

УДК 616.006

ГОМЕОСТАЗ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ТКАНИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В., Костев Ф.И. *, Рачок И.В. *, Самунжи Г.А. *

Украинский НИИ медицины транспорта, pyhteeva@rambler.ru

*Одесский национальный медицинский университет

Проведен обзор результатов исследований по проблеме содержания микроэлементов в ткани простаты в норме, при аденоме и карциноме простаты. Показано, что проблема гомеостаза микроэлементов в ткани предстательной железы актуальна, имеет большое теоретическое и прикладное значение, но изучена недостаточно, а существующие данные во многом противоречивы. Это касается даже таких важнейших микроэлементов, как цинк и селен. Биохимические механизмы транспорта, поглощения и участия токсичных тяжелых металлов в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы и карциноме простаты практически не изучались. Недостаточно данных относительно корреляций между содержанием металлов в простате и других биосредах, например, крови и волосах, которые более удобны для проведения массовых анализов.

Ключевые слова: простата, гомеостаз, микроэлементы, токсичные тяжелые металлы

По данным многочисленных исследований последних лет [1] дисбаланс микроэлементов может быть как причиной, так и следствием многих нарушений здоровья, важнейшими из которых являются гепато-, нефро-, нейротоксикозы [2]. В значительной мере изучена роль дисгомеостаза эссенциальных и токсичных металлов в нарушении женского репродуктивного здоровья (бесплодия, невынашивания беременности, гестозах и т.д.) [3]. В то же время в нашей стране и на постсоветском пространстве нарушение обмена токсичных и эссенциальных металлов и связь их с состоянием предстательной железы практически не изучалась, да и в мире этому вопросу еще не уделялось значительного внимания. Исключение, пожалуй, составляет только цинк — важнейший микроэлемент для репродуктивного здоровья мужчины [4]. Еще в 1987 г. советские ученые-медики предлагали внедрение диспансеризации мужского населения с определением цинка в предстательной железе для ранней диагностики онкологических заболеваний рентгенофлуоресцентным анализом биоптатов [5]. Из-за

отсутствия скрининговых и профилактических обследований в России при первом обращении уже 60 % больных имеют метастазы, а на первом году после установления диагноза погибает 30 % мужчин. Многолетняя работа коллектива из Обнинска позволила получить референтные уровни цинка в здоровой предстательной железе, а также при хроническом простатите, аденоме и раке предстательной железы (РПЖ) [6].

Авторы показали [5, 7], что существуют четкие взаимосвязи между функциональным состоянием предстательной железы и содержанием в ней цинка. В частности, было показано, что массовая доля цинка существенно зависит от возраста. Для подростков до 13 лет она находится в диапазоне 100-150 мкг/г сухой ткани. Такой уровень цинка характерен для многих тканей и органов тела человека. После 14 лет уровень содержания цинка в простате начинает линейно увеличиваться, достигая максимума к 45-55 годам, а затем несколько снижается. Среднее значение массовой фракции цинка в предстательной железе в возрасте от 41 до 65 лет в 2 раза

выше, чем в возрасте от 14 до 40 лет. Было обнаружено также, что, если в зрелом возрасте массовая фракция цинка в тканях здоровой предстательной железы в среднем ($M \pm SD$) составляет 1018 ± 754 мкг/г сухой ткани, то в очагах доброкачественной гиперплазии она даже несколько выше -1142 ± 543 мкг/г сухой ткани. В тканях злокачественных опухолей предстательной железы содержание цинка почти в 7-8 раз ниже этих уровней и в среднем ($M \pm SD$) составляет 146 ± 76 мкг/г сухой ткани. Это означает, что злокачественное перерождение тканей простаты сопровождается полной потерей функции специфического накопления цинка. Полученные результаты легли в основу способа дифференциальной диагностики ДГП и рака путем РФА содержания цинка в материале трансректальной пункционной биопсии очага поражения [8, 9, 10], который в клинических испытаниях и расчетах показал высокую чувствительность (98 %), специфичность (98 %) и точность (98 %).

Поступируемое нами положение о взаимном влиянии и взаимосвязанном обмене микроэлементов в организме [11] приводит к необходимости изучить концентрации, соотношения и роль токсичных и эссенциальных металлов у здоровых мужчин, а также с онкологическими и доброкачественными изменениями в простате.

Простата человека является внутренним органом, который продолжает увеличиваться в течение взрослой жизни [12, 13]. Распространенность доброкачественного увеличения простаты (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДГПЖ) резко возрастает с возрастом. ДГПЖ гистологически определяется как разрастание эпителиальных и стромальных клеток предстательной железы. Распространенность ДГПЖ встречается примерно у 50-60 % мужчин в возрасте 40-50, более чем у 70 % в 60 лет, и более чем у 90 % мужчин старше 70 лет. Тем не менее, данные аутопсии молодых мужчин показали, что

у 10 % этот процесс может начаться уже при приближении к 30-летию [14, 15]. Однако выявляемая гистологически ДГПЖ может не приводить к клиническим проявлениям. Симптомы ДГПЖ связаны с обструкцией уретры и могут варьироваться в широком диапазоне. Все симптомы возникают из-за сжатия уретры увеличенной предстательной железой. По Диринг и др. [16], ткань предстательной железы содержит три основных компонента: железистую ткань, жидкость предстательной железы и фиброзно-мышечную ткань (строму). Железистая ткань включает в себя ацинусы и протоки. Эпителиальные клетки (E) окружают периферию ацинусов и поверхность полости (L) ацинусов (железистый просвет). Жидкость предстательной железы заполняет просветы ацинусов (железистый просвет). Время от времени жидкость предстательной железы сливается в каналы, а затем в уретру. Стромальная ткань (S) состоит из гладких мышц, соединительной ткани, фибробластов, нервов, лимфатических и кровеносных сосудов. Таким образом, объем предстательной железы, может быть представлен в виде суммы объемов ($E + L + S$), что позволяет количественно описать морфологические данные [17]. Этот вопрос особенно важен в силу того, что компоненты предстательной железы по-разному накапливают микроэлементы, что необходимо учитывать для корректного описания влияния микроэлементов на развитие ДГПЖ или канцерогенеза предстательной железе.

