

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦИНКА И КАДМИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ
INTERACTION OF ZINC AND CADMIUM AT DISEASES
OF UROGENITAL ORGANS

С.В. Берестенко^{1*}, В.П. Стус²
S.V. Berestenko^{1*}, V.P. Stus²

¹ СМСЧ-9, Желтые Воды, Украина

² Днепропетровская государственная медицинская академия, Днепропетровск, Украина.

¹ SSMH-9, Zhovti Vody, Ukraine

² Dnepropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цинк, кадмий, заболевания мочеполовых органов

KEYWORDS: zinc, cadmium, urogenital diseases

РЕЗЮМЕ: Рассмотрены литературные и собственные данные о роли микроэлементов цинка и кадмия в этиологии и патогенезе заболеваний мочеполовых органов. Показано, что в условиях общего ухудшения экологической ситуации происходит изменение природного спектра содержания микроэлементов в тканях и органах, что создает условия, при которых возникают заболевания мочеполовых органов, ухудшается их протекание и усложняется их лечение.

ABSTRACT: Data obtained from literature and from the authors experience are considered, which deal with the role of zinc and cadmium in aetiology and pathogenesis of urogenital diseases. It has been shown that under conditions of general deterioration of ecological situation there occurs an alteration of the natural spectrum of trace elements content in tissues and organs, which is the base for development of urogenital diseases, their graver course and more difficult treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема взаимодействия микроэлементов достаточно сложна. В природе ни один элемент не действует изолированно. Комплексное участие микроэлементов в биохимических и физиологических

процессах - это общее явление и та реальность, с которой встречаются исследователи при изучении физиологической роли микроэлемента. Особенно важным является изучение взаимодействия между микроэлементами при заболеваниях мочеполовых органов.

Довольно значимой эта проблема становится в условиях общего ухудшения экологической ситуации, загрязнения окружающей среды, приводящих к изменению естественного спектра содержания микроэlementов в тканях и органах. В связи с этим возможно появление группы заболеваний и синдромов, которые называют микроэлементозами, т.е. состояний организма, которые характеризуются изменением содержания и обмена микроэлементов (Авцын, 1987; Авцын и др., 1991). Причем, даже если такие изменения не являются причиной заболеваний, они все же создают тот фон, на котором возникают болезни и который ухудшает их протекание и усложняет лечение (дельва, Нейко, 1990). Целым рядом исследований установлена зональность нефропатий, которая совпадает с загрязнением региона солями тяжелых металлов (кадмия, хрома, мышьяка и др.), а также выявлена повышенная заболеваемость нефропатией у детей, которые живут на территориях с повышенным содержанием тяжелых металлов в почве, в сравнении с контрольными группами (Настаушева и др., 1996; Смурова и др., 1996; Длин и др., 1996, Мальцев и др., 1996; Сергеева, 1998).

* Адрес для переписки: Берестенко Сергей Валентинович; 52210, Украина, Желтые Воды, Капитальный пер., 1, СМСЧ-9; E-mail:urologsv@unet.net.ua

КАДМИЙ, ЕГО СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ И МОЧЕ

В последние десятилетия значительно возросла концентрация токсичного микроэлемента кадмия (Cd) в окружающей среде, его поступление с продуктами питания в организм (Трахтенберг и др., 1994, 1998; Трахтенберг, 1997; Білецька, 1997а,б, 1999; БілецькаидР., 1997;Люлько, Стусь, Берестенко, Моїсеєнко, 1997). Кадмий влияет на обмен ряда микроэлементов, в первую очередь цинка, меди, железа и селена. Влияние кадмия зависит от его взаимодействия с цинком (Zn). В связи с аналогичным строением атомов обоих элементов и сходством создаваемых ими тетраэдрических комплексов кадмий способен замещать цинк в хелатах этого металла и превосходит в этом отношении все другие металлы (Авцын и др., 1991). Исходя из этого кадмий можно рассматривать как специфический антиметаболит цинка и некоторых других эссенциальных микроэлементов.

Содержание кадмия в моче, по данным разных авторов, довольно вариабельно. В мочевом пузыре происходит концентрирование кадмия от 0,0016 до 0,071 мг/л (от 0,0142 до 0,632 мкмоль/л) (Человек..., 1977). По данным разных авторов, у здоровых людей содержание Cd в моче составляет: 0,003-0,033 мг/л (0,0266-0,294 мкмоль/л) (Трахтенберг, 1997), 0,0035 мг/л (0,0311 мкмоль/л) (Смоляр, 1989), 0,0042±0,0033 мг/л (0,037±0,029 мкмоль/л) (Лифшиц, Сидельникова, 1998), 0,091 мг/л (0,81 мкмоль/л) (Зозуляк, 1995). У горняков железоруановой шахты - 0,069±0,012 мг/кг (т.е. 0,0704 мг/л или 0,626 мкмоль/л) (Берестенко, 1997), а у беременных женщин интенсивной промышленной зоны - 0,18±0,019 мг/л (1,601 мкмоль/л) (БілецькаидР., 1997;ЛюлькоидР., 1999). Но некоторые авторы наблюдали явления интоксикации при содержании Cd в моче 0,08 мг/л (0,712 мкмоль/л) (Трахтенберг, 1997), а при концентрации в моче 0,0205-0,0701 мг/л (0,182-0,624 мкмоль/л) кадмий вызывал отравления (Смоляр, 1989). То есть существуют расхождения в работах разных авторов при определении состояния «норма» и «интоксикации».

Отмечена значительная отрицательная корреляция между Cd и Zn ($r = -0,40$) (Xu et al., 1993, 1994). Содержание кадмия в крови здоровых людей, по данным разных авторов, составляет: 0,0059±0,0035 мг/л (0,0525±0,0311 мкмоль/л) (Люлько Идр., 1984); 0,007 мг/л (0,0622 мкмоль/л) (Человек..., 1997); 0,001-0,027 мг/л (0,0088-0,24 мкмоль/л) (Трахтенберг и др., 1994); до 0,05-0,2 мг/л (0,445-1,779 мкмоль/л) (Трахтенберг, 1997); 0,0016 мг/кг (т.е. 0,0017 мг/лили 0,0151 мкмоль/л) с возможными колебаниями 0,1-2,8 мг/кг (т.е. 0,106-2,968 мг/лили 0,943-26,406 мкмоль/л) (Зо-

зуляк, 1995). У горняков железоруановой шахты - 0,07±0,014 мг/кг (0,0742±0,0148 мг/лили 0,660±0,132 мкмоль/л) (Берестенко, 1997), а у беременных женщин интенсивной промышленной зоны - 0,14±0,23 мг/л (1,246±2,046 мкмоль/л) (Білецька Идр., 1997;Люлькоидр., 1999). При концентрациях Cd в крови выше 0,007 мг/л (0,062 мкмоль/л) возникают функциональные нарушения в организме (Смоляр, 1989), а при содержании кадмия в крови 0,31-0,35 мг/л (2,758-3,114 мкмоль/л) наблюдаются явления интоксикации (Трахтенберг, 1997). То есть выявлены довольно значительные колебания контрольных значений, даже в публикациях одних и тех же авторов в разные годы (Трахтенберг и др., 1994; Трахтенберг, 1997). Отсутствуют четкие параметры нормального содержания этого микроэлемента в крови.

ВЛИЯНИЕ КАДМИЯ НА МОЧЕПОЛОВЫЕ ОРГАНЫ

В крови кадмий соединен с белками плазмы, в основном с α-глобулинами, и содержится в эритроцитах. Белки, которые связывают кадмий, способствуют проникновению его в ткани. В тканях кадмий образует хелатные комплексы с довольно крепкими связями, поэтому выведение его происходит весьма медленно. Этот металл имеет тропность к нуклеиновым кислотам, тиолсодержащим ферментам и белкам, которые содержат серу. Он усиливает, как и цинк, синтез металлотионеинов и образует с ними крепкую связь (один из механизмов его детоксикации), ухудшая усвоение меди и цинка, которые образуют менее крепкие связи с этими белками. Антагонистом Cd является a^n , снижая его абсорбцию из мест поступления в кровь (Трахтенберг и др., 1994). До 50% кадмия, который попал в организм, накапливается в печени и почках, в особенности в корковом слое почек, а выводится из организма главным образом почками, связываясь с тионеином (дельва, Нейко, 1990).

