

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДИЗГОМЕОСТАЗА ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.М. Шафран^{1*}, *Е.Г. Пыхтеева*¹, *Д.В. Большой*¹,
*А.Я. Квасневский*², *Г.А. Самунжи*³

¹ Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса, Украина

² Военно-медицинский клинический центр Южного региона, г. Одесса, Украина

³ Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

РЕЗЮМЕ. Проведено комплексное обследование 212 больных и 37 здоровых лиц мужского пола, с целью изучения роли тяжелых металлов в патогенезе доброкачественной гипертрофии и рака предстательной железы, широко распространенных среди старших возрастных групп мужского населения и характеризующихся высокой смертностью.

Выявлены закономерные изменения микроэлементного обеспечения организма, показана роль в механизмах развития, определены информативные биомаркеры для диагностики и прогнозных оценок, способы коррекции дизгомеостаза металлов и профилактики опасных осложнений. Наряду с практической значимостью в урологической клинике, работа представляет научный интерес для медицинской металломиики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тяжелые металлы, рак предстательной железы, биомаркеры,

ВВЕДЕНИЕ

К числу ведущих проблем современной онкоурологии относят верификацию онкогенов, предикторов и факторов риска, исследование патогенетических механизмов, лежащих в основе онкогенеза мочеполовой системы, поиск новых информативных биомаркеров для ранней диагностики, повышения надежности прогноза, индикации признаков опасных осложнений и управления лечебными мероприятиями (Матвеев, 2011; Чиссов и др., 2012; Пасечников, 2013). Актуальность этих проблем аргументируется результатами многочисленных эпидемиологических исследований и клинической практикой, согласно которым такие распространенные заболевания взрослого и пожилого мужского населения планеты, как доброкачественная гиперплазия и рак предстательной железы (ДГПЖ и РПЖ соответственно) представляют не только серьезную медицинскую, но и большую социальную проблему (Неймарк и др., 2010). По данным литературы (Shen, Abate-Shen, 1967), клинические проявления ДГПЖ имеют место у 34% мужчин в

возрасте 40–50 лет, у 67% мужчин в возрасте 51–60 лет, у 77% мужчин в возрасте 61–70 лет и у 83% мужчин старше 70 лет.

Рак предстательной железы встречается у каждого шестого мужчины старше 50 лет, занимает в структуре онкологических заболеваний 2–3-е место после рака лёгких и является причиной почти 10% смертей от рака у мужчин (De Nunzio et al., 2011). Накопленный десятилетиями большой клинический и секционный материал свидетельствует о широкой вариабельности форм РПЖ – от бессимптомных до метастазирующих. И хотя число последних невелико (порядка 8–10%), риск этого осложнения высок в связи с выраженной тенденцией к быстрому распространению раковых клеток из метастазирующей опухоли и негативным прогнозом смертельного исхода, поскольку метастазирующий рак простаты пока практически неизлечим (Dong et al., 1996).

В связи с трудностями диагностики инициальных стадий заболевания, дифференциации с ДГПЖ и прогноза характера дальнейшего развития РПЖ исследователи (патофизиологи, токсико-

* Адрес для переписки:

Шафран Леонид Моисеевич

E-mail: lmsafafran182@gmail.com

кологи, клиницисты и экспериментаторы) продолжают поиск новых подходов и информативных биомаркеров для преодоления этой проблемы с целью повышения эффективности диагностики, лечения.

В этом плане большой интерес представляют показатели изменения гомеостаза эссенциальных и токсичных металлов, которые по имеющимся в литературе данным (Кудрин, Скальный, 2001; Голубкина, Соколов, 2001; Kim et al., 2015) могут быть вовлечены в онкогенез. Они играют важную роль в патогенезе данных видов патологии непосредственно, а также вторично в связи со стрессорными условиями жизнедеятельности, возрастными изменениями микроэлементного гомеостаза, нерациональным питанием, бактериальными и вирусными инфекциями и воспалительными процессами в мочеполовой системе, которые сами по себе также являются факторами риска ДГПЖ и РПЖ (Porcaro et al., 2016; Jacobs et al., 2016), ухудшают прогноз и лежат в основе таких серьезных осложнений, как острое и хроническое поражение почек (ОПП и ХПП, соответственно), симптомы нижних мочевых путей (СНМП), активация и метастазирование РПЖ (Возіанов и др., 2003; Levey et al., 2011; Siew, Davenport, 2015), Несмотря на широко и активно проводимые в этом направлении исследования, многие аспекты проблемы остаются не раскрытыми.