Причина того, что эпителиальные и стромальные клетки начинают делиться и расти в общей численности в возрасте около 40 лет, не известна. В рамках процесса старения у мужчин, увеличение размеров простаты и развитие аденомы простаты происходит, вероятно, при влиянии стероидных гормонов, в частности, дигидротестостерона [18] и эстрогена [19] на пролиферацию клеток предстательной железы. Этиология ДГПЖ носит многофакторный характер,

в том числе зависит от приема Zn [20]. Цинк участвует в многочисленных биохимических процессах и присутствует в более высокой концентрации в простате, чем в любом другом органе [21]. Высокое содержание Zn в простате свидетельствует о том, что Zn играет особую роль в функционировании и здоровье предстательной железы. Цинк принимает участие в процессах созревания специфических иммунных клеток и выработки цитокинов, уменьшает размеры воспаленной предстательной железы, а также снижает выраженность гиперплазии простаты. Механизм действия цинка заключается в угнетении активности фермента 5-альфа-редуктазы, который превращает тестостерон в дигидротестостерон – более активный гормон, способствующий росту предстательной железы. Несмотря на длительное изучение обмена Zn, его особая роль в функции предстательной железы остается до конца неопределенной и причины концентрирования этого элемента в предстательной железе неизвестны. Существует, например, предположение, что нормальная ткань железы накапливает Zn, потому что он действует как ингибитор фермента m-аконитазы (m-aconitase), который является частью цикла Кребса [22]. Кроме того, в эпителиальных клетках предстательной железы были найдены специализированные транспортеры семейства hZip для поглощения Zn [23, 24]. Тем не менее, Zn был найден не только в железистом эпителии предстательной железы, но и в стромальных компонентах [25]. Costella, L. S. et al. показали, что рак предстательной железы (РПЖ) характеризуется низкими концентрациями Zn [26].

Из-за образа жизни, еды, диетических привычек и физиологических эффектов старения, у пожилого мужского населения, как правило, наблюдается дефицит Zn [27, 28], который может увеличить восприимчивость этой категории населения к ДГПЖ. По мнению сторонников диетического дополнительно-

го использования Zn, при отсутствии добавок Zn, клеточное поглощение Zn будет снижаться и уровень Zn в нормальных клетках простаты будет снижен [29, 30].

Кроме того, для реализации нормальных физиологических функций цинка необходима достаточная концентрация металлотранспортных мембранных и подвижных белков, особое место среди которых принадлежит металлотионеину (MT) [31, 32, 33,]. Кроме функции передачи цинка компетентным цинкзависимым белкам, MT выполняет также важную детоксикационную функцию, связывая в прочные комплексы высокотоксичный кадмий, что играет важную общебиологическую роль, в т.ч. в простате [34].

Было установлено [35], что гистологически нормальная ткань простаты претерпевает существенные изменения при старении. Эти изменения касаются увеличения относительного объема железистого просвета с третьего по пятое десятилетие жизни, которое достигает максимума в 41-50 лет. За тот же период, относительный объем стромы остается устойчивым, а относительный объем железистого эпителия уменьшается почти линейно. Объем железистого просвета отражает объем простатической жидкости. Процентный объем железистой ткани в простате мужчин в возрасте от 41 до 50 лет в 1,5 раза выше, чем у мужчин в возрасте от 21 до 30 лет, но отношение объема эпителия к объёму жидкости предстательной железы примерно в два раза ниже. Накопление простатической жидкости создает условия для прироста концентрации Zn в ткани предстательной железы. В свою очередь, когда уровень Zn в простате превышает некоторый заданный уровень к концу пятого десятилетия (около 200 мг/кг сырого веса), она начинает работать в качестве триггера для различных факторов, которые увеличивают пролиферацию стромальных клеток. Как следствие, отношение стромального объема к эпителиальному в

простате увеличивается в два раза, с 1,46 до 2,92 в течение шестого и седьмого десятилетий жизни. Ранее нами было показано, что именно клетки эпителия чувствительны к воздействию тяжелых металлов и способны к их накоплению [36]. Мы связываем это с большим количеством транспортеров эссенциальных металлов на поверхности эпителиальных клеток, которые за счет ионной мимикрии [37] позволяют проникать в клетку и токсичным тяжелым металлам.

Таким образом, изучаемые с 50-х годов прошлого века [38] вопросы о локализации, накоплении и роли даже самого важного микроэлемента – цинка – в простате до конца не выяснены. Еще меньше изучено содержание, локализация и роль других микроэлементов, в том числе токсичных тяжелых металлов.

Известно, что микроэлементы выполняют свои регуляторные, метаболические, сигнальные, управляющие и другие функции при взаимодействии с металлотранспортными и регулируемыми белками, ферментами и гормонами. Это означает, что нарушение гомеостаза микроэлементов вызывает изменение биохимических функций множества ферментов, способствуя инициации каскадных реакций, приводящих к повреждению – оксидативному стрессу, нарушению энергопродукции, передачи сигнала и др. На молекулярном уровне причиной возникающих нарушений является изменение конформации, аллостерической конфигурации и поверхностного заряда компетентных металлсодержащих белков (ферментов, транспортеров, гормонов) при замене эссенциальных элементов токсичными. Многочисленными исследованиями доказано, что дефицит жизненно важных микроэлементов (наряду с повреждающим действием металлов-токсикантов) серьезно снижает сопротивление организма иницирующим факторам канцерогенеза. Среди наиболее важных и хорошо изученных микроэлементов- кофакторов фермент-

ных систем — ведущую позицию, безусловно, занимает цинк, который является компонентом более 300 ферментов и более 100 ДНК-связывающих пальцевидных белков. Цинк и медь входят в состав супероксиддисмутазы (СОД) – важного фермента антиоксидантной клеточной защиты от активных форм кислорода (АФК).