Даже через несколько лет после повышенного поступления кадмия в организм у человека отмечается тубулярная ренальная дисфункция, глюкозурия, протеинурия. Повышенное содержание Cd в печени и почках сопровождается тубулопатией с высокой экскрецией α_2 -микроглобулина, щелочной фосфатазы, глюкозаминидазы. Зарегистрировано преобладание накопления кадмия в корковом слое почек, которое сопровождается повреждением проксимальных почечных канальцев и появлением значительной протеинурии тубулярного и гломерулярного генеза, аминоацидурии, глюкозурии, повышенной экскреции калия и кальция, мочевой кислоты, энзимурии (кислой и щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, аминот-

рансферазы), канальцевого ацидоза. Считают, что кадмий в первую очередь нарушает структуры тубулярного эпителия, кроме того, замещает цинк и медь в активных центрах ферментов, которые принимают участие в реабсорбции (Дельва, Нейко, 1990). Накопление кадмия в организме считается этиологическим фактором болезни «чипайтай» (дельва, Нейко, 1990; Трахтенберг и др., 1998), которая проявляется остеомалацией, снижением массы тела, переломами, деформацией костей, нарушением функции поджелудочной железы, анемией, протеинурией. Установлена значительная корреляция между концентрацией кадмия в моче и появлением α_2 -микроглобулинурии, металлопротеинурии, глюкозурии, протеинурии, протеинурии с глюкозурией и аминонитрогенурии (Nakashima et al., 1997).

Повышение содержания кадмия в крови наблюдается у больных с хронической почечной недостаточностью. Кадмиевая нефропатия ассоциируется с высокой экскрецией кальция и фосфатов, а это приводит к деминерализации костей и появлению почечных камней (дельва, Нейко, 1990).

Важно то, что у курильщиков содержание кадмия в крови и почках (дельва, Нейко, 1990), а также в сперме (Olderid et al., 1994; Keck et al., 1995) выше, чем у людей, которые не курят. Уровень цинка в семенной жидкости у курильщиков значительно ниже (Olderid et al., 1994).

Испанскими авторами, которые изучали уровни микроэлементов в плазме крови спортсменов, установлена более высокая концентрация эссенциальных (Zn, Си), а также более низкие уровни токсичных металлов (Cd, Pb) у людей, которые не были спортсменами (Robak-Cholubek et al., 1998).

В исследованиях на крысах, которые получали с кормом $CdCl_2$, однократно, выявлено увеличение концентрации Cd в ядрах, матриксе и мембранах почек, что превышало содержимое его в печени (Трахтенберг и др., 1994). При этом наблюдали также более значительные изменения в процессах перекисного окисления липидов - ускорение данных процессов при ухудшении антиоксидантной защиты, что проявлялось в угнетении активности глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и содержания восстановленного глутатиона, что указывает на блокирование кадмием его SH-групп.

При изучении нефротоксичности и анемии, вызванных хроническим влиянием кадмия, установлено, что ренальная анемия возникает вместе с железодефицитной анемией (Hiradsuka et al., 1996). Необратимая кальцийурия и значительная протеинурия указывают на следовые тубулярные нарушения, которые, очевидно, необратимы при хроническом воздействии кадмия, в сравнении с однократным введением (Lefler et al., 1996).

В опытах на мышах введение Zn значительно уменьшало количество Cd в почках, селезенке, поджелудочной железе. Сульфат натрия также вызвал снижение концентрации Cd в почках.

N-ацетилцистеин не влиял на содержание Cd в печени и почках (Трахтенберг и др., 1994).

ЦИНК, ЕГО СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ И МОЧЕ

Запасы цинка в организме небольшие, у взрослых людей содержится всего 22,9-30,6 ммоль, т.е. 1,5-2 г (Prasad, 1979). Баланс цинка для условного человека составляет: поступление с пищей 13 мг, с воздухом - не менее чем 0,1 мг; выделение с калом - 11 мг, с мочой - 0,5 мг, с потом - 0,78 мг за сутки. Общее содержание в организме составляет 2300 мг, из них в мягких тканях - 1800 мг (Человек..., 1977). Следует отметить высокое содержание цинка в сперматозоидах - 1900 мг/кг (Underwood, 1977), а уровень в семенной плазме в 30 раз превышает концентрацию в крови (Xu et al., 1993, 1994). Цинк входит в состав плазмолеммы макрофагов, выступает как стабилизатор макромолекул и биологических мембран (Chvapil, 1973).

Цинк, который поступает с пищевыми продуктами, всасывается в верхних отделах тонкой кишки с помощью металлопротеина и с током крови транспортируется к печени, где происходит его депонирование. Связанный с альбумином цинк накапливается также в мышцах и костях. В органах и тканях цинк находится главным образом в связанной с белком форме. Выводится он в основном с калом, и только 1/10 его количества выводится с мочой (Бала, Лифшиц, 1965; Карлинский, 1979; Casey, Walravens, 1980; Авцын и др., 1991; Трахтенберг и др., 1994). Химическая форма нахождения цинка в крови человека изучена довольно хорошо. Цинк сыворотки крови находится в двух формах: крепко связанной (34%) и слабо связанной (66%) с белками. Транспортируется он в организме в основном в слабо связанной с белками форме. Уровень циркулирующего альбумина может иметь существенное значение в процессах всасывания цинка, тем более что гепатоциты усваивают цинк только из сред, которые содержат аминокислоты и альбумин (Авцын и др., 1991).

Основная масса цинка (70-80%) находится в эритроцитах. Весь цинк в крови распределяется между эритроцитами (85%), плазмой (12%) и лейкоцитами (3%). Общее количество цинка в лейкоцитах небольшое, но его содержание в одном лейкоците в 20-25 раз выше, чем в одном эритроците. В 100 мл цельной крови в эритроцитах содержится $558 \pm 24,4$ мкг цинка, в плазме - $118 \pm 10,1$ мкг и в лейкоцитах - $1,7 \pm 0,08$ мкг (Бала, Лифшиц, 1965;

Карлинский, 1979). Нормальным уровнем цинка в форменных элементах крови считают $27,20 \pm 1,32$, а в плазме - $18,20 \pm 0,81$ в мг% к золе (Гребенников и др., 1985). Другие авторы считают, что концентрация цинка в эритроцитах составляет 12-13 мг/лили 124-192 мкмоль/л, в плазме - $1,12 \pm 0,12$ мг/лили $17,14 \pm 1,84$ мкмоль/л (Лифшиц, Сидельникова, 1998). Форменные элементы являются динамическим объектом накопления цинка и меди в крови, откуда при необходимости микроэлементы выщелачиваются в плазму для обеспечения биологических функций организма при разных физиологических и патологических состояниях (Гребенников и др., 1985).

Среднее содержание цинка в цельной крови, по данным разных авторов, составляет: 6-8 мг/л ($91,785-122,38$ мкмоль/л) (Бала, Лифшиц, 1965; Лифшиц, Сидельникова, 1998); $6,54$ мг/лили $100,046$ мкмоль/л (Человек..., 1977); $1,6-8,0$ мг/л, т.е. до $122,38$ мкмоль/л (Трахтенберг и др., 1994); $6,12-19,1$ мг/лили $93,621-292,183$ мкмоль/л (Зозуляк, 1995). У горняков железозурановой шахты составляет $6,03 \pm 0,95$ мг/кг ($97,75 \pm 15,405$ мкмоль/л) (Берестенко, 19976), $6,2$ мг/л ($94,845$ мкмоль/л) (Xu et al., 1994), а у беременных женщин интенсивной промышленной зоны - $4,45 \pm 0,32$ мг/л ($68,074$ мкмоль/л) (Білецька и др., 1997). То есть наблюдается довольно широкий диапазон колебаний для контрольных значений.

