаза» в лечении гиперплазии предстательной железы в сочетании с эректильной дисфункцией. *Вестн. Бурятского государственного университета*. 2009; 12: 129–30. / Tsybdenov A.G. Klinicheskaya effektivnost' preparatov "Afala" i "Impaza" v lechenii giperplazii predstatel'noy zhelezy v sochetanii s erektil'noi disfunktsiei. *Vestn. Buriatskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009; 12: 129–30. [in Russian]
59. Яковец Я.В., Неймарк А.И., Яковец Е.А. Возможности и показания к проведению комплексной терапии в лечении больных доброкачественной гиперплазией простаты (ДГП), осложненной эректильной дисфункцией. X Региональная научно-практическая конференция урологов Западной Сибири «Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний». Барнаул, 2011; с. 182–4. / Yakovets Ya.V., Neymark A.I., Yakovets E.A. Vozmozhnosti i pokazaniya k provedeniyu kompleksnoy terapii v lechenii bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziey prostaty (DGP), oslozhnennoy erektil'noy disfunktsiey. *Kh Regional'naya nauchno-prakticheskaya konferentsiya urologov Zapadnoy Sibiri "Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya urologicheskikh zabolevaniy"*. Barnaul, 2011; s. 182–4. [in Russian]
60. Усупбаев А.Ч., Хахимходжаев З.Ш. Эффективность комбинированного применения препаратов «Импаза» и «Афала» как противорецидивного лечения у пациентов с синдромом хронической тазовой боли. X Региональная научно-практическая конференция урологов Западной Сибири «Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний». Барнаул, 2011; с. 276–8. / Usupbaev A.Ch., Khakimkhodzhaev Z.Sh. Effektivnost' kombinirovannogo primeneniya preparatov "Impaza" i "Afala" kak protivoretsidivnogo lecheniya u patsientov s sindromom khronicheskoy tazovoy boli. *Kh Regional'naya nauchno-prakticheskaya konferentsiya urologov Zapadnoy Sibiri "Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya urologicheskikh zabolevaniy"*. Barnaul, 2011; s. 276–8. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ахвледяни Ника Джумберович** – д-р мед. наук, зав. отд. андрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, проф. каф. урологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: nikandro@mail.ru

**Алленов Сергей Николаевич** – канд. мед. наук, зав. лечебно-диагностическим отд-нием Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Матюхов Игорь Павлович** – канд. мед. наук, врач-уролог лечебно-диагностического отд-ния Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»