Роль металлов в канцерогенезе определяется сложностью и многофакторностью этого заболевания, носит комплексный характер и все еще недостаточно изучена. В последние годы повреждающая роль тяжелых токсичных металлов или защитная роль эссенциальных металлов, как правило, связывается с функциональной достаточностью не только ферментов, но и металлотранспортеров, в первую очередь подвижных низкомолекулярных белков – металлотионеина, шаперонов меди, трансферрина и др. белков, из которых многие еще не идентифицированы. В последние 20 лет, некоторые элементы, в том числе кадмий, никель, мышьяк, кобальт и хром (VI), были признаны канцерогенами человека или животных наряду с радиацией, вирусами и различными химическими веществами. Индукция окислительного повреждения и нарушение процессов репарации ДНК проявляются даже при низких нецитотоксичных концентрациях Ni^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} и Co^{3+} . Одной из причин нарушения репарации ДНК при оксидативном стрессе, вызванном воздействием Ni^{2+} и Cd^{2+} , вероятно, выступает изменение концентрации Zn^{2+} и Mg^{2+} , которые являются кофакторами для ДНК-полимеразы, являющейся эффективным защитником против канцерогенеза в естественных условиях. В работе [39] методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии исследованы концентрации Cd, Ni, Cu, Zn, Fe, Mg и Ca в злокачественных и доброкачественных тканях предстательной железы.

Высокие концентрации Cd были найдены и при злокачественных (69 ± 29 нг/г) и при доброкачественных (79 ± 49

нг/г) новообразованиях. Эти данные подтверждают многолетнее эпидемиологическое исследование [40] (более 27000 обследованных мужчин в Дании), в котором не найдена корреляция между потреблением кадмия (с пищей, водой, воздухом) и риском рака простаты у мужчин среднего возраста. В то же время другой коллектив исследователей [41] показал статистически значимое накопление кадмия и снижение цинка и при ДГПЖ и при карциноме простаты в тканях курящих мужчин по сравнению с некурящими. Обычно с повышенной концентрацией Cd в ткани взаимосвязана повышенная индукция синтеза металлопротеина, однако авторы [42] показали, что уровни кадмия при ДГПЖ и карциноме простаты статистически не различались, в то время как уровень МТ был в 3,4 раза выше в группе с аденомой простаты. Это факт лишний раз подчеркивает положение [34] о многоплановой роли МТ в канцерогенезе, которая не может быть сведена только к транспорту металлов.

Среднее содержание Ni в исследуемых образцах злокачественных новообразований простаты оказались значительно выше (473 ± 310 нг/г), ($p < 0,1$), чем в образцах доброкачественных (267 ± 203 нг/г), но имел место значительный (в 5-7 раз) разброс между значениями для разных пациентов [40].

Описаны немногочисленные исследования, показавшие, что происходит увеличение содержания Zn при ДГПЖ и снижение при карциноме простаты по сравнению с нормальными тканями [43, 44], но в настоящее время накоплено недостаточно данных для того, чтобы судить о механизмах накопления Zn и его особой роли в предстательной железе [45]. В то же время установлено, что высокое содержание цинка в простате соразмерно активности транспортеров, отвечающих за поглощение цинка внутрь клетки [46]. Однако авторы [40] отметили, что в исследованных ими тканях уровни цинка в злокачественных тка-

нях были значительно выше, чем уровни Zn в доброкачественных тканях предстательной железы ($p < 0,05$). Авторы считают, что одной из причин этих результатов может быть накопление Zn в апоптотических клетках при нарушении клеточного гомеостаза. Снижение эндогенного тестостерона путем хирургической или медикаментозной кастрации является одним из способов лечения рака предстательной железы и является эффективным для пациентов с метастатическим раком простаты [52]. При нарушении гомеостаза Zn ингибируется преобразование тестостерона в дигидротестостерон [47]. Различия в литературных данных, в одних из которых уровни Zn в злокачественных простатах были ниже, чем в доброкачественной простате, а в других – наоборот, могут быть также связаны с неравномерным распределением Zn по различным анатомическим областям предстательной железы. Например, уровни Zn в боковой доле и передней доле составили 211 и 84 мг/кг влажной ткани соответственно [44].

Подобно цинку, уровень железа в тканях злокачественных простат оказался выше ($p < 0,1$), чем уровни в тканях предстательной железы при доброкачественных новообразованиях [40] и составил (47 ± 15 и 30 ± 21 нг/г, соответственно). Хотя медь является важным элементом для человека и животных, при высоких концентрациях (выше нормы) Cu может быть токсичным, повреждая ДНК за счет образования свободных радикалов, нарушения процессов окисления-восстановления, изменения фолдинга белков и т.п., способствуя канцерогенезу [47]. В исследовании [40], уровни Cu оказались несколько выше ($p < 0,2$) в злокачественных ($0,8 \pm 0,6$ нг/г), чем в доброкачественных образцах простаты ($0,6 \pm 0,2$ нг/г).

Уровни магния также были выше ($p < 0,1018$) в злокачественных (210 ± 144 нг/г), чем в доброкачественных (144 ± 64 нг/г) образцах простаты, причем наблюдались весьма значительные индивиду-

альные отличия для каждого пациента. Уровни кальция в злокачественных образцах простаты оказались достоверно ($p < 0,05$) выше (1441 ± 646 нг/г), чем в доброкачественных образцах (787 ± 675 нг/г). Вероятно, это связано с нарушением выхода кальция из раковых клеток из-за нарушения клеточных функций. Авторы [40], считают, что повышение уровня кальция и его неоднородное распределение в злокачественных образцах очень важно для исследования механизмов рака. Нам этот факт кажется особенно интересным с учетом важности кальция для клеточной сигнализации.