Содержание цинка в моче, по данным разных авторов, составляет $0,318$ мг/л ($4,865$ мкмоль/л) (ТрахтенбергидР., 1994), $0,271$ мг/л ($4,146$ мкмоль/л) (Зозуляк, 1995) и может колебаться от $0,36$ до $1,8$ мг/л ($5,507-27,535$ мкмоль/л) (Человек..., 1977). У горняков железозурановой шахты оно составляет $1,98 \pm 0,4$ мг/кг ($2,02 \pm 0,408$ мг/лили $30,895 \pm 6,241$ мкмоль/л) (Берестенко, 19976) и у беременных женщин интенсивной промышленной зоны - $1,9 \pm 0,89$ мг/л ($29,065$ мкмоль/л) (Білецька и др., 1997). По данным Rodriguez и Diaz (1995), у здоровых людей содержание цинка в моче было выше у мужчин, чем у женщин; наблюдалась повышенная экскреция цинка в возрасте до 30 лет, которая возрастала с увеличением веса и роста; концентрация и экскреция Zn значительно ниже при pH мочи выше 7; значительное снижение концентрации в моче Zn выявлено у людей, которые занимаются физическими упражнениями (Rodriguez, Diaz, 1995).

При изучении содержания цинка в плазме крови человека установлено, что у 4-6-месячного эмбриона оно в 3 раза выше, чем у взрослых людей, а у новорожденного доношенного ребенка на 25% выше, чем у взрослых людей. У недоношенных детей содержание цинка в плазме выше в 2 раза, чем у доношенных. Концентрация цинка в семенниках эмбриона на 16-й неделе развития выше, чем в семенниках новорожденного, и составляет 333 и

40 мг/кг сырого вещества соответственно (Бабенко, 1965).

Колебание концентрации цинка в крови наблюдается на протяжении всей жизни. Уровень цинка в сыворотке крови не зависит от пола (Бала, Лифшиц, 1965; Songchitsomboon, Komindr, 1996) и составляет для мужчин и женщин - жителей Бангкока - $0,83 \pm 0,15$ мг/л ($12,70 \pm 2,30$ мкмоль/л) (Songchitsomboon, Komindr, 1996); мужчин - жителей Словении - $0,93 \pm 0,14$ мг/л ($14,23 \pm 2,14$ мкмоль/л) (Madaric et al., 1994); а для жителей Мехико - $0,774 \pm 0,042$ мг/л (с разбросом значений $0,429-1,052$ мг/л, т.е. $6,560-16,093$ мкмоль/л) (Poo et al., 1995). Так, большинство исследователей указывают, что физиологический уровень сывороточного цинка у мужчин равняется или превышает $0,90$ мг/л ($13,77$ мкмоль/л) (Dutkiewicz, 1995). Для женщин Скандинавского региона контрольным уровнем содержания цинка в плазме крови считается $1,174 \pm 0,095$ мг/л ($17,96 \pm 1,45$ мкмоль/л) (Posaci et al., 1994). Концентрации цинка у женщин - жительниц Заира - довольно низкие, $0,253-0,773$ мг/лили $3,90-11,90$ мкмоль/л, а у грудных детей - $0,378-1,130$ мг/лили $5,80-17,40$ мкмоль/л (Agnaud et al., 1994). Эгалонным уровнем сывороточного цинка для взрослых Германии считают $16,60 \pm 8,50$ мкмоль/л (Rukgauer et al., 1997). Но концентрации циркулирующего цинка плазмы и сыворотки здоровых взрослых могут изменяться в границах до 15% (Hashim et al., 1996), а также зависят от региона проживания, возраста и характера питания.

Диагноз <<цинкдефицитное состояние>> ставится в том случае, если содержание цинка в крови меньше, чем $0,850$ мг/л (13 мкмоль/л), а еще более низкая концентрация этого элемента в сыворотке крови ($0,536 \pm 0,059$ мг/л, т.е. $8,20 \pm 0,90$ мкмоль/л) - неблагоприятный прогностический критерий (Авцын и др., 1991).

Следует отметить работы Г.А. Бабенко (1965), который установил в цельной крови между кобальтом, медью, цинком и железом соотношения 122: 127: 10 000. При целом ряде заболеваний, как показали его наблюдения, концентрация одних микроэлементов снижается, других - повышается, но всегда устанавливается такое их соотношение, которое можно рассматривать как специфическое для данной болезни (Коломойцева, Габович, 1970).

Цинк может влиять на уровень гормонов в крови. Так, после шестимесячной добавки этого микроэлемента к рациону здоровых людей установлено повышение концентрации сывороточного тестостерона от $8,3 \pm 6,3$ до $16,0 \pm 4,4$ нмоль/л (Prasad et al., 1996). Мексиканскими учеными установлено повышение уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), которые находились на гемодиализе,

под влиянием пищевой добавки цинка в дозе 100 мг/сут (Arreola et al., 1993).

ЦИНК, КАДМИЙ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

Известна роль цинка в репродукции. При дефиците цинка наблюдается угнетение сперматогенеза и развития первичных и вторичных половых признаков (Prasad, 1979). Дефицит цинка приводит к задержке развития яичек, их придатков, предстательной железы и гипопиза, а также к атрофии сперматогенного эпителия (Авцын, 1987). Если рассматривать антенатальный период развития, то в 13-18% беременностей с дефицитом цинка наблюдается наличие врожденных аномалий у плода: гидроцефалия, микро- и анофтальмия, расщепление неба, искривление позвоночника, образование грыж, пороки сердца (Prasad, 1996). В постнатальном периоде в связи с экзогенным дефицитом цинка наблюдается болезнь Прасада - симптомокомплекс тяжелой железодефицитной анемии с гепатоспленомегалией, карликовостью, половым недоразвитием, нарушением нормального оволосения, атрофией яичек и предстательной железы. У беременных выявлена прямая корреляция между снижением концентрации цинка в сыворотке крови и частотой слабости родовой деятельности, атоническими кровотечениями, преждевременными родами и врожденными аномалиями новорожденных (Авцын, 1987; Prasad, 1996; Prasad et al., 1996, 1997; БілецькайдР., 1997).

Установлено повышение содержания кадмия и снижение цинка в семенной жидкости бесплодных мужчин с варикоцеле (Benoff et al., 1997). Отмечено возникновение кадмийиндуцированного апоптоза в тестикулярной ткани крыс, которым вводился $CdCl_2$, в дозе 0,03 ммоль/кг (Xu et al., 1996). В семенниках крыс при недостаточности цинка обнаруживались некрозы предшественников герминативных клеток, что приводило к тубулярной атрофии и влияло на дифференциацию сперматид (Merker, Gunther, 1997).

СОДЕРЖАНИЕ ЦИНКА И КАДМИЯ В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

В предстательной железе цинк находится в хроматине ядра, особенно большое количество его в ядрышках и секреторных гранулах, а также в лизосомах, в коллагеновых волокнах и мышечных клетках стромы (Chandler et al., 1977).

У взрослых людей содержание цинка в предстательной железе довольно высокое - 491 мг/кг для сухой ткани (Бабенко, 1965). Но оно изменяется в зависимости от возраста. Так, в раннем постнатальном периоде (до 1 года) оно составляет 34 ± 5 и 143 ± 17 мг/кг; в подростковом возрасте (18-20

лет) - 940 ± 30 и 470 ± 190 мг/кг; в период зрелости (21-40 лет) - 142 ± 26 и 640 ± 60 мг/кг; в возрасте 41-60 лет - 229 ± 27 и 1150 ± 130 мг/кг; в преклонном возрасте (61-75 лет) - 200 ± 40 и 1040 ± 220 мг/кг для влажной и сухой ткани соответственно (Авцын и др., 1981).

Наличие зонального распределения (Липщultz, Клайнман, 1987; Green, 1991; Савченко и др., 1998; Пивоваров и др., 1999) и склонность к канцерогенезу в предстательной железе мужчин в последнее время привлекает внимание исследователей, которые изучают роль кадмия и цинка в ее эпителиальных клетках (Green, 1991). Предстательная железа мужчин состоит из трех анатомических участков, которые называют переходной, центральной, периферической зонами и передней фиброзно-мышечной стромой (Липщultz, Клайнман, 1987; Савченко и др., 1998), а у крыс исследователи выделяют вентральную зону (ВЗ) и дорзолатеральную зону (дЛЗ), которая содержит дорзальную (дЗ) и латеральную зоны (ЛЗ) и имеет хорошо выраженную цитологическую, биохимическую и функциональную дифференциацию, включая разную чувствительность к канцерогенам и андрогенам (Coogan et al., 1995; Ghatak et al., 1996; Yamashita et al., 1996; Пивоваров и др., 1999). Вентральная зона предстательной железы крыс имеет уникальную склонность к кадмиевому канцерогенезу, а дорзолатеральная - к гормонально-индуцированному раку. Эта особенность генетически обусловлена и объясняется отсутствием в ВЗ предстательной железы металлотионеиновой (МТ) м-РНК и недостаточной экспрессией МТ-гена, которая не активируется ионами кадмия и гормонами (Ghatak et al., 1996).