Цель исследования – изучение содержания ряда ключевых эссенциальных и токсичных металлов в биосредах и биоптатах простаты у больных ДГПЖ и РПЖ, сопоставление с другими информативными маркерами указанных видов патологии для поиска новых направлений последующей разработки патогенетически обоснованных схем диагностики, прогноза развития, лечения и профилактики осложнений у больных этими опасными для здоровья и жизни пациента заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 212 больных, находящихся на стационарном лечении в клинике урологии и нефрологии Военно-медицинского клинического центра Южного региона МО Украины и Одесской областной клинической больницы, с наиболее типичными для нефроурологической практики диагнозами: ДГПЖ и РПЖ на разных стадиях и этапах лечения. Контрольная группа (37 человек) – лица, у которых патология мочеполовой системы отсутствовала, средний возраст 38,5 (32–55) лет. Опытная группа – больные ДГПЖ и РПЖ, средний возраст 56,7 (49–88) лет. Некурящие пациенты составляли 82,8%, а куря-

щие – 17,2%. При выполнении работы и отборе образцов руководствовались принципами биоэтики, все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Состояние больных оценивали по данным анамнеза, комплексного клинического, инструментального и лабораторного исследований. Определение общего простатоспецифического антигена (ПСА) иммунологическим методом с использованием моноспецифических тест-систем и данные ультразвукового исследования (УЗИ) использовали для дифференциальной диагностики РПЖ. Неопределенность не превышала 27,0 и 35,0% соответственно, что согласуется с данными литературы (Соловьев, Фролова, 2005; Freedland et al., 2016). О степени риска осложнений (острое повреждение почек – ОПП) судили по традиционным показателям: абсолютное повышение уровня сывороточного креатинина (СК) $\geq 0,3$ мг/дл, уровня СК $\geq 50\%$ (1,5-кратное от исходного), снижение объема мочи (документированная олигурия $< 0,5$ мл/кг·ч более 6 ч), СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² (Миронов, 2009; Pickering et al., 2014),

Центральное место в методическом арсенале работы занимали систематизированные исследования эссенциальных (Ca, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Se, Zn) и токсичных (Cd, Hg, Ni, Pb, Sn) металлов в биосубстратах (сыворотка крови, моча) у больных и лиц контрольной группы. Количественный анализ Cd, Pb, Se проводили атомно-эмиссионным методом на АЭС-спектрометре ЭМАС-200 ССД, содержание Ca, Mg, Zn, Cu, Fe – методом пламенной абсорбции на ААС «Сатурн-3», Hg – методом холодного пара на анализаторе «Юлия-2М». Для исследования биоптатов (у части обследованных) образцы диффузно гиперплазированной ткани получены при чреспузырной простатэктомии, карциномы простаты – на материале радикальной простатэктомии, здоровой предстательной железы (ПЖ) – из патологоанатомического материала.

Определение непосредственно взаимосвязанных с гомеостазом металлов белков (металло-тионеина – МТ (Шафран и др., 2003), липокалина-2 – NGAL (Liebetrau et al., 2013), ферритина (Knovich et al., 2009) в крови и моче обследованных) проводили аналитическим, биохимическим и иммуноферментными методами на АЭС-спектрометре ЭМАС-200, спектрофотометре APOL PD-303UV и иммуноферментном анализаторе RT – 2100C «Rayto» соответственно.

Статистическую оценку различий средних значений в полученных выборках проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, непараметрических критериев Пирсона, χ^2 , Уилкоксона.