Таким образом, на основании анализа материалов (которые находились в растворе формалина) от 11 пациентов с раком простаты и 6 образцов доброкачественных опухолей было установлено, что в злокачественной опухоли простаты происходит накопление цинка, железа, меди, никеля, магния, кальция (что для цинка не совпадает с другими данными литературы [5, 7, 9]). От себя хотелось бы уточнить, что, на наш взгляд, образцы для определения концентрации микроэлементов предпочтительно замораживать, а не погружать в раствор формалина, так как в зависимости от геометрии образца и времени его пребывания в растворе показатели могут изменяться за счет вымывания микроэлементов (особенно щелочноземельных). Кроме того, в представленном исследовании образцы простат были отобраны без учета возраста и других факторов. Этот факт нельзя недооценивать, т.к. существуют исследования, убедительно доказывающие зависимость содержания цинка от возрастных морфологических изменений простаты [36]. Авторы показали, что в возрасте 40-50 лет происходит накопление богатого цинком секрета предстательной железы (это связано с затрудненным оттоком при доброкачественной гиперплазии), что приводит к увеличению массовой доли цинка в предстательной железе.

Наши общехимические предполо-

жения о влиянии формалина и заливки в парафин на содержание микроэлементов экспериментально подтверждены в работе [48]. Авторы показали, что в тканях, сохраняемых в формалине, концентрация Se, Fe, Cd и Zn постепенно уменьшается, причем это снижение максимально для железа и цинка. Таким образом, использование поправочных коэффициентов позволяет оценить ретроспективные уровни этих элементов в необработанной свежей (влажной) ткани предстательной железы, т.к. для анализа обычно доступны именно образцы, фиксированные в формалине. Кроме того, в погрешность измерений вносят примеси цинка и железа в формалине и парафине, которые по данным [49] могут составлять 3-8 мкг/г.

Недостаток Zn и Se рассматривались как возможные факторы риска рака простаты [50]. В большом клиническом исследовании [51] 5141 мужчин получали плацебо либо пищевую добавку, содержащую витамин С, витамин Е, В-каротин, селен и цинк каждый день в течение 8 лет. В начале и конце исследования в плазме определяли биохимические маркеры риска развития рака простаты, такие как простат-специфический антиген (ПСА) и инсулиноподобный факторы роста (IGFs). За время исследования в 103 случаях был диагностирован рак простаты. В целом наблюдалось умеренное незначительное снижение скорости развития рака простаты, связанное с получением добавок (отношение рисков = 0,88; 95 % ДИ = 0,60-1,29). Тем не менее, эффекты значительно различались между мужчинами с нормальным (< 3 мкг/л) и повышенным исходным уровнем ПСА ($p = 0,009$). Среди мужчин с нормальной PSA, было отмечено статистически значимое снижение рисков рака простаты для мужчин, получающих добавки (отношение рисков = 0,52; 95 % ДИ = 0,29-0,92). У мужчин с повышенным уровнем ПСА в начале исследования, применение добавок было связано с увеличением числа случаев

рака предстательной железы на границе статистической значимости (отношение риска = 1,54; 95 % ДИ = 0,87-2,72). Введение добавок не оказывает никакого влияния на уровни PSA или IGF. При этом превышение медицински обоснованных уровней приема препаратов селена и витамина Е может, напротив, способствовать росту риска рака простаты [52]. Однако, введение в рацион антиоксидантных витаминов и минералов при недостаточности поступления этих микроэлементов может иметь профилактическое значения для развития рака простаты в клинически значимую форму. Косвенным подтверждением этого являются данные Carter et al. [53], что рак предстательной железы встречается с одинаковой частотой в Японии и США. Различие заключается в том, что в Японии преобладает латентный рак, редко переходящий в клинически значимую форму. Данный феномен может быть обусловлен наличием ряда факторов, либо тормозящих опухолевую прогрессию, либо способствующих ей. В частности, риск развития заболевания повышается при употреблении большого количества животных жиров и снижается при употреблении морепродуктов, растительной цельнозерновой пищи, соевых продуктов, фруктовых и овощных источников каротиноидов [54]. Приведенные данные подтверждают высокую значимость анализа микроэлементного статуса пациентов урологического профиля.

Выводы

Обзор литературы показал, что проблема гомеостаза микроэлементов в ткани предстательной железы актуальна, имеет большое теоретическое и прикладное значение, но изучена недостаточно, а существующие данные во многом противоречивы. Это касается даже таких важнейших микроэлементов, как цинк и селен. Биохимические механизмы транспорта, поглощения и участия токсичных тяжелых металлов в патогенезе ДГПЖ и карциноме простаты практически не изучались. Недостаточно дан-

ных относительно корреляций между содержанием металлов в простате и других биосредах, например, крови и волосах, которые более удобны для проведения массовых анализов.

Литература

1. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине. / Скальный А.В., Рудаков И.А. – М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век». Мир, 2004. – 10 с.
2. Шафран Л.М. Содержание тяжелых металлов в биосубстратах больных различного профиля как маркер токсических нефропатий / Шафран Л.М., Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г. // Ж. Актуальные проблемы транспортной медицины — 2009. — № 1 (15). — С. 29-36.
3. Білецька Е.М. Гігієнічна характеристика важких металів у навколишньому середовищі та їх вплив на репродуктивну функцію жінок / Білецька Елеонора Миколаївна : Дис... д-рамед. наук: 14.02.01 / Дніпропетровська держ. Медична академія. — Д., 1999. — 252л. — Бібліогр.: л.188-240
4. Авцын А.П., Дунчик В.Н., Жаворонков А.А., Зайчик В.Е., Свиридова Т.В. Гистологическое строение предстательной железы и содержание в ней цинка в различные возрастные периоды // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1981. Т.18, № 11. С.76-83.
5. Свиридова Т.В., Зайчик В.Е. Диспансеризация мужчин в целях выявления рака предстательной железы с использованием рентгенофлуоресцентного анализа // Материалы V Всесоюзного совещания по активационному анализу и другим радиоаналитическим методам (Ташкент, 26-28 мая 1987 г.). Ташкент, 1987. Часть I, с.352.
6. Zaichick V., Sviridova T., Zaichick S. Zinc concentration in human prostatic fluid: normal, chronic prostatitis, adenoma, and cancer // Int. Urol. Nephrol. 1996 Vol. 28, No 5. P. 687-694.
7. Zaichick V. INAA and EDXRF applications in the age dynamics assessment of Zn content and distribution in the normal human prostate // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2004. Vol. 262, No.1 P. 229-234
8. Дунчик В.Н., Жербин Е.А., Зайчик В.Е., Леонов А.И., Свиридова Т.В. Способ дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей предстательной железы: Авторское свидетельство № 764660, 27.10.77 г. // Бюл-