Экспрессия МТ-гена в дорзолатеральной зоне регулируется андрогенами (Coogan et al., 1995). Металлотионеины - группа цистеинсодержащих белков, которые связывают тяжелые металлы. Биосинтез их регулируется тестостероном, так как введение этого гормона орхидектомированным крысам восстанавливает не только размеры дорзолатеральной зоны предстательной железы, но и концентрацию в ней как МТ РНК, так и МТ (Tohyama et al., 1996).

Предстательная железа содержит большое количество свободных ионов цинка, которые выводятся с ее секретом, соединенные с макромолекулами (Sorensen et al., 1997). Предстательная железа аккумулирует чрезвычайно высокие уровни цинка и цитрата (Costello et al., 1997; Liu et al., 1997; Costello, Franclin, 1998). Латеральная зона предстательной железы крыс содержит в несколько раз большие уровни цинка, чем дорзальная и вентральная. Тестостерон и пролактин значительно повышают клеточные и митохондриальные уровни цинка в клетках латеральной зоны, снижают уровни цинка в вентральной зоне, но не влияют на

содержание цинка в дорзальной зоне предстательной железы (Liu et al., 1997).

Повышенные уровни цинка, аккумулированно-го внутри митохондрий, блокируют митохондриальную аконидазную активность, а это блокирует окисление цитрата. Это значительно угнетает цикл Кребса и снижает образование аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), которая, как правило, связана с окислением цитрата. Неспособность злокачественных клеток простаты аккумулировать высокие уровни цинка приводит к повышенному окислению цитрата и обуславливает образование АТФ для прогрессирования злокачественного роста (Costello et al., 1997; Liu et al., 1997; Costello, Franclin, 1998).

Наблюдается повышение содержания цинка в доброкачественно гиперплазированной предстательной железе (ДГПЖ), но снижение его в раковой ткани простаты (РП), в сравнении с нормальной. Концентрация кадмия выше в ДГПЖ и РП, чем в нормальной ткани. Подтверждается гипотеза о канцерогенности кадмия и защитной роли цинка относительно простатического рака (Brys et al., 1997).

СОДЕРЖАНИЕ ЦИНКА И КАДМИЯ В ЭЯКУЛЯТЕ

У взрослых мужчин содержание цинка в сперме чрезвычайно высокое: 500-1500 мг/кг сухого вещества (Бабенко, 1965). Уровни цинка в сперме у мужчин при нормоспермии выше, чем у мужчин с олигоспермией (Robak-Cholubek et al., 1998).

В мужском эякуляте ионы хелатного цинка существуют в двух пулах (крепко и слабо связанном) (Lin, Cheng, 1996) и находятся как внутри спермальных клеток (в акросоме, средней части, головке и хвосте), так и на их мембранах (Stoltenberg et al., 1997а,б; Sorensen et al., 1998), соединенные с белками большого молекулярного веса, которые присутствуют в сперме и адгезированы на поверхности сперматозоида. Доказано, что обмен ионами цинка происходит между эпителием придатка и спермальными клетками во время прохождения их в эпидидимальном протоке (Stoltenberg et al., 1997а,б). Флуоресцентное исследование (Andrews et al., 1995) обнаружило, что ионы Zn^{2+} защищают спермальные клетки от влияния дитионита, а связанный с металлотионеином цинк блокирует деконденсацию ядерного хроматина в мужских сперматозоидах. Тиолы в металлотионеине, очищенные от цинка с помощью цинк-хелатора, вызывают спермальную деконденсацию с помощью расщепления стабилизирующих S-S связей (Suzuki et al., 1995).

Если в эякуляте мужчин наблюдается повышенное содержание свободного цинка, не связанного с высокомолекулярными протеинами, то это

приводит к снижению подвижности сперматозоидов как у нормо-, так и у олигоастенозооспермичных пациентов, что объясняется, по мнению авторов, повышенным захватом свободного цинка сперматозоидами через их функционально нарушенные мембраны (Carpino et al., 1998).

При заболеваниях половых органов содержание цинка в эякуляте может изменяться. Так, при ишемической форме острого орхоэпидидимита отмечается уменьшение уровня этого микроэлемента в эякуляте до $84 \pm 4,7$ мг/кг (при норме $540,1 \pm 51,3$ мг/кг) (Люлко и др., 1994). У бесплодных мужчин, которые живут в сельских районах, установлено снижение уровня цинка в эякуляте до $31,79 \pm 17,94$ и кадмия до $0,04 \pm 0,04$ мг/кг в сравнении с плодовитыми мужчинами города Желтые Воды Днепропетровской области (Украина) с содержанием цинка $91,19 \pm 91,6$ и кадмия $0,42 \pm 0,22$ мг/кг, а у больных хроническим простатитом отмечался уровень цинка $127,53 \pm 71,6$ и кадмия $0,54 \pm 0,3$ мг/кг (Стусь, Берестенко, 1996).

СОДЕРЖАНИЕ ЦИНКА И КАДМИЯ В СЕКРЕТЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наличие цинка в секрете предстательной железы улучшает жизнеспособность сперматозоидов после эякуляции (Eliasson, Lindholmer, 1971). По данным русских ученых, которые проводили исследование способом дисперсной радионуклидной рентгенофлуоресценции, содержание цинка в секрете предстательной железы у здоровых мужчин составляло 590 ± 45 мг/л. Почти никакой разницы не получено для больных с хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией: средние уровни составляли 455 ± 60 и 540 ± 50 мг/л соответственно. Но рак предстательной железы приводил к значительному снижению секреции цинка - $34,7 \pm 9,6$ мг/л (Zaichick et al., 1996). Средняя концентрация Zn в семенной плазме у пациентов со стафилококковой бактериальной инфекцией, локализованной в предстательной железе, - $156,95 \pm 98,44$ мг/л мало отличалась от контрольной группы - $168,47 \pm 123,01$ мг/л (Evliyaoglu, Kumbur, 1995). Обращает на себя внимание значительное колебание концентрации кадмия в семенной плазме как фертильных, так и бесплодных мужчин ($0,00038 \pm 0,00064$ и $0,00044 \pm 0,00073$ мг/л), а также высокий уровень его у пациентов, которые контактировали с кадмием ($0,0035$ мг/л и $0,0029$ мг/л), у курильщиков ($0,00055 \pm 0,00081$) и тех, кто не курит ($0,00042 \pm 0,00067$ мг/л) (Keck et al., 1995).

Средние концентрации кадмия и цинка в семенной жидкости у мужчин Сингапура составляли $0,61$ и 202 мг/л соответственно, и отмечена положительная корреляция для Cd и Zn ($r = 0,35$). Кадмий семенной жидкости коррелировал с низким объемом спермы ($r = -0,29$). Это указывает на

отрицательное влияние кадмия на репродуктивную функцию. И наоборот, выявлена прямая корреляция между содержанием цинка в семенной жидкости и концентрацией сперматозоидов у мужчин контрольной группы (Xu et al., 1993, 1994).

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЦИНКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Обмену цинка при почечной патологии посвящен ряд исследований (Поспелова, Карлинский, 1975; Карлинский, Поспелова, 1981; Бабарыкин и др., 1985; Даренков и др., 1985; Люлько, 1989; Дельва, Нейко, 1990; Hosokawa, Yoshida, 1993; Randnekar, Gaug, 1993; Shu et al., 1993; Lin et al., 1996; Павлов, 1998). Почки играют важную роль в метаболизме цинка. Цинк является важным компонентом ферментных активаторов секреции и реабсорбции веществ в почечных канальцах. В почках находится белок металлотионеин, в состав которого цинк входит в точно определенном отношении с кадмием (2:1). Изменения этого соотношения сопровождаются развитием артериальной гипертонии диастолического типа (Карлинский, Поспелова, 1981). Установлено, что уровень сывороточного цинка у здоровых людей составляет $1,151 \pm 0,14$ мг/л или $17,61 \pm 2,17$ мкмоль/л, в корковом слое почек - $36,70 \pm 10,20$ мг/кг сырого веса, а в мозговом слое - $17,1 \pm 6,7$ мг/кг сырого веса (Поспелова, Карлинский, 1975; Карлинский, Поспелова, 1981). В ткани почек содержание цинка составляет 29-55 мг/кг для сырого (Коломийцева, Габович, 1970) и 10,8-52,3 мг/кг для сухого веса (Бабенко, 1965).