Различия между средними значениями показателей считали значимыми при $p < 0,05$. Использовали также метод корреляционного анализа (Антомонов, 2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие патологических процессов в ПЖ сопровождается ретенцией ионов металлов в клетках железистого эпителия. Активация метаболизма, оксидативный стресс проявляются в изменении содержания эссенциальных металлов в крови и моче, которое отражает их мобилизацию из депо, носит адаптивный характер и направлено на покрытие первичного функционального дефицита в клетках и тканях реактогенных зон. У больных с ДГПЖ отмечается повышение уровней Cu, Fe и Zn в сыворотке крови в среднем на 15,0–45,0%, а в моче – снижение в 2–8 раз по отношению к контролю. При осложненных простатитом и инфекционно-воспалительным процессом в мочевых путях выведение этих металлов с мочой усиливается, тогда как у пациентов с РПЖ имеет место снижение их содержания в сыворотке крови и моче. Направленность и степень изменений содержания в биосубстратах Zn и в меньшей степени Cu при ДГПЖ коррелируют с индуктивным синтезом металлотионеина (МТ) (Пыхтеева, 2015). Для энергообеспечения внутриклеточного метаболизма, выполнения Zn защитных функций на всех этапах синтеза белка важно не только связывание его МТ, но и взаимодействие с другими эссенциальными металлами, в первую очередь с Fe Cu (Bataineh et al., 2002), с которыми на смену конкурентным отношениям в физиологических условиях приходит синергизм. При этом активация клеточных систем в условиях канцерогенеза способствует развитию опухоли.

Для негемового железа прослежена взаимосвязь с биосинтезом ферритина и NGAL. Причем уровень ферритина растет преимущественно у больных с начальными формами, как ДГПЖ, так и РПЖ. В патогенезе последнего дефицит биодоступного Fe прогрессивно нарастает, сопровождаясь признаками анемизации организма. При этом уровень ферритина уже не отражает обеспеченность организма железом, поскольку нарушается биосинтез трансферина и гепсидина (Wish, 2006). Включаются компенсаторные механизмы с участием комплекса липокалина-2 с матричной металлопротеиназой-9, который выступает не только в качестве сидерофора, но и препятствует переходу железа в зависимую от этого металла комменсальную эндомикрофлору (Rani et al., 2016). Уровень NGAL повышается при РПЖ не только в крови, но и в моче. Число

больных с латентными формами РПЖ и высоким уровнем липокалина-2 (выше 100 нг/мл) обследованных составляет 20%. Еще у 55% обследованных больных в данной группе уровень NGAL в моче составляет 50–100 нг/мл при величинах 0–20 нг/мл в контроле. Последующий прогрессивный рост данного показателя свидетельствует о присоединении инфекции и является биомаркером дисбиоза и ухудшения прогноза течения заболевания. Именно на этой фазе вторичный дефицит биодоступного негемового железа ведет к участию NGAL в компенсаторном использовании гемового железа с одновременным усилением признаков анемии у больных РПЖ (Wish, 2006).

Следующим этапом работы было изучение биоптатов и тканей ПЖ у здоровых и больных с патологией ПЖ (табл. 1). Исследования показали, что в тканях простаты в максимальных концентрациях обнаруживается Zn (порядка 80,0 мг/кг влажной ткани). В крови, например, содержание Zn находится в пределах 1,1–9,7 мг/л, и в среднем составляет 3,0–4,0 мг/л, т.е. ткань простаты концентрирует Zn примерно в 20–25 раз. Можно предположить, что максимальное концентрирование наблюдается в секретирующих клетках железистого эпителия, в которых степень концентрирования еще выше.

Примерно такая же степень концентрирования наблюдается и для Cd. Причиной высокого содержания Cd может быть развитая система белков, отвечающих за транспорт Zn в клетки простаты, в первую очередь, МТ. В силу схожести электронного строения, размеров, степени сольватации, координационного числа, заряда и других физико-химических характеристик ионов Cd^{2+} и Zn^{2+} , вышеназванные белки реализуют перенос через мембрану кроме Zn также и Cd за счет описанного ранее явления «ионной мимикрии» (Bridges, Zalups, 2005).