- летень “Открытия, изобретения, промышленные образцы, товарные знаки”. 1980. № 35. С. 13.
9. Zaichick V. Sampling, sample storage and preparation of biomaterials for INAA in clinical medicine, occupational and environmental health. Harmonization of Health-Related Environmental Measurements Using Nuclear and Isotopic Techniques. IAEA, 1997. P. 123-133.
 10. Zaichick V. X-ray fluorescence analysis of bromine for the estimation of extracellular water//Appl. Radiat. Isot. 1998. Vol. 49, No 12. P. 1165-1169.
 11. Пихтеева О. Г. Металотіонеїн у токсикології важких металів: дисертація... доктора біол. наук : спец. 14.03.06 / О.Г.Пихтеева — К., 2015 – 350 с.
 12. Bonkhoff H, Remberger K. Morphogenesis of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *Pathologe*. 1998;19:12–20.
 13. Schauer IG, Rowley DR. The functional role of reactive stroma in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*. 2011;82(4–5):200–210. doi: 10.1016/j.diff.2011.05.007
 14. Campbell B. High rate of prostate symptoms among Ariaal men from Northern Kenya. *Prostate*. 2005;62:83–90. doi: 10.1002/pros.20120.
 15. Haidinger G, Madersbacher S, Walderhoer T, Lunglmayr G, Vutuc C. The prevalence of lower urinary tract symptoms in Austrian males and associations with sociodemographic variables. *Eur J Epidemiol*. 1999;15:717–722. doi: 10.1023/A:1007605826026
 16. Deering RE, Choongkittaworn M, Bigler SA, Aramburu E, King J, Brawer MK. Morphometric quantitation of stroma in human benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1994;44:64–67. doi: 10.1016/S0090-4295(94)80011-1.
 17. Wibel ER, Gomez DM. A principle for counting tissue structures on random sections. *J Appl Phys*. 1962;17:343–348.
 18. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003;61(Suppl 1):2–7. doi: 10.1016/S0090-4295(03)00045-1
 19. Sciarra F, Toscano V. Role of estrogens in human benign prostatic hyperplasia. *Arch Androl*. 2000;2000:213–220.
 20. Thomas JA. Diet, micronutrients, and the prostate gland. *Nutr Rev*. 1999;57:95–103. doi: 10.1111/j.1753-4887.1999.tb06932.x.
 21. Zaichick V, Sviridova T, Zaichick S. Zinc concentration in human prostatic fluid: normal, chronic prostatitis, adenoma, and cancer. *IntUrolNephrol*. 1996;28:687–694. doi: 10.1007/BF02552165.
 22. Costello LC, Franklin RB. Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer. *Prostate*. 1998;35:285–296. doi: 10.1002/(SICI)1097-0045(19980601)35:4<285::AID-PROS8 > 3.0.CO;2-F.
 23. Beck FW, Prasad AS, Butler CE, Sakr WA, Kucuk O, Sarkar FH. Differential expression of hZnT-4 in human prostate tissues. *Prostate*. 2004;58:374–381. doi: 10.1002/pros.10344..
 24. Desouki MM, Geradts J, Milon B, Franklin RB, Costello LC. hZip2 and hZip3 zinc transporters are down regulated in human prostate adenocarcinomatous glands. *Mol Cancer*. 2007;6:37–44. doi: 10.1186/1476-4598-6-37.
 25. Ide-Ektessabi A, Fujisawa F, Sugiruma K, Kitamura Y, Gotoh A. Quantitative analysis of zinc in prostate cancer tissue using synchrotron radiation microbeams. *X-Ray Spectrom*. 2002;31:7–11. doi: 10.1002/xrs.532.
 26. Costella, L. C.; Franklin, R. B. Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer. *Prostate* 1998, 35, 285-296.
 27. Mocchegiani E, Muaaioli M, Giacconi R. Zinc, metallothioneins, immune responses, survival and ageing. *Biogeront*. 2000;1:133–143. doi: 10.1023/A:1010095930854
 28. Vaquero MP. Magnesium and trace elements in the elderly: intake, status and recommendations. *J Nutrit Health Aging*. 2002;6:147–153.
 29. Costello LC, Franklin RB. The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Mol Cancer*. 2006;5:17–30. doi: 10.1186/1476-4598-5-17
 30. Costello LC, Franklin RB, Feng P, Tan M, Bagasra O. Zinc and prostate cancer. A critical scientific, medical and public interest issue (United States) *Cancer Causes Control*. 2005;16:901–915. doi: 10.1007/s10552-005-2367-y.
 31. Masarik, M., et al., Isolation of metallothionein from cells derived from aggressive form of high-grade prostate carcinoma using paramagnetic antibody-modified microbeads off-line