Экскреция цинка почками у здоровых людей составляет $471,9 \pm 162,1$ мкг/сут (Карлинский, Поспелова, 1981), в среднем 560 мкг/сут (Лифшиц, Сидельникова, 1998), и значительно увеличивается при солидных опухолях (Melichar et al., 1995), злокачественных заболеваниях крови, бактериальных инфекциях, сахарном диабете и нефропатиях, что происходит в результате повреждения почечных тубулярных клеток при активации перекисного окисления липидов (Melichar et al., 1994).

Содержание цинка в сыворотке крови у больных диффузным гломерулонефритом значительно ниже нормы. Установлено, что в период прогрессирования острого гломерулонефрита (ОГН) и обострения хронического гломерулонефрита (ХГН) уровень сывороточного цинка снижается до $0,764 \pm 0,072$ мг/лили $11,7 \pm 1,1$ мкмоль/л и до $0,702 \pm 0,149$ мг/лили $10,7 \pm 2,3$ мкмоль/л соответственно (Поспелова, Карлинский, 1975; Карлинский, Поспелова, 1981). При ОГН выздоровление сопровождается возвращением концентрации цинка к уровню нормы - $1,078 \pm 0,192$ мг/л или $16,49 \pm 2,93$ мкмоль/л, в то время как в период ремиссии ХГН уровень цинка хотя и повышается ($0,979 \pm 0,136$ мг/лили $14,97 \pm 2,08$ мкмоль/л), но не

достигает нормальных значений. У больных с латентной хронической почечной недостаточностью (ХПН) его уровень составляет $0,90 \pm 0,10$ мг/лили $13,76 \pm 1,52$ мкмоль/л, при компенсированной ХПН - $0,82 \pm 0,1$ мг/лили $12,49 \pm 1,66$ мкмоль/л, а при декомпенсированной - $0,47 \pm 0,10$ мг/л или $7,14 \pm 1,46$ мкмоль/л. В терминальном периоде болезни он снижается до достаточно низких значений ($0,18-0,32$ мг/лили $2,75-4,89$ мкмоль/л), что считается неблагоприятным прогностическим критерием (Поспелова, Карлинский, 1975; Карлинский, Поспелова, 1981).

В ткани почек при ХГН концентрация цинка снижена. В корковом слое она составляет $20,3 \pm 7,8$ мг/кг сырого вещества, в мозговом слое - $14,2 \pm 4,1$ мг/кг сырого вещества (Поспелова, Карлинский, 1975; Карлинский, Поспелова, 1981).

Экскреция цинка с мочой у больных с диффузным гломерулонефритом повышенная, в особенности при нефротическом варианте ($703,9 \pm 236,6$ мкг/сут). У некоторых больных она достигала $1169-2099$ мкг/сут (Бабарыкин и др., 1985; Даренков и др., 1985). Развитие функциональной недостаточности почек сопровождается повышением суточной цинкурии (при латентной ХПН до $582,7 \pm 117,8$ мкг/сут; при компенсированной ХПН до $684,6 \pm 116,5$ мкг/сут), и только развитие декомпенсированной ХПН сопровождается ее снижением до $399,6 \pm 255,0$ мкг/сут. В терминальный период болезни суточное количество цинка в моче у некоторых больных снижается до $185,28$ мкг (Поспелова, Карлинский, 1975; Карлинский, Поспелова, 1981; Бабарыкин и др., 1985; Даренков и др., 1985).

Для ХГН характерно нарушение синтеза белков - носителей цинка (в особенности альбуминов и альфа-глобулинов), которые крепко или слабо связывают цинк сыворотки и тем самым определяют его динамическое равновесие в крови. Снижение содержания альбуминов сопровождается явным уменьшением количества цинка сыворотки (Поспелова, Карлинский, 1975). Уменьшение содержания цинка сыворотки происходит за счет фракции, которая наименее крепко связана с белками и при гель-фильтрации отделяется от них. Если у здоровых эта фракция цинка составляет в среднем 21,8%, то у больных ХГН она составляла 10,9%, а у некоторых больных снижалась до 2-8%. Эта фракция легко диссоциирует или образует комплексы с веществами меньшей, чем белки, молекулярной массы, и поэтому способна тем или иным путем покидать сосудистое русло. Возникающие изменения цинк-белковых комплексов приводят к значительной цинкурии, что имеет значение для возникновения дефицита цинка (Карлинский, Поспелова, 1981).

У больных хроническим пиелонефритом (ХП) установлено снижение содержания цинка в плазме

ме крови (в 1,4 раза), в особенности у пациентов с проявлениями ХПН. По данным С.Б. Павлова (1998), у больных без ХПН среднее содержание цинка в плазме крови находится на уровне $1,75 \pm 0,02$ мг/л ($26,69 \pm 0,32$ мкмоль/л), а с проявлениями ХПН - $1,42 \pm 0,09$ мг/л ($21,73 \pm 1,36$ мкмоль/л) (Павлов, 1998). В норме уровень цинка, согласно его данным, составил $2,01 \pm 0,03$ мг/л ($30,75 \pm 0,39$ мкмоль/л). Очевидно, возникновение гипоцинкемии уже на ранних стадиях болезни и ее усиление при прогрессировании патологического процесса имеет значение в развитии нефросклероза и почечной недостаточности у больных ХП. Причем изменения в содержании цинка возникают уже на ранних стадиях нефросклероза, еще до возникновения почечной недостаточности (Павлов, 1998).

Диагностическое значение при выявлении почечных дисплазий имеет уровень микроэлементов в моче и плазме крови детей. В контрольной группе детей уровень цинка в плазме крови составлял $7,84 \pm 0,13$ мг/л ($0,120 \pm 0,002$ ммоль/л), а у детей с дисплазией - $11,11 \pm 0,06$ мг/л ($0,170 \pm 0,001$ ммоль/л), т.е. наблюдалось незначительное повышение концентрации цинка (Дмитряков, 1998).

Хорошо известно, что у больных с ХПН уровень цинка в крови снижен, как и в волосах (Дельна, Нейко, 1990), и в корковом слое почек (Поспелова, Карлинский, 1975). Гемодиализ и трансплантация почек сопровождаются повышением уровня цинка в плазме крови (Бабарыкин и др., 1985; Даренков и др., 1985; Guolo et al., 1996) и эритроцитах (Lin et al., 1996). И наоборот, содержание цинка в плазме крови становится низким, а концентрация его в моче резко возрастает при реакции отторжения трансплантата (Даренков и др., 1985; Melichar et al., 1995). У пациентов с уреимией, которые находятся на амбулаторном перитонеальном диализе, наблюдается довольно низкий уровень цинка в плазме в сравнении с пациентами, которые находятся на хроническом гемодиализе ($0,658$ мг/л и $0,751$ мг/л), находясь в прямой зависимости от сывороточного альбумина (35 г/л и 44 г/л) (Shu et al., 1993). Концентрация цинка сыворотки крови прямо коррелирует с уровнем клубочковой фильтрации, с количеством общего белка сыворотки крови при уремии, альбуминов - при гломерулонефрите, эритроцитов и содержанием гемоглобина - при ХПН (дельна, Нейко, 1990). Снижение концентрации цинка сыворотки крови при хроническом гломерулонефрите происходит за счет высокой цинкурии и служит неблагоприятным прогностическим критерием (Поспелова, Карлинский, 1975; Карлинский, Поспелова, 1981). Ряд исследователей считают, что пациентам, которые страдают уреимией, необходимо дополнительно назначать цинк в виде сульфата, ацетата, хлорида (дельна, Нейко, 1990; Apeola et al., 1993). Наиболее значитель-

ное повышение цинка в плазме крови пациентов с уреимией достигнуто при добавлении к рациону сульфата цинка (100 мг/день) вместе с дийодогидроксисолеином (80 мг/день) (Paniagua et al., 1995). Это привело к нормализации остроты вкуса, улучшению функции половых желез, обмена витамина D. Регулярный прием большими витаминами А на протяжении 10 дней по 100 СООМЕ в виде раствора ретинола ацетата в масле повышал преддиализный уровень цинка с $0,83 \pm 0,06$ до $1,11 \pm 0,07$ мг/л (с $12,697 \pm 0,918$ до $16,98 \pm 1,07$ мкмоль/л) (Бабарыкин и др., 1985). Введение вместе с диетой высоких концентраций кальция уменьшает абсорбцию цинка у человека; высококальциевая диета повышает потребность в цинке у взрослых (Wood, Zheng, 1997). То есть цинк - биологический антагонист кальция.