Таблица 1. Среднее содержание элементов в ткани простаты, мкг/г

Элемент	ДГПЖ	Здоровая ткань
Zn	122,343 ± 24,1	81,06 ± 21,0
Cu	1,187 ± 0,31	0,899 ± 0,28
Ca	204,7 ± 25,1	278,5 ± 43,1
Mg	125,2 ± 10,1	120,03 ± 12,7
Cd	0,046 ± 0,006	0,028 ± 0,004
Pb	0,003 ± 0,001	0,003 ± 0,001
Se	0,003 ± 0,001	0,003 ± 0,001
Fe	18,3 ± 0,91	18,3 ± 0,91
Hg	< 0,0002	< 0,0002

Развитие гиперпластических процессов на начальном этапе не приводит к критическим изменениям гомеостаза эссенциальных элементов. Патолофизиологически значимые события касаются не столько индивидуальных сдвигов, сколько общей картины взаимодействия и взаимосвязи наиболее биологически значимых представителей. Так как основные метаболические и физиологические функции в клетках и тканях выполняются при участии вторичных мессенджеров, в первую очередь Ca и Mg, представляло интерес изучить их взаимодействие с микроэлементами в патогенезе развития заболеваний ПЖ. В известной мере отражением таких коррелятивных взаимосвязей может служить их системное сопоставление в ходе развития патологического процесса. Они представлены по результатам первого этапа

работ в указанном направлении в табл. 2 и 3. Так, из данных табл. 2 видно, что наибольшее число взаимосвязей исследованных металлов в тканях предстательной железы обнаружено у Mg, Ca и Se. Это отражает их участие в регуляторных процессах, стабилизации генома, модуляции иммунологических программ, супрессии онкологических процессов (Bridges, Zalups, 2005).

Патологические процессы в предстательной железе существенно изменяют общую картину микроэлементного гомеостаза. Причем, при ДГПЖ основные регуляторные и управляющие позиции у ведущих участников процесса сохраняются практически в полном объеме с переходом ряда функций к не менее важному сигнальному, регуляторному, многофункциональному компоненту – иону цинка.

Таблица 2. Корреляционные связи между содержанием элементов в тканях здоровой предстательной железы

Элемент	Cu	Pb	Cd	Fe	Zn	Se	Ca	Mg
Cu		0,008	0,320	0,184	-0,135	0,609*	-0,283	-0,161
Pb			0,349	0,054	-0,324	-0,001	-0,322	-0,146
Cd				0,170	-0,480*	0,435*	-0,304	-0,747*
Fe					-0,042	0,112	-0,507*	0,088
Zn						-0,030	0,712*	0,696*
Se							0,043	0,016
Ca								0,514*
Mg								-

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 3. Корреляционные связи между содержанием элементов в тканях при ДГПЖ и РПЖ

Элемент	Cu	Pb	Cd	Fe	Zn	Se	Ca	Mg
Cu		-0,053	0,297	0,286	0,173	-0,311	0,014	0,053
Pb	0,093		-0,091	0,065	-0,348	-0,207	0,679*	-0,584*
Cd	0,218	0,096		0,631*	0,282	-0,226	0,171	0,296
Fe	0,584*	0,002	0,282		0,289	-0,672	0,374	0,231
Zn	-0,318	0,427*	-0,457*	-0,441*		-0,434*	-0,007	0,915*
Se	0,254	0,354	0,154	0,320	-0,412*		-0,359	-0,263
Ca	-0,097	0,819*	-0,268	-0,170	0,743*	-0,087		-0,130
Mg	0,186	-0,190	0,144	0,328	0,133	-0,163	-0,172	-

Примечание: * – $p < 0,05$.

Более активным становится ион железа, который координирует свои функции с ионом меди и проявляет отрицательную корреляцию с Se. Следует подчеркнуть, что появление отрицательных корреляционных связей особенно выражено у Se, как при доброкачественном, так и злокачественном росте ткани предстательной железы. Этот аспект проблемы требует специального дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований в сопоставлении с накопленными в литературе за последние два десятилетия данными позволяют постулировать гипотезу об активном участии ионов металлов в патогенезе заболеваний ПЖ. Показатели динамики их гомеостаза и регуляторного обеспечения отражают закономерности развития ДГПЖ и РПЖ, которые обеспечивают одновременно последовательные стадии адаптивных морфофункциональных изменений репродуктивной системы у мужчин в возрастном аспекте, с одной стороны, и этапы формирования патологической системы дизгомеостаза, с другой.