- coupled with electrochemical and electrophoretic analysis. *Electrophoresis*, 2011. 32(24): p. 3576-3588.
32. Пыхтеева Е.Г. Металлотионеин: биологические функции. Роль металло-тионеина в транспорте металлов в организме // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. № 4 (18), 2009. С. 44-58.
 33. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотионеины / Под редакцией проф. Л.М. Шафрана – Одесса: Издательство “Черномор’я”, 2011. – 428 с.
 34. Cadmium Concentration and Metallothionein Expression in Prostate Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia of Humans/ Jane-Dar Lee, Su-Mei Wu, Lieng-Yi Lu, Ya-Tang Yang, Shaw-Yeu Jeng // *J Formos Med Assoc* -2009 • Vol 108 • No 7 — Pages 554–559
 35. Zaichick V. Age-related histological and zinc content changes in adult nonhyperplastic prostate glands / Vladimir Zaichick and Sofia Zaichick // *Age (Dordr)*. 2014 Feb; 36(1): 167–181
 36. Эпителиальные клетки как мишень воздействия малых доз кадмия и ртути / Шафран Л.М., Большой Д.В., Потапов Е.А. [и др.] // *Ж. Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2007. — № 2 (8). — С. 124-129.
 37. Bridges C.C. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals / C.C. Bridges, R.K. Zalups // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. – Vol. 204, Iss. 3. – P. 274-308.
 38. Mawson CA, Fischer MJ. The occurrence of zinc in the human prostate gland. *Can J Med Sci*. 1952;30:336–339.
 39. Comparison of Trace Metal Concentrations in Malign and Benign Human Prostate / Mehmet Yaman, Demet Atici, Sezgin Bakardere [et al] // *J. Med. Chem.* — 2005, 48, 630 -634
 40. Dietary cadmium intake and risk of prostate cancer: a Danish prospective cohort study Kirsten T Eriksen, Jytte Halkjær, Jaymie R Meliker [et al] // *BMC Cancer* -2015 — Vol 15 – P. 177 doi:10.1186/s12885-015-1153-9
 41. Prostate Tissue Metal Levels and Prostate Cancer Recurrence in Smokers/ Christine Neslund-Dudas, Ashoka Kandegedara, Oleksandr N. [et al] // *Biol Trace Elem Res* – 2014. – V. 157. – P.107–112
 42. Cadmium Concentration and Metallothionein Expression in Prostate Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia of Humans/ Jane-Dar Lee, Su-Mei Wu, Lieng-Yi Lu [et al] // *J Formos Med Assoc* — 2009 — Vol 108 — No 7 — P. 554-559
 43. Zinc and magnesium in human prostate gland: Normal, hyperplastic and neoplastic / Gyorkey F.; Min, K. W.; Huff, J. A.; Lu [et al] // *Cancer Res.* – 1967. – V. 27. – P. 1349-1353.
 44. Zinc and cadmium analysis in human prostate neoplasms./ Brys M.; Nawrocka A. D.; Mickos E. [et al] // *M. Biol. Trace Elem. Res.* – 1997. – V. 59. – P. 145-152.
 45. Costella L. C. Citrate in the diagnosis of prostate cancer. /Costella, L. C.; Franklin, R. B.; Narayan, P. // *Prostate* – 1999. – V. 38. — P. 237-245.
 46. Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cell which is regulated by prolactin and testosterone. /Costella, L. C.; Liu, Y.; Zou [et al] // *J. Biol. Chem.* – 1999. – V. 274. – P. 17499-17504.
 47. Theophanides, T.; Anastassopoulou, J. Copper and carcinogenesis. *Crit Rev. Oncol./ Hematol.* 2002, 42,5 7-64
 48. Analysis of iron, zinc, selenium and cadmium in paraffin-embedded prostate tissue specimens using inductively coupled plasma mass-spectrometry / Andrey G. Sarafanova, Todor I. Todorovb., Andrej Kajdacsy-Ballac [et al] // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 22 (2008) 305–314
 49. Katz SA. Collection and preparation of biological tissues and fluids for trace element analysis. *Int Biotechnol Lab*. 1985;3:10.
 50. Gronberg, H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003, 361,859-864.
 51. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial / François Meyer, Pilar Galan,, Pierre Douville [et al] // *Int. J. Cancer*: 116, 182–186 (2005)
 52. Baseline Selenium Status and Effects of Selenium and Vitamin E Supplementation on Prostate Cancer Risk / Alan R. Kristal, Amy K. Darke, J. Steven Morris [et al] // *JNCI J Natl Cancer Inst* (2014) djt456, doi: 10.1093/jnci/djt456
 53. Carter H.B., Piantadosi S., Isaacs J.T. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol*. 1990;143:742–6.
 54. Correlations of dietary patterns with prostate health /Maria Stacewicz-Sapuntzakis, Gayatri Borthakur,, James L. Burns [et al] // *Mol. Nutr. Food Res*. 2008, 52, 114 – 130

