

УДК 616.65 - 006.6 - 036.1 - 091.811

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1319515>

**ВМІСТ МЕТАЛОТІОНЕЇНУ В ТКАНИНІ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ
ЗАЛОЗИ ПАЦІЄНТІВ СТАРШОЇ ВІКОВОЇ ГРУПИ З
ДОБРОЯКІСНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ТА КАРЦИНОМОЮ
ПРОСТАТИ**

*Пыхтеева О.Г., Самунжи Г.П. *, Большой Д.В., Костев Ф.І. **

**СОДЕРЖАНИЕ МЕТАЛЛОТИОНЕИНА В ТКАНИ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ
ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ
ГИПЕРПЛАЗИИ И КАРЦИНОМЕ ПРОСТАТЫ**

Пыхтеева Е.Г., Самунжи Г.П., Большой Д.В., Костев Ф.И.

**CONTENT OF METALLOTHIONEIN IN THE PROSTATE GLAND
TISSUE OF THE SENIOR AGE PATIENTS WITH BLEACHING
HYPERPLASIA AND PROSTATE CARCINOMA**

Rykhtieieva E.G., Samunzhi G.P., Bolshoy D.V., Kostev F.I.

Український НДІ медицини транспорту, Одеса

*Одеський національний медуніверситет, Одеська обласна клінічна лікарня
State Enterprise Ukrainian Research Institute For Medicine Of Transport, Odessa
Odessa National Medical University, Odessa Regional Clinical Hospital
pyhteevaeg@gmail.com, samunzhy@mail.ru*

123

Резюме (Summary)

Досліджений вміст низькомолекулярного метало транспортного білку металотіонеїну (МТ) в тканині передміхурової залози (ПЗ) пацієнтів старшої вікової групи з доброякісною гіперплазією та карциномою простати. Показано, що МТ міститься в тканині простати в значній кількості, яка залежить від типу патологічного процесу в ПЗ. Ймовірно, це пов'язано з високою спорідненістю тканини ПЗ до цинку та його важливої фізіологічної ролі в патогенетичних процесах при ДГПЗ та ЗНПЗ. При злоякісному пухлинному рості спостерігається зниження концентрації МТ, яке може мати велике патофізіологічне значення, адже відомо, що хоча основна роль МТ, безумовно, полягає в забезпеченні фізіологічних потреб клітин в цинку, він грає також виражену антиоксидантну та детоксикуючу роль. Можливо, підвищене виведення кадмію і ртуті з сечею при злоякісних новоутвореннях ПЗ викликано в тому числі виведенням з клітин ПЗ цих токсикантів у вигляді біонеорганічних комплексів з МТ. Зниження концентрації МТ і цинку в тканині ПЗ при злоякісному пухлинному рості може мати велике патофізіологічне значення, оскільки хоча основна роль МТ, безумовно, полягає в забезпеченні фізіологічних потреб клітин в цинку, він грає також виражену антиоксидантну та детоксикувальну функцію, порушення яких призводить до порушення нормальної

проліферації клітин.

Ключові слова: металотіонеїн, передміхурова залоза, цинк

Актуальность: В последние десятилетия растет интерес научного сообщества и врачей различных специальностей к биохимической роли металлотіонеїна (МТ) в патогенетических процессах. Особое значение этот показатель приобретает, когда процессы нормального функционирования ткани требуют использования большого количества цинка. Безусловно, именно к таким тканей принадлежит предстательная железа. Доказанная роль МТ в обеспечении биодоступности цинка делает актуальным определение его в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ) и злокачественных новообразованиях (аденокарцинома) (ЗНПЖ) для понимания роли цинка в процессах опухолевого роста.

Цель исследования. Изучить содержание МТ и цинка в ткани предстательной железы при ДГПЖ и ЗНПЖ в образцах ткани после оперативного лечения.

Дизайн, условия и участники исследования: На базе урологической клиники Одесской областной больницы с 2014 по 2018 годы у пациентов старшей возрастной группы (возраст старше 65 лет) с ДГПЖ (20 чел.) и ЗНПЖ (20 чел) после проведения хирургического лечения были отобраны пробы ткани предстательной железы (ПЖ) (по 1-3 г) для проведения элементного анализа и определения МТ. Пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Методы. Количественный элементный анализ ткани ПЖ на содержание цинка проводили атомно-эмиссионным методом с электродуговой атомизацией на АЭС-спектрометре Эмас-200ССД согласно МВИ № 35 / 16-2017 «Полиэлементный анализ биологических материалов, объектов окружающей среды и полимеров методом атомной эмиссии с электродуговой атомизацией». Определение концентрации МТ проводили заместительным методом.

Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований проведена методами вариационного, корреляционного анализа с использованием критерия Стьюдента (t) и Пирсона г., а также факторного анализа. Изменения считались достоверными при $p < 0,05$. Для расчетов использовали стандартный пакет программы Microsoft® Office Excel 2003.

Результаты и обсуждение. Наши результаты показывают, что существуют достоверные различия в содержании цинка в ткани ПЖ при ДГПЖ (среднее по группе $152,1 \pm 11,5$ мкг/г, диапазон значений от 39,5 мкг/г до 249,4 мкг/г) и ЗНПЖ (среднее по группе $55,6 \pm 13,8$ мкг/г, диапазон значений от 14,9 до 166,4 мкг/г), а также содержанием МТ в ткани предстательной железы в группе с ЗНПЖ и ДГПЖ. Среднее содержание МТ в ПЖ при ДГПЖ составлял $192,3 \pm 13,0$ мкг/г белка. Это на 27,4% больше, чем при ЗНПЖ. Существует выраженная корреляционная связь между концентрацией цинка в ткани ПЖ и общим содержанием МТ для всех исследованных групп образцов, особенно выраженная для ДГПЖ (коэффициент корреляции Пирсона 0,816, Спирмена – 0,740).

Заключение. Снижение концентрации МТ и цинка в ткани ПЖ при злокачественном опухолевом росте может иметь большое патофизиологическое значение, поскольку хотя основная роль МТ, безусловно, заключается в обеспечении физиологических потребностей клеток в цинке, он играет также выраженную антиоксидантную и детоксицирующую функции, нарушение которых приводит к

нарушению нормальной пролиферации клеток.

Ключевые слова: металлотионеин, предстательная железа, цинк

Actuality. In recent decades the interest of the scientific community and doctors of various specialities to the biochemical role of metallothionein (MT) in pathogenetic processes is growing. This indicator acquires particular significance when the processes of normal tissue functioning need the use of a large amount of zinc. The proven role of MT in providing zinc bioavailability makes important to determine it in prostate tissue in benign hyperplasia (BPH) and malignant neoplasms (adenocarcinoma) (MNPH) to understand the role of zinc in tumour growth processes.

The aim of the study is to investigate the content of MT and zinc in prostatic tissue in BPH and MNPH in tissue samples after surgical treatment.

Design, conditions and participants of the study. On the basis of the urological clinic of the Odessa Regional Hospital from 2014 to 2018, prostate tissues (1-3 g) were sampled from the older age group (age over 65) with BPH (20 people) and MNPH (20 patients) after surgical treatment for elemental analysis and MT determination. Patients gave informed consent to participate in the study. Quantitative elemental analysis of the prostate tissue for zinc content was carried out by the atomic-emission method at the AES-spectrometer EMAS-200CCD according to the Methods No. 35/16-2017 "Polyelement analysis of biological materials, objects of the environment and polymers by the atomic emission method with electric arc atomization". The determination of the MT concentration was carried out by the substitution method. Statistical processing of the experimental studies results was carried out by the methods of variational correlation analysis using the Student's (t) and Pearson's test, as well as factor analysis. The changes were considered reliable at $p < 0.05$. For calculations, the standard Microsoft® Office Excel 2003 software package was used.

Results and discussion. Our results show that there are significant differences in the content of zinc in the prostate tissue in BPH (mean in the group of 152.1 ± 11.5 mg/g, range from 39.5 mg/g to 249.4 mg/g) and MNPH (mean of the group 55.6 ± 13.8 mg/g, range of values from 14.9 to 166.4 mg/g), as well as the content of MT in the prostate tissue in the group with MNPH and BPH. The average content of MT in the prostate in BPH was 192.3 ± 13.0 mg/g protein. It is 27.4 % more than in the case of MNPH. There is a pronounced correlation between the concentration of zinc in the prostate tissue and the total MT content for all the groups of samples studied, especially for BPH (Pearson correlation coefficient 0.816, Spearman 0.740).