Между содержанием цинка в корковом слое почек и стадией артериальной гипертензии выявлена прямая корреляционная связь, а некоторые авторы придают значение в патогенезе артериальной гипертензии изменениям соотношения концентрации цинка и кадмия в корковом слое почек (повышение кадмий-цинкового коэффициента). Установлено, что введение кадмия усиливает реабсорбцию натрия в канальцах, что в свою очередь вызывает повышение уровня ренина в периферической крови, в незначительных дозах повышает, а в больших - снижает реакцию сосудов на ангиотензин, адреналин и норадреналин. Эти эффекты кадмия предупреждаются введением цинка (Карлинский, Поспелова, 1981).

Индийскими исследователями, которые изучали уровни цинка в сыворотке и моче при уролитиазе, установлено повышение содержания цинка в моче и снижение сывороточного цинка, которое, по мнению авторов, есть следствие процесса формирования камня (Randnekar, Gaur, 1993). Роль цинка как ингибитора уролитиаза сомнительна. Но доказано (Карамян, 1981), что эндемия мочекаменной болезни в Армении связана с недостатком йода в окружающей среде, причем коррелирует с низким содержанием в почве и водах цинка, алюминия, меди и молибдена (Постолов, 1998). В этиологии мочекаменной болезни определенная роль отводится микроэлементным нарушениям в организме (Люлько, Кадири, 1992; Люлько, Мокрый, Постолов, 1997). Установлена повышенная заболеваемость мочекаменной болезнью в районе с развитой промышленностью (Люлько и др., 1984) и в условиях уранодобывающего и перерабатывающего региона (Берестенко, 1997а), где на организм влияет целый комплекс тяжелых металлов и неблагоприятных факторов, которые предопределяют микроэлементные и морфологические изменения в мочеполовых органах (Трахтенберг и др., 1994; Настаушева и др., 1996; Люлько, Стусь, Берестенко, 1997; Люлько, Стусь, Берестенко, Моисеенко,

1997; Моисеенко, Берестенко, 1997; Постолов, 1998; Сергеева, 1998).

При изучении комбинированного влияния тяжелых металлов на экспериментальных животных (Люлько, Стусь, Берестенко, 1997; Люлько, Стусь, Берестенко, Моисеенко, 1997; Моисеенко, Берестенко, 1997) установлено, что в основе дистрофических процессов в почках лежат нарушения микроциркуляции, а их степень зависит от концентрации металлов в крови. В семенниках животных отмечены также нарушения в микроциркуляторном русле, активация склеротических процессов и тубулярная деструкция, которая приводит к снижению продукции сперматозоидов и их содержания в просветах семенных канальцев.

В предстательной железе изменения имеют широкий спектр: от ячеистых склеротических изменений до островков активации пролиферативных процессов в эпителии конечных отделов желез. Продукция секрета также неравномерная: от гиперпродукции до значительного снижения содержания коллоида в просветах конечных отделов (Люлько, Стусь, Берестенко, 1997).

ВЫВОДЫ

1. Несмотря на значительное количество исследований эссенциальных и тяжелых металлов, существуют определенные противоречия относительно роли цинка и кадмия в этиологии и патогенезе заболеваний мочеполовых органов, их влияния на репродуктивную сферу человека, а также их роли в онкогенезе. Исследователи используют методы разной чувствительности, отсутствуют физиологические нормативы для токсичных и эссенциальных металлов, для разных регионов получены ощутимые колебания значений «норма» и «патология».

2. В условиях общего ухудшения экологической ситуации происходит изменение естественного спектра содержания микроэлементов в тканях и органах, которое создает тот фон, на котором возникают болезни мочеполовых органов, ухудшается их протекание и усложняется лечение.

3. Повышение содержания кадмия в крови наблюдается у больных с хронической почечной недостаточностью. Кадмиевая нефропатия ассоциируется с высокой экскрецией кальция и фосфатов, а это приводит к деминерализации костей и появлению почечных камней.

4. При экзогенном дефиците цинка наблюдается болезнь Прасада - симптомокомплекс тяжелой железодефицитной анемии с гепатоспленомегалией, карликовостью, половым недоразвитием, нарушением нормального оволосения, атрофией яичек и предстательной железы.

5. Концентрация сывороточного цинка у больных с диффузным гломерулонефритом значитель-

но снижается. При ОГН выздоровление сопровождается повышением его до уровня нормы, в то время как в период ремиссии **XГН** уровень цинка хотя и повышается, но не достигает нормальных значений.

6. У больных с **XПН** уровень сывороточного цинка снижается пропорционально стадии заболевания. В терминальном периоде болезни он достигает критически низких цифр, что считается неблагоприятным прогностическим критерием.

7. Регулярный прием больными с **XПН** витамина А повышает преддиализный уровень цинка в крови. Введение же с диетой высоких концентраций кальция уменьшает абсорбцию и нарушает баланс цинка у людей.

8. Цинк играет защитную роль при дестабилизации дисульфидных связей и ядерной деконденсации спермальных клеток, защищает сперматозоиды.

9. Цинк влияет на концентрацию гормонов: добавление его к рациону здоровых людей повышает уровень тестостерона в крови, наблюдается повышение уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у пациентов с **XПН**.

10. Кадмий можно рассматривать как специфический антиметаболит цинка относительно накопления в почках и предстательной железе.

11. Цинк стабилизирует мембраны и ДНК в спермальных и блокирует дыхание в соматических клетках.

Литература

Авцын А.П. Микроэлементозы человека // Клиническая медицина. 1987. № 6. С. 36-44.

Авцын А.П., Дунчик В.Н., Жаворонков А.А. 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.

Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш МА, Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.

Білецька Е.М. Проблеми біомоніторингу важких металів у гігієнічних дослідженнях // Медичні перспективи. 1997а. Т. 2, № 3. С. 5-9.

Білецька Е.М. Вміст біотичних та абіотичних металів у харчових продуктах промислового регіону // Медичні перспективи. 1997б. Т. 2, № 3. С. 107-111.

Білецька Е.М. Гігієнічна оцінка сумарного добового надходження важких металів до організму в умовах промислових міст // Довкілля та здоров'я. 1999. № 2 С. 2-6.

Білецька Е.М., Стусь В.П., Кальченко Н.А. Вміст важких металів у біосубстратах жінок та новонароджених інтенсивної промислової зони // Урологія. 1997. № 2. С. 84-89.

Бабарыкин Д.А., Шульман О.М., Берзинь Н.И., Черневский ХК. Содержание цинка в гшзме больных хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки // Тер. Архив. 1985. № 6. С. 101-103.

Бабенко Г.А. Микроэлементы в экспериментальной и клинической медицине. Киев: Здоров'я, 1965. 183 с.

Бала Ю.М., Лифшиц В.М. Микроэлементы в гематологии и кардиологии. Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1965. 175 с.

Берестенко С.В. Аналіз розповсюженості хвороб сечостатевої системи у дорослих та підлітків в умовах урановидобувного та переробного регіону // Медичні перспективи. 1997а. Т. 2, № 3. С. 115-118.

Берестенко С.В. Зміни вмісту важких металів у крові та сечі працівників шахти «Нова» під впливом лікувально-профілактичного препарату «медове желе з вітапектином» // Медичні перспективи. 1997б. Т. 2, № 4. С. 80-83.

Гребенников Е.П., Кононихина В.Г., Ревенько А.М. Динамика содержания меди и цинка в компонентах крови при различных состояниях организма // Врачебное дело. 1985. № 6. С. 69-72.

Даренков А.Ф., Чудновская МВ., Голод Е.А. Изменение метаболизма цинка, меди и нуклеиновых кислот у реципиентов после аллотрансплантации почки // Урология и нефрология. 1985. № 5. С. 48-52.

Дельва Ю.В., Нейко Е.М. Микроэлементозы как этиология заболеваний почек // Урология и нефрология. 1990. № 1. С. 72-75.