References

1. A.Skalny. Bioelements in medicine. / A.Skalny, I.A.Rudakov — M.: Publishing House "ONYX 21". Mir, 2004. — 10 p.
2. Shafran L.M. The content of heavy metals in biosubstrates patients in various fields as a marker of toxic nephropathy / Shafran L.M., Bolshoy D.V., Pykhiteeva E.G. // J. Actual problems of transport medicine — 2009. — № 1 (15). — P. 29-36.
3. E.N. Beletskaya. Hygienic characteristics of heavy metals in the environment and their impact on reproductive function of women / Beletskaya Eleanora N.: Dis... Dr. med. Sciences: 14.02.01 / Dnepropetrovsk State. Medical Academy. — D., 1999. — 252l. — Ref.: 188-240.
4. Avtsyn A.P., Dunchik V.N., Zhavoronkov A.A., Zaichik V.E., Sviridova T.V. Histological structure of the prostate gland and its content of zinc in different age // Archives of Anatomy, Histology and Embryology. V. 18, 1981, № 11. P.76-83.
5. Sviridova T.V., Zaichik V.E. Clinical examination of men to prostate cancer using X-ray fluorescence analysis // Proceedings of the V All-Union Conference on activation analysis and other methods Radioanalytical (Tashkent, 26-28 May 1987). Tashkent, 1987. Part I, p. 352.
6. Zaichick V., Sviridova T., Zaichick S. Zinc concentration in human prostatic fluid: normal, chronic prostatitis, adenoma, and cancer //Int. Urol. Nephrol. 1996 Vol. 28, No 5. P. 687-694.
7. Zaichick V. INAA and EDXRF applications in the age dynamics assessment of Zn content and distribution in the normal human prostate //J. Radioanal. Nucl. Chem. 2004. Vol. 262, No.1 P. 229-234
8. Dunchik V.N., Zherbin E.A., Zaichick V.E., Leonov A.I., Sviridova T.V. The method of differential diagnosis of malignant and benign tumors of the prostate: The copyright certificate number 764660, 27/10/77, the / / Bulletin "Discoveries, inventions, industrial designs, trademarks". 1980. № 35. P. 13.
9. Zaichick V. Sampling, sample storage and preparation of biomaterials for INAA in clinical medicine, occupational and environmental health. Harmonization of Health-Related Environmental Measurements Using Nuclear and Isotopic Techniques. IAEA, 1997. P. 123-133.
10. Zaichick V. X-ray fluorescence analysis of bromine for the estimation of extracellular water//Appl. Radiat. Isot. 1998. Vol. 49, No 12. P. 1165-1169.
11. Pyhteeva E.G. Metallothionein in toxicology heavy metals: the dissertation... Dr. biol. Sciences specials. 14.03.06 / E.G.Pyhteeva — K., 2015 — 350 p.
12. Bonkhoff H, Remberger K. Morphogenesis of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. Pathologe. 1998;19:12–20.
13. Schauer IG, Rowley DR. The functional role of reactive stroma in benign prostatic hyperplasia. Differentiation. 2011;82(4–5):200–210. doi: 10.1016/j.diff.2011.05.007
14. Campbell B. High rate of prostate symptoms among Ariaal men from Northern Kenya. Prostate. 2005;62:83–90. doi: 10.1002/pros.20120.
15. Haidinger G, Madersbacher S, Walderhoer T, Lunglmayr G, Vutuc C. The prevalence of lower urinary tract symptoms in Austrian males and associations with sociodemographic variables. Eur J Epidemiol. 1999;15:717–722. doi: 10.1023/A:1007605826026
16. Deering RE, Choongkittaworn M, Bigler SA, Aramburu E, King J, Brawer MK. Morphometric quantitation of stroma in human benign prostatic hyperplasia. Urology. 1994;44:64–67. doi: 10.1016/S0090-4295(94)80011-1.
17. Wibel ER, Gomez DM. A principle for counting tissue structures on random sections. J Appl Phys. 1962;17:343–348.
18. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. Urology.2003;61(Suppl 1):2–7. doi: 10.1016/S0090-4295(03)00045-1
19. Sciarra F, Toscano V. Role of estrogens in human benign prostatic hyperplasia. Arch Androl. 2000; 2000:213–220.
20. Thomas JA. Diet, micronutrients, and the prostate gland. Nutr Rev. 1999;57:95–103. doi: 10.1111/j.1753-4887.1999.tb06932.x.
21. Zaichick V, Sviridova T, Zaichick S. Zinc concentration in human prostatic fluid: normal, chronic prostatitis, adenoma, and cancer. IntUrolNephrol. 1996;28:687–694. doi: 10.1007/BF02552165.
22. Costello LC, Franklin RB. Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer. Prostate. 1998;35:285–296. doi: 10.1002/(SICI)1097-0045(19980601)35:4<285::AID-PROS8>3.0.CO;2-F.

23. Beck FW, Prasad AS, Butler CE, Sakr WA, Kucuk O, Sarkar FH. Differential expression of hZnT-4 in human prostate tissues. *Prostate*. 2004;58:374–381. doi: 10.1002/pros.10344..
24. Desouki MM, Geradts J, Milon B, Franklin RB, Costello LC. hZip2 and hZip3 zinc transporters are down regulated in human prostate adenocarcinomatous glands. *Mol Cancer*. 2007;6:37–44. doi: 10.1186/1476-4598-6-37.
25. Ide-Ektessabi A, Fujisawa F, Sugiruma K, Kitamura Y, Gotoh A. Quantitative analysis of zinc in prostate cancer tissue using synchrotron radiation microbeams. *X-Ray Spectrom*. 2002;31:7–11. doi: 10.1002/xrs.532.
26. Costella, L. C.; Franklin, R. B. Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer. *Prostate* 1998, 35, 285-296.
27. Mocchegiani E, Muraoli M, Giacconi R. Zinc, metallothioneins, immune responses, survival and ageing. *Biogeront*. 2000;1:133–143. doi: 10.1023/A:1010095930854
28. Vaquero MP. Magnesium and trace elements in the elderly: intake, status and recommendations. *J Nutrit Health Aging*. 2002;6:147–153.
29. Costello LC, Franklin RB. The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Mol Cancer*. 2006;5:17–30. doi: 10.1186/1476-4598-5-17
30. Costello LC, Franklin RB, Feng P, Tan M, Bagasra O. Zinc and prostate cancer. A critical scientific, medical and public interest issue (United States) *Cancer Causes Control*. 2005;16:901–915. doi: 10.1007/s10552-005-2367-y.
31. Masarik, M., et al., Isolation of metallothionein from cells derived from aggressive form of high-grade prostate carcinoma using paramagnetic antibody-modified microbeads off-line coupled with electrochemical and electrophoretic analysis. *Electrophoresis*, 2011. 32(24): p. 3576-3588.
32. Pykhteeva E.G. Metallothionein: biological functions. The role of the metal-tionein in the transport of metals in the body // *Actual problems of transport medicine*. Number 4 (18), 2009. P. 44-58.
33. Shafran L.M., Pykhteeva E.G., Bolshoy D.V. *Metallothioneins* / Edited by prof. L.M. Shafran — Odessa: Publishing “Chornomor’ya”, 2011. — 428 p.
34. Cadmium Concentration and Metallothionein Expression in Prostate Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia of Humans/ Jane-Dar Lee, Su-Mei Wu, Lieng-Yi Lu, Ya-Tang Yang, Shaw-YeuJeng// *J Formos Med Assoc* -2009 • Vol 108 • No 7 — Pages 554–559
35. Zaichick V. Age-related histological and zinc content changes in adult nonhyperplastic prostate glands / Vladimir Zaichick and Sofia Zaichick // *Age (Dordr)*. 2014 Feb; 36(1): 167–181
36. Shafran L.M. Epithelial cells as a target of low doses of cadmium and mercury / Shafran L.M., Bolshoy D.V., Potapov E.A. [Et al.] // *J. Actual problems of transport medicine*, 2007. — № 2 (8). — P. 124-129.
37. Bridges C.C. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals / C.C. Bridges, R.K. Zalups // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 204, Iss. 3. — P. 274-308.
38. Mawson CA, Fischer MJ. The occurrence of zinc in the human prostate gland. *Can J MedSci*. 1952;30:336–339.
39. Comparison of Trace Metal Concentrations in Malign and Benign Human Prostate / Mehmet Yaman, Demet Atici, Sezgin Bakardere [et al] // *J. Med. Chem.* — 2005, 48, 630 -634
40. Dietary cadmium intake and risk of prostate cancer: a Danish prospective cohort study Kirsten T Eriksen, Jytte Halkjær, Jaymie R Meliker [et al] // *BMC Cancer* -2015 — Vol 15 – P. 177 doi:10.1186/s12885-015-1153-9
41. Prostate Tissue Metal Levels and Prostate Cancer Recurrence in Smokers/ Christine Neslund-Dudas, Ashoka Kandegedara, Oleksandr N. [et al] // *Biol Trace Elem Res* – 2014. – V. 157. – P.107–112
42. Cadmium Concentration and Metallothionein Expression in Prostate Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia of Humans/ Jane-Dar Lee, Su-Mei Wu, Lieng-Yi Lu [et al] // *J Formos Med Assoc* — 2009 — Vol 108 — No 7 — P. 554-559
43. Zinc and magnesium in human prostate gland: Normal, hyperplastic and neoplastic / Gyorkey F.; Min, K. W.; Huff, J. A.; Lu [et al] // *Cancer Res.* – 1967. – V. 27. – P. 1349-1353.
44. Zinc and cadmium analysis in human prostate neoplasms./ Brys M.; Nawrocka A. D.; Mickos E. [et al] // *M. Biol. Trace Elem. Res.*