The conclusion. The decrease in the concentration of MT and zinc in the prostate tissue with malignant tumor growth can be of great pathophysiological importance, because although the main role of MT is undoubtedly to provide the physiological needs of cells in zinc, it also plays a pronounced antioxidant and detoxifying function, the disturbance of which leads to a disruption of normal cell proliferation.

Key words: metallothionein, prostate gland, zinc

Актуальність

За уточненими даними Національного канцер-реєстру України (НКР) у 2015 р. було зареєстровано 136 225 нових випадків захворювання на злоякісні новоутворення (ЗН); загальний

грубий показник захворюваності на ЗН складав 375,7 на 100 тис. населення, в тому числі 389,9 у чоловіків та 363,4 у жінок [1]. Злоякісні новоутворення передміхурової залози (ЗНПЗ) в даний час

є найпоширенішим захворюванням серед онкоурологічної патології. В загальносвітовій структурі онкологічної захворюваності чоловіків ЗНПЗ займає третє місце, а у чоловіків старших 50 років - друге місце серед причин смерті від онкологічних захворювань. У віковій групі 75+ років у чоловіків рак передміхурової залози, поряд з раком легенів, були найчастішою причиною смерті від ЗН (36,0%) в 2017 р. [1, 2, 3, 4].

Роль металів у канцерогенезі визначається складністю і багатофакторністю цього захворювання, носить комплексний характер і все ще недостатньо вивчена. Існуючий в організмі взаємний вплив і взаємопов'язаний обмін мікроелементів [5] робить очевидним необхідність проведення досліджень з визначення концентрацій, співвідношення і ролі токсичних і есенціальних металів у здорових чоловіків, а також пацієнтів з онкологічними та доброякісними змінами в простаті. Однак в нашій країні і на пострадянському просторі порушення обміну токсичних і есенціальних металів і зв'язок їх зі станом передміхурової залози практично не вивчався, та й в світі цьому питанню ще не приділялося значної уваги. Виняток, мабуть, становить тільки цинк - найважливіший мікроелемент для репродуктивного здоров'я чоловіка [6]. Ще в 1987 р радянські вчені-медики пропонували впровадження диспансеризації чоловічого населення з визначенням цинку в передміхуровій залозі для ранньої діагностики онкологічних захворювань рентгенофлуоресцентним аналізом біоптатів [7]. Через відсутність скринінгових і профілактичних обстежень на пострадянському просторі при первинному зверненні вже 60% хворих мають метастази, а на першому році після встановлення діагнозу гине 30% чоловіків.

В останні роки пошкоджуюча роль важких токсичних металів або захисна роль есенціальних металів, як правило,

пов'язується з достатністю білкового обміну, адже відомо, що мікроелементи виконують свої регуляторні, метаболічні, сигнальні та інші функції при взаємодії з металотранспортними і регулюючими білками, ферментами і гормонами. Порушення гомеостазу мікроелементів викликає зміну біохімічних функцій ферментів, сприяючи ініціації каскадних реакцій, що призводять до пошкодження - оксидативного стресу, порушення енергопродукції, передачі сигналу і ін. Для реалізації нормальних фізіологічних функцій цинку необхідна достатня концентрація металотранспортних мембранних і рухливих білків, особливе місце серед яких належить низькомолекулярним металотранспортним білкам - металотіонеїнам (МТ), основна функція яких полягає в транспорті цинку та забезпечення його гомеостазу та біодоступності у місцях синтезу ключових ферментів [8, 9]. Металотіонеїн також проявляє детоксикаційні властивості щодо токсичних двовалентних металів, а цинк, кадмій і ртуть є основними індукторами синтезу металотіонеїнів [10].

Визначення МТ і рівнів есенціальних металів є інформативним інструментом для діагностики і прогнозу, в тому числі, онкозахворювань, адже онкогенез пов'язаний з дисгомеостазом ЕМ [11, 12]. Особливого значення набуває цей показник, коли процеси нормального функціонування тканини вимагають використання великої кількості цинку. Безумовно, саме до таких тканин належить передміхурова залоза. Патогенез ЗНПЗ та доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) до цього часу остаточно не з'ясований. Існують обґрунтовані припущення щодо важливої ролі обміну мікроелементів (перш за все цинку) в цих процесах.