Длин В.В., Османов И.М., Юрьева Э.А. Терапия нефропатий, развивающихся у детей под влиянием неблагоприятных антропогенных воздействий (соли тяжелых металлов) // 1 конгресс педиатров-нефрологов России. СПб., 1996. С. 47-51.

Дмитряков В.А. Диспластические формы врожденных пороков почек у детей // Международный медицинский журнал. 1998. Т. 4, № 2. С. 91-94.

Зозуляк В.І. Гіпомікроелементоз при деструктивно-му туберкульозі легень. Івано-Франківськ, 1995. 224 с.

Карамян Р.К. Роль йодной недостаточности внешней среды в эндемии мочекаменной болезни. Автореф. дисс. канд. мед. Киев, 1981. 21 с.

Карлинский В.М. Цинкдефицитные состояния. Автореф. дисс. докт. мед. М, 1979. 24 с.

Карлинский В.М., Поспелова Н.П. Показатели обмена цинка и кадмия при гломерулонефрите и гипертонической болезни // Урология и нефрология. 1981. № 6. С. 28-32.

Коломийцева МГ., Габович Р.Д. Микроэлементы в медицине. М: Медицина., 1970. 288 с.

Липшульц Л., Клайнман И. (ред.) Урология для врачей общей практики. СПб.: Питер Паблишинг, 1987. 256 с.

Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Биохимические анализы в клинике: М.:МИД, 1998. 303 с.

Люлко А.В., Бучуменски В.Б., Богомолни Н.Г. Тактика на хирургичного лечение на острије заболевания на органите на скротума // Andrologia. 1994, 1:14-19.

Людья А.В. (ред.) Пиелонефрит. Киев: Здоров'я, 1989. 272 с.

Людья А.В., Агафонов Н.В., Волкова Я.И. Мочекаменная болезнь в Днепропетровской области и некоторые ее особенности. Днепропетровск, 1984. 162 с.

Людья А.В., Кадири Т.Р. Мочекаменная болезнь. Душанбе: Мариоф, 1992. 186 с.

Людья О.В., Мокрий Т.Б., Постолов Ю.М. Коротко про етіологію сечокам'яної хвороби // Медичні перспективи. 1997. Т. 2, № 4. С. 3-10.

Людья О.В., Паранько М.М., Білецька Е.М. Особливості трансплацентарної міграції важких металів у системі <<материни>> // Медичні перспективи. 1999. Т. 4, № 2. С. 4-7.

Людья О.В., Стусь В.П., Берестенко С.В. Вплив шкідливих факторів гірничовидобувної промисловості на статеву систему експериментальних тварин // Медичні перспективи. 1997. Т. 2, № 1. С. 14-20.

Людья О.В., Стусь В.П., Берестенко С.В., Моїсеєнко М.М. Вплив комплексу шкідливих факторів гірничого виробництва на експериментальних тварин // Урологія. 1997. Т. 1, № 3. С. 60-64.

Мальцев С.В., Макарова Т.П., Валиев В.С., Сафина А.И. Очаговость экологической патологии человека // 1 конгресс педиатров-нефрологов России. СПб., 1996. С. 52-53.

Моїсеєнко М.М., Берестенко С.В. Вплив важких металів на структуру нирок експериментальних тварин // Урологія. 1997. Т. 1, № 2. С. 89-93.

Настаушева Т.Л., Пенкин В.Я., Гурович О.В. Влияние концентрации тяжелых металлов в почве на мочевую систему детей // 1 конгресс педиатров-нефрологов России. СПб., 1996. С. 54-55.

Павлов С.Б. Нарушения обмена меди и цинка у больных хроническим пиелонефритом при развитии нефросклероза и почечной недостаточности // Урология и нефрология. 1998. № 1. С. 7-9.

Пивоваров И.И., Кульбиос Г.Х., Пушкарь А.М. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний простаты. Винница: Тезис, 1999. 188 с.

Поспелова Н.П., Карлинский В.М. Об обмене цинка при диффузном гломерулонефрите // Здравоохранение Казахстана. 1975. № 2. С. 7-40.

Постолов Ю.М. Роль мікроелементів в утворенні каменів нирок // Урологія. 1998. Т. 2, № 4. С. 11-13.

Савченко Н.Е., Строчкий А.В., Жлоба И.И. Нехирургические методы лечения доброкачественной гиперплазии простаты: Пособие для практических врачей. Минск, 1998. 63 с.

Сергеева К.М. Распространенность и факторы риска болезней почек у детей // Нефрология. 1998. Т. 2, № 1. С. 25-29.

Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы. Киев: Здоров'я, 1989. 152 с.

Смурова В.П., Кульгина Н.В., Яременко Н.Н. Влияние экологических условий на развитие заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей в так называемом спаль-

ном микрорайоне // 1 конгресс педиатров-нефрологов России. СПб., 1996. С. 62-63.

Стусь В.П., Берестенко С.В. Микроэлементный состав эякулята больных хроническим простатитом, проживающих в г. Желтые Воды // Труды науч.-практ. конф., посвященной X годовщине аварии на Чернобыльской АЭС. Днепропетровск, 1996. С. 71-72.

Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды (эколого-гигиенические аспекты) // Довкілля та здоров'я. 1997. № 2. С. 48-51.

Трахтенберг И.М., Колесников С.В., Луковенко В.П. Тяжелые металлы во внешней среде: современные гигиенические и токсикологические аспекты. Минск: Наука і техника, 1994. 285 с.

Трахтенберг И.М., Остроужова В.А., Козлов К.П., Поморцева Т.П. Сучасні аспекти вивчення біогеохімічних провінцій з позицій медичної екології // Медичні перспективи. 1998. Т. 3, № 2. С. 5-12.

Человек. Медико-биологические данные (Публикация № 23 Международной комиссии по радиологической защите). Пер. с англ. М.: Медицина, 1977. 496 с.

Andrews J.C., Nolan J.P., Hammerstedt R.H., Bavister B.D. Characterization of N-(6-methoxy-8-quinolyl)-p-toluenesulfonamide for the detection of zinc in living sperm cells // Cytometry. 1995, 21(2):153-159.

Arnaud J., Preosi P., Mashako L. Serum trace elements in Zairian mothers and their newborns // European J Clin Nutr. 1994, 48(5):341-348.

Arreola F., Paniagua R., Perez A. Effect of zinc treatment on serum thyroid hormones in uremic patients under peritoneal dialysis // Hormone & Metabolic Research. 1993, 25(10):539-542.

Benoif S., Hurley I.R., Barcia M. A potential role for cadmium in the etiology of varicocele-associated infertility // Fertility & Sterility. 1997, 67(2):336-347.

Brys M., Nowrocka A.D., Miekos E. Zinc and cadmium analysis in human prostate neoplasms // Biol Trace Elem Res. 1997, 59(1-3):145-152.

Carpino A., Siciliano L., Petrone M.F. Low seminal zinc bound to high molecular weight proteins in asthenozoospermic patients: evidence of increased sperm zinc content in oligo asthenozoospermic patients // Human Reproduction. 1998, 13(1):111-114.

Casey C.E., Walravens P.A. Variations in zinc absorption // Fed Proc. 1980, 39(3/1):651-655.

Chandler J.A., Sinowatz F., Timms B.G. The subcellular distribution of zinc in dog prostate studied by x-ray microanalysis // Cell at Tissue Research. 1977, 185(1):89-103.

Chvapil M. New aspects in the biological role of zinc: A stabilizer of macromolecules and biological membranes // Life Sci. 1973, 13: 1041-1049.

Coogan T.P., Shiraishi N., Waalkes M.P. Minimal basal activity and lack of metal-induced activation of the metallothionein gene correlates with lobe-specific sensitivity to the carcinogenic effects of cadmium in the rat prostate // Toxicology & Applied Pharmacology. 1995, 132(1):164-173.

Costello 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(4):285-296.

Costello L.C., Liu Y., Franklin R.B., Kennedy M.C. Zinc inhibition of mitochondrial aconitase and its importance in citrate metabolism of prostate epithelial cells // J Biol Chem. 1997, 272(46):28875-28881.

Dutkiewicz S. Zinc and magnesium serum levels in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) before and after prazosin therapy // Materia Medica Polona. 1995, 27(1):15-17.

Eliasson R., Lindholmer C. Zinc in human seminal plasma // Andrologie. 1971, 3:147.