- 1997. – V. 59. – P. 145-152.
45. Costella L. C. Citrate in the diagnosis of prostate cancer. /Costella, L. C.; Franklin, R. B.; Narayan, P. // Prostate – 1999. – V. 38. – P. 237-245.
 46. Evidence for azinc uptake transporter in human prostate cancer cell which is regulated by prolactin and testosterone. /Costella, L. C.; Liu, Y.; Zou [et al] // J. Biol. Chem. – 1999. – V. 274. – P. 17499-17504.
 47. Theophanides, T.; Anastassopoulou, J. Copper and carcinogenesis. Crit Rev. Oncol./ Hematol. 2002, 42,5 7-64
 48. Analysis of iron, zinc, selenium and cadmium in paraffin-embedded prostate tissue specimens using inductively coupled plasma mass-spectrometry / Andrey G. Sarafanova, Todor I. Todorovb., Andrej Kajdacsy-Ballac [et al] // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 22 (2008) 305–314
 49. Katz SA. Collection and preparation of biological tissues and fluids for trace element analysis. IntBiotechnol Lab. 1985;3:10.
 50. Gronberg, H. Prostate cancer epidemiology. Lancet 2003, 361,859-864.
 51. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial / François Meyer, Pilar Galan., Pierre Douville [et al] // Int. J. Cancer: 116, 182–186 (2005)
 52. Baseline Selenium Status and Effects of Selenium and Vitamin E Supplementation on Prostate Cancer Risk / Alan R. Kristal, Amy K. Darke, J. Steven Morris [et al]// JNCI J Natl Cancer Inst (2014) djt456, doi: 10.1093/jnci/djt456
 53. Carter H.B., Piantadosi S., Isaacs J.T. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. J Urol. 1990; 143:742–6.
 54. Correlations of dietary patterns with prostate health /Maria Stacewicz-Sapuntzakis, Gayatri Borthakur, James L. Burns [et al]// Mol. Nutr. Food Res. 2008, 52, 114 – 130

Резюме

ГОМЕОСТАЗ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ТКАНИНІ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В НОРМІ ТА ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Пихтєєва Є.Г., Большой Д.В.,
Костєв Ф.І., Рачок І.В., Самунжі Г.А.*

Проведено огляд результатів досліджень з проблеми вмісту мікроелементів у тканині простати в нормі, при аденомі і

карциномі простати. Показано, що проблема гомеостазу мікроелементів у тканині передміхурової залози актуальна, має велике теоретичне і прикладне значення, але вивчена недостатньо, а існуючі дані суперечливі. Це стосується навіть таких найважливіших мікроелементів, як цинк і селен. Біохімічні механізми транспорту, поглинання та участі токсичних важких металів у патогенезі доброякісної гіперплазії передміхурової залози і карциноми простати практично не вивчалися. Недостатньо даних щодо кореляцій між вмістом металів в простаті та інших біосередовищах, наприклад, крові та волоссі, які більш зручні для проведення масових аналізів.

Ключові слова: *простата, гомеостаз, мікроелементи, токсичні важкі метали*

Summary

MICROELEMENTS HOMEOSTASIS IN NORMAL AND PATHOLOGICAL PROSTATE TISSUE (LITERATURE REVIEW)

*Pykhteeva E.G., Bolsoy D.V.,
Costev F.I., Rachok I.V.,
Samunzhi G.A.*

The article is a review of research on the issue of the trace elements content in the prostate tissue in norm, at adenoma and carcinoma. It is shown that the problem of trace elements homeostasis in the prostate tissue is relevant, it has great theoretical and practical importance, but poorly understood and existing data in many ways contradictory. This is true even of the most important trace elements such as zinc and selenium. Biochemical mechanisms of transport, absorption and participation of toxic heavy metals in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma is almost not studied. Not enough data regarding the correlation between metal content in the prostate and other biological media such as blood and hair, which are more convenient for mass analysis.

Keywords: *prostate, homeostasis, trace elements, toxic heavy metals*

*Впервые поступила в редакцию 06.05.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*