Тому метою нашої роботи було визначення вмісту цинку та МТ в тканині передміхурової залози при різних типах патології

Контингенти і методи

Згідно з розробленою програмою в дослідження включали чоловіків старшої вікової групи.

Клінічні групи:

1. контрольна (n=20): без пухлинних захворювань передміхурової залози (померлі)
2. Основна (n=20): хворі на рак передміхурової залози після радикальних простатектомій.
3. Група порівняння (n=20): хворі на доброякісну гіперплазію передміхурової залози після відкритої аденомектомії та трансуретральної резекції простати.

Кількісний елементний аналіз вмісту цинку в тканині ПЗ проводили атомно-емісійним методом з електродуговою атомізацією на АЕС-спектрометрі ЕМАС-200ССД згідно з МВВ №35/16-2017 «Поліелементний аналіз біологічних матеріалів, об'єктів навколишнього середовища та полімерів методом атомної емісії з електродуговою атомізацією».

Вимірювання інтегральної концентрації МТ в тканині ПЗ проводили проводили за авторською методикою [13].

Таблиця 1

Вміст цинку (мкг/г) в ткани ПЗ пацієнтів з ДГПЗ (n=20), ЗНПЗ (n=20), та в тканині здорової простати (n=20)

№ зразку	ДГПЗ	ЗНПЗ	Здор. ПЗ
1	90,2	54,3	32,3
2	125,5	16	26,8
3	181,1	64,3	90,7
4	212,6	110,8	76,3
5	128,2	14,9	53,2
6	102,1	21,7	106,2
7	155,2	46,5	53,5
8	138,3	57,3	44
9	46,9	28	70,6
10	249,4	42,55	158,7
11	91,3	42,22	78,5
12	39,5	60,54	106,9
13	152,2	166,4	55,3
14	76,7	39,4	112
15	78,3	110,2	67,8
16	240,2	58,7	69,4
17	207,6	51,8	103,4
18	160,7	42	90,9
19	204,1	48,5	88,4
20	162,5	36,8	80,7
Середнє (M)	152,1	55,6	80,7
Станд. Відх. (σ)	51,6	61,6	31
Дов. інт.	22,6	27	13,6
m	11,5	13,8	6,9

Примітка: Погрішність вимірювання не перевищувала 7%

Таблиця 2

Порівняльний аналіз вмісту цинку (мкг/г) в тканині ПЗ пацієнтів з ДГПЗ (n=20) та ЗНПЗ (n=20) та умовно здорових простатах (n=20)

Показник	Zn, мкг/г
ДГПЗ (M ± m)	152,1 ± 11,5
Інтервал значень з ДГПЗ	39,5 - 249,4
ЗНПЗ (M ± m)	55,6 ± 13,8
Інтервал значень з ЗНПЗ	14,9 - 166,4
Здор. ПЗ(M ± m)	80,7 ± 6,9
Інтервал значень в здор. ПЗ	26,8 - 158,7
t (ДГПЗ-ЗНПЗ)	5,38
p (ДГПЗ-ЗНПЗ)	< 0,05
t (ДГПЗ-здор)	5,32
P ДГПЗ-здор	< 0,05
t (ЗНПЗ-здор.)	1,63
P (ЗНПЗ -здор)	>0,05

Результати та їх обговорення

В табл.1 наведені результати визначення вмісту цинку в тканині ПЗ, яка була отримана після хірургічного лікування ДГПЗ та ЗНПЗ, або отримана при аутопсії померлих без захворювань ПЗ.

В таблиці 2 порівняний вміст елементів (мкг/г) в тканині ПЗ пацієнтів з ДГПЗ та ЗНПЗ та умовно здорових простатах.