Мультивариативность, многокомпонентность и сложность соотношений элементов системы в пространственно-временном континууме требуют совокупного учета ряда качественных и количественных показателей, используемых в клинической практике в качестве биомаркеров состояния исследуемых функций, индивидуально ориентированного выбора методов лечения, назначения, оценки эффективности лечебных средств и прогностических предположений. Все это делает изучение микроэлементного гомеостаза и коррекции его нарушений важным и информативным инструментом в клинике заболеваний ПЖ, в первую очередь, в геронтологической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. К., 2006. 558 с.

(Antomonov M.Yu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kiev, 2006 [in Russ]).

Возіанов О.Ф., Гоженко А.Ш., Федорук О.С. Возіанов О.Ф. Гостра ниркова недостатність. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. 370 с.

(Vozianov O.F., Gozhenko A.Sh., Fedoruk O.S. Vozianov O.F. [Acute renal failure]. Odessa, 2003 [in Ukr]).

Голубкина Н.А., Соколов Я.А. Роль селена в возникновении и развитии рака простаты. Микроэлементы в медицине. 2001. № 2(4). С. 17–22.

(Golubkina N.A., Sokolov Ya.A. [The role of selenium in the occurrence and development of prostate cancer]. Trace elements in medicine (Moscow). 2001. 2(4):17–22 [in Russ]).

Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-Пресс, 2011. 934 с.

(Matveev B.P., ed. [Clinical oncology]. Moscow: ABV-Press, 2011 [in Russ]).

Кудрин А.В., Скальный А.В. Микроэлементы в онкологии. Ч. 1. Микроэлементы в опухолях. Микроэлементы в медицине, 2001. № 2(1). С. 11–16.

(Kudrin A.V., Skalny A.V. [Trace elements in oncology. Part 1. Trace elements in tumors]. Trace elements in medicine (Moscow). 2001. 2(1):11–16 [in Russ]).

Миронов П. И. Острое поражение почек у пациентов отделений интенсивной терапии: проблемы, дефиниции, оценка тяжести и прогноза. Новости анестезии и реанимации, 2009. №. 2. С. 3–16.

(Mironov P.I. [Acute kidney damage in intensive care patients: problems, definitions, severity and prognosis]. Novosti anestezi i reanimacii, 2009. 2:3–16 [in Russ]).

Неймарк А.И., Симашкевич А.В., Алиев Р.Т. Лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, осложненной эректильной дисфункцией. Лечащий врач. 2010. №. 4. С. 89–91.

(Nejmark A.I., Simashkevich A.V., Aliev R.T. [Treatment of patients with benign prostatic hyperplasia, complicated by erectile dysfunction]. Lechashhij vrach, 2010. 4:89–91 [in Russ]).

Онкоурология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, Б.Я. Алексеева, И.Г. Русакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 688 с.

([Oncology. National guidelines]. Ed. by V.I. Chissov, B.Ya. Alekseev, I.G. Rusakov. Moscow, GEOTAR-Media, 2012 [in Russ]).

Пыхтеева О.Г. Металлотіонеїн у токсикології важких металів: дисертація... доктора біол. наук: спец. 14.03.06. К., 2015. 350 с.

(Pykhteeva O.G. [Metallothionein in toxicology of heavy metals]. Dr.Sci thesis. Kiev, 2015 [in Ukr]).

Соловьев В.А., Фролова И.Г. Оптимизация диагностики рака предстательной железы. Сибирский онкологический журнал, 2005. № 4(16). С. 50–52.

(Solov'ev V.A., Frolova I.G. [Optimization of prostate cancer diagnosis]. The Siberian Journal of Oncology, 2005. 4(16):50–52 [in Russ]).

Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000. 272 с.

(Spasov A.A. [Magnesium in medical practice]. Volgograd, 2000 [in Russ]).

Пасечников С.П., Возіанов С.О., Лісовий В.М. та ін. Урологія. За ред. С.П. Пасечнікова. Вінниця: Нова Книга, 2013. 432 с.

(Pasechnikov S.P., Vozianov S.O., Lisovij V.M. et al. [Urology]. Ed. by S.P. Pasechnikov. Vinnytsia: Novaya Kniga, 2013 [in Ukr]).

Шафран Л.М., Е.Г. Пыхтеева, Большой Д.В., Тимофеева С.В. Способ определения металлотіонеїна в биологических объектах. Патент на изобретение № 60439А. Зареги-

стрировано в Гос. реестре патентов Украины на полезные модели 15.10.2003.