Evlıyaoglu Y., Kumbur H. Seminal plasma zinc analysis and bacteriological cultures in chronic staphylococcal prostatitis // Int Urol Nephrol. 1995, 27(3):341-345.

Ghatak S., Oliveria P., Kaplan P., Ho S.M. Expression and regulation of metallothionein mRNA levels in the prostates of noble rats: lack of expression the ventral prostate and regulation by sex hormones in the dorsolateral prostate // Prostate. 1996, 29(2):91-100.

Green D.R. Relationship between clinical stage and histological zone of origin in early prostate cancer: morphometric analysis // Br J Urol. 1991, 68:499-509.

Guolo M.G., Stella A.M., Melito V. Altered 5-aminolevulinic acid metabolism leading to pseudoporphyria in hemodialysed patients // Int J Biochem Cell Biol. 1996, 28(3):311-317.

Hashim Z., Woodhouse L., King J.C. Interindividual variation in circulating zinc concentrations among healthy adult men and women // International Journal of Food Sciences & Nutrition. 1996, 47(5):383-390.

Hiradsuka H., Katsuta O., Toyota N. Chronic cadmium exposure-induced renal anemia in ovariectomized rats // Toxicol Appl Pharmacol. 1996, 137(2):228-236.

Hosokawa S., Yoshida O. Effects of erythropoietin on trace elements in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis // Nephron. 1993, 65(3):414-417.

Keck C., Bramkamp G., Behre H.M. Lack of correlation between cadmium in seminal plasma and fertility status of nonexposed individuals and two cadmium-exposed patients // Reproductive Toxicology. 1995, 9(1):35-40.

Lefler P.E., Jin T., Nordberg G.F. Nephrotoxic impact of multiple short-interval cadmium-metallothionein injections in the rat // Toxicology. 1996, 112(2):151-156.

Lin T.H., Chen J.G., Liaw J.M., Juang J.G. Trace elements and lipid peroxidation in uremic patients on hemodialysis // Biol Trace Elem Res. 1996, 51(3):277-283.

Lin T.H., Cheng S.Y. Determination of zinc fractions in human blood and seminal plasma by ultrafiltration and atomic absorption spectrophotometry // Biol Trace Elem Res. 1996, 51(3):267-276.

Liu Y., Franklin R.B., Costello L.C. Prolactin and testosterone regulation of mitochondrial zinc in prostate epithelial cells // Prostate. 1997, 30(1):26-32.

Madaric A., Ginter E., Kadrabova J. Serum copper, zinc and copper/zinc ratio in males: influence of aging // Physiol Res. 1994, 43(2):107-111.

- Melichar B., Aichberger C., Artner-Dworzak E.** Immune activation and enhanced urinary zinc concentrations in allograft recipients // *Presse Medicale*. 1994, 23(15):702-706.
- Melichar B., Malir F., Jandik P.** Increased urinary zinc excretion in cancer patients is linked to immune activation and renal tubular cell dysfunction // *Biometals*. 1995, 8(3):205-208.
- Merker H.J., Gunther T.** Testis damage induced by zinc deficiency in rats // *J Trace Elem Med Biol*. 1997, 11(1):19-22.
- Nakashima K., Kobayashi E., Nagawa K.** Concentration of cadmium in rice and urinary indicators of renal dysfunction // *Occup Environ Med*. 1997, 54(10):750-755.
- Olderoid N.B., Thomassen V., Purvis K.** Seminal plasma lead, cadmium and zinc in relation to tobacco consumption // *Int J Androl*. 1994, 17(1):24-28.
- Paniagua R., Claire R., Amato D.** Effects of oral administration of zinc and diiodohydroxyquinolein on plasma zinc levels of uremic patients // *Nephron*. 1995, 69(2):147-150.
- Poo J.L., Rosas-Romero R., Rodriguez F.** Serum zinc concentrations in two cohorts of 153 healthy subjects and 100 cirrhotic patients from Mexico City // *Dig Dis*. 1995, 13(2):136-142.
- Posaci C., Erten O., Uren A., Acar B.** Plasma copper, zinc and magnesium levels in patients with premenstrual tension syndrome // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994, 73(6):452-455.
- Prasad A.S.** Clinical, biochemical and pharmacological role of zinc // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1979, 19:241-269.
- Prasad A.S.** Zinc deficiency in women, infants and children // *J Am Coll Nutr*. 1996, 15(2):113-120.
- Prasad A.S., Beck F W., Grabowski S.M.** Zinc deficiency: changes in cytokine production and T-cell subpopulations in patients with head and neck cancer and in noncancer subjects // *Proc Assoc Am Physicians*. 1997, 109(1):68-77.
- Prasad A.S., Mantzoros C.S., Beck F W.** Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults // *Nutrition*. 1996, 12(5):344-348.
- Randnekar G.V., Gaur M.S. Serum and urinary zinc levels in urolithiasis // *Br J Urol*. 1993, 71(5):527-529.
- Robak-Cholubek D., Jakiel G., Bakalczyk S., Bokinić M.** Zinc levels in seminal plasma and sperm density // *Ginecologia Polska*. 1998, 69(6):490-493.
- Rodriguez E., Diaz C.** Iron, copper and zinc levels in urine: relationship to various individual factors // *J Trace Elem Med Biol*. 1995, 9(4):200-209.
- Rukgauer M., Jöcín J., Kruse-Jarres J.D.** Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults // *J Trace Elem Med Biol*. 11(2):92-98.
- Shu K.H., Lu I.S., Chen C.H.** Lymphocyte proliferation in uremic patients: correlation with zinc status // *J Formos Med Assoc*. 1993, 92(11):1017-1020.
- Songchitsomboon S., Komindr S.** Serum zinc and copper in health adults living in Bangkok and surrounding districts // *J Med Assoc Thai*. 1996, 79(9):550-557.
- Sorensen M.B., Stoltenberg M., Henriksen K.** Histochemical tracing of zinc ions in the rat testis // *Mol Hum Reprod*. 1998, 4(5):423-428.
- Sorensen M.B., Stoltenberg M., Juhl S.** Ultrastructural localization of zinc ions in the rat prostate: an autometallographic study // *Prostate*. 1997, 31(2):125-130.
- Stoltenberg M., Sorensen M.B., Danscher G.** Autometallographic demonstration of zinc ions in rat sperm cells. // *Mol Hum Reprod*. 1997a, 3(9):763-767.
- Stoltenberg M., Sorensen M.B., Danscher G.** Histochemical demonstration of zinc ions in ejaculated human semen // *Int J Androl*. 1997b, 20(4):229-236.
- Suzuki T., Nakajima K., Yamamoto A., Yamanaka H.** Metallothionein binding zinc inhibits nuclear chromatin decondensation of human spermatozoa // *Andrologia*. 1995, 27(3):161-164.
- Tohyama C., Suzuki J.S., Hamma S.** Testosterone-dependent induction of metallothionein in genital organs of male rats // *Biochem J*. 1996, 317(1):97-102.
- Underwood E G.** Trace elements in human and animal nutrition. 4rd ed. Acad. Press, New York, 1977, 402 p.
- Wood R.J., Zheng J.J.** High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans // *Am J Clin Nutr*. 1997, 65(6):1803-1809.
- Xu B., Chia S.E., Ong C.N.** Concentrations of cadmium, lead, selenium, and zinc in human blood and seminal plasma // *Biol Trace Elem Res*. 1994, 40(1):49-57.
- Xu B., Chia S.E., Tsakok M., Ong C.N.** Trace elements in blood and seminal plasma and their relationship to sperm quality // *Reprod Toxicol*. 1993, 7(6):613-618.
- Xu C., Johnson J.E., Sinh P.K.** In vivo studies of cadmium apoptosis in testicular tissue of the rat: its modulation by a chelating agent // *Toxicology*. 1996, 107(1):1-8.
- Yamashita A., Hayashi N., Sugimura Y.** Influence of diethylstilbestrol, Leuprorelin (a luteinizing hormone-releasing hormone analog), Finasteride (a 5 alpha-reductase inhibitor), and castration on the lobar subdivisions of the rat prostate // *Prostate*. 1996, 29(1):1-14.
- Zaichick V.V., Sviridova T.V., Zaichick S.V.** Zinc concentration in human prostatic fluid: normal, chronic prostatitis, adenoma and cancer // *Int Urol Nephrol*. 1996, 28(5):687-694.