(Shafran L.M., E.G. Pihteeva, Bol'shoj D.V., Timofeeva S.V. [Method for the determination of metallothionein in biological objects]. Patent № 60439A [in Russ]).

Bataineh Z.M., Bani Hani I.H., Al-Alami J.R. Zinc in normal and pathological human prostate gland. *Saudi Med. J.* 2002, 23(2):218–220.

Bridges C.C., Zalups R.K. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005, 204(3):274–308.

De Nunzio C., Kramer G., Marberger M., et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur. Urol.* 2011, 60(1):106–117.

Dong J.T., Rinker-Schaeffer C.W., Ichikawa T., Barrett J.C., Isaacs J.T. Prostate cancer – biology of metastasis and its clinical implications. *World J. Urol.* 1996, 14(3):182–189.

Freedland S.J., Howard L.E., Hanyok B.T., et al. Validation of a bone scan positivity risk table in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2016, 118(4):570–577.

Jacobs B.L., Lopa S.H., Yabes J.G., et al. Association of functional status and treatment choice among older men with prostate cancer in the Medicare Advantage population. *Cancer.* 2016, 122(20):3199–3206.

Kim H.S., Kim Y.J., Seo Y.R. An Overview of Carcinogenic Heavy Metal: Molecular Toxicity Mechanism and Prevention. *J. Cancer Prev.* 2015, 20(4):232–240.

Knovich M.A., Storey J.A., Coffman L.G., Torti S.V. Ferritin for the Clinician. *Blood Rev.* 2009, 23(3):95–104.

Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., et al. Chronic Kidney Disease – definition, classification and prognosis: a KDIGO Controversies Conference reaches a consensus. *Kidney Int.* 2011, 80(1):17–28.

Liebetrau C., Dorr O., Baumgarten H., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2013, 73(3):392–399.

Pickering J.W., Endre Z.H. The definition and detection of acute kidney injury. *J. Renal Inj. Prev.* 2014, 3(1):21–25.

Porcaro A.B., Novella G., Mattevi D., et al. Chronic Inflammation in Prostate Biopsy Cores is an Independent Factor that Lowers the Risk of Prostate Cancer Detection and is Inversely Associated with the Number of Positive Cores in Patients Elected to a First Biopsy. *Curr. Urol.* 2016, 9(2):82–92.

Rani A., Ranjan R., McGee H.S., et al. Urinary microbiome of kidney transplant patients reveals dysbiosis with potential for antibiotic resistance. *Transl. Res.* 2016. Sep 9. pii: S1931-5244(16)30196-7. doi: 10.1016/j.trsl.2016.08.008. [Epub ahead of print].

Shen M.M., Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev.* 2010, 24(18):1967–2000.

Siew E.D., Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney Int.* 2015, 87(1):46–61.

Wish J.B. Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1:S4–S8.

Wish J.B. Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1:S4–S8.

TO THE QUESTION OF PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF HEAVY METALS DISGOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH PROSTATE ONCOGENIC DISEASES

**L.M. Shafran¹, E.G. Pykhteeva¹, D.V. Bolshoy¹,
A.J. Kwasniewsky², G.A. Samunzh³**

¹ Ukrainian Scientific and Research Institute of Transport Medicine, Kanatnaya str. 92, Odessa 65039, Ukraine

² Military Medical Clinical Center of the Southern region, Pirogovskaya str. 2/2, Odessa 65044, Ukraine

³ Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odessa 65026, Ukraine

ABSTRACT. A comprehensive survey of 212 patients and 37 healthy male people was conducted to study the role of heavy metals in the pathogenesis of benign prostatic hypertrophy (BPH), and prostate cancer (PCa). These diseases are common among older age groups of the male population and characterized by the high mortality level. The study has identified changes in trace-element composition and showed their role in the disease pathogenesis. We identified informative biomarkers for diagnostic and prognostic evaluation and managed methods of metals disgomeostasis correction. Also the article sheds light on possibilities for preventing complications. Along with the practical significance in the urological clinic, the made work is of scientific interest to the medical metallomics.

KEYWORDS: heavy metals, prostate cancer, biomarkers.