З даних, наведених в табл. 2 можна побачити, що існує достовірна різни-

Таблиця 3. Вміст металотіонеїну (мкг/г білку) при доброякісній гіперплазії (ДГПЗ), злоякісних новоутвореннях (ЗНПЗ) та відносно здоровій тканині передміхурової залози

№ проби	Визначено МТ, мкг/г білку		
	Прост. Здор	ДГПЗ	ЗНПЗ
1.	33,6	192,2	155,1
2.	83,4	195,4	116,7
3.	48,3	237,7	156,7
4.	111,5	234,8	196,1
5.	143,8	185,2	111,8
6.	52,1	148,0	153,1
7.	137,0	122,1	167,8
8.	150,4	183,3	125,7
9.	49,9	136,7	125,9
10.	89,5	321,2	143,4
11.	48,2	143,3	138,0
12.	66,7	111,0	168,1
13.	163,1	208,8	178,5
14.	62,0	123,1	177,6
15.	69,3	125,3	171,4
16.	80,7	295,0	140,1
17.	95,5	237,9	149,8
18.	82,1	232,8	117,8
19.	95,0	220,9	174,5
20.	41,9	191,6	150,3
Середнє (М), мкг/г білку	85,19	192,3	150,9
Станд. відх. (σ)	38,5	58,2	23,5
Дов. інт.	16,9	25,5	10,3
m	8,6	13,0	5,3
Мін. знач.	33,6	111,0	111,8
Макс. знач.	163,1	321,2	196,1

Примітка: Погрішність вимірювання не перевищувала 10 %

здорові простати належали людям різного і більш молодого віку.

Цей факт може привнести суттєву погрішність, тому головним чином ми будемо порівнювати дані вмісту МТ в ПЗ при ДГПЗ та ЗНПЗ. Найбільші коливання в концентрації МТ спостерігаються в тканині ПЗ, що отримана при аутопсії від 33,6 до 163,1 мкг/г білку.

Існує достовірна різниця у вмісті МТ в тканині передміхурової залози в групі з ЗНПЗ на

ця між вмістом цинку в тканині ПЗ при гіперплазії та злоякісному рості, а також в відносно здоровій тканині ПЗ. На жаль, відносно здорову тканину ПЗ довелося відбирати при аутопсії лиць молодшого віку (30-45 р.), тому що у старшій віковій групі знайти практично здорову тканину ПЗ майже неможливо. Крім того, деякі з людей зі здоровою тканиною простати мали інші захворювання, які робили свій внесок в обмін цинку та індукцію МТ. Статистично оброблені дані вмісту МТ в перерахунку на 1 г білку приведені в табл. 3.

Концентрації МТ в тканині умовно урологічно здорових чоловіків коливаються в широких межах, що робить, в принципі, некоректним аналіз усереднених даних в цій групі. Це може бути пов'язано з тривалим часом зберігання зразків без глибокого заморожування, що призвело до часткової денатурації МТ і зробило некоректним використаний спосіб вимірювання. Крім того, умовно

ДГПЗ. Середній вміст МТ в ПЗ при ДГПЗ складав $192,3 \pm 13,0$ мкг/г білку. Це на 27,4 % більше, ніж при ЗНПЗ і в 2,26 разів більше, ніж в середньому з здорової тканині.

Існує виражений кореляційний зв'язок між концентрацією цинку в тканині ПЗ та загальним вмістом МТ (табл. 4) для всіх досліджених груп зразків, особливо виражений для ДГПЗ (рис. 3)

Для ЗНПЗ ця залежність менш виражена (рис. 2.)

Зниження концентрації МТ в тканині ПЗ при злоякісному пухлинному рості може мати велике патофізіологічне значення, адже відомо [61], що хоча основна роль МТ, безумовно, полягає в забезпеченні фізіологічних потреб клітин в цинку, він грає також виражену антиоксидантну та детоксикуючу роль. Можливо, підвищене виведення кадмію і ртуті з сечею при ЗНПЗ викликано в тому числі виведенням з клітин ПЗ цих

Таблиця 4. Ймовірно, це пов'язано з високою спорідненістю тканини ПЗ до цинку та його важливої фізіологічної ролі в патогенетичних процесах при ДГПЗ та ЗНПЗ.

Коефіцієнти кореляції між вмістом цинку (мкг/г вологої тканини) та металотіонеїну (мкг/г білку) при доброякісній гіперплазії (ДГПЗ), злоякісних новоутвореннях (ЗНПЗ) та в відносно здоровій тканині передміхурової залози

Групи порівняння	Коефіцієнт кореляції Пірсона	Коефіцієнт кореляції Спірмена
Здорова тканина	0,413	0,56
ДГПЗ	0,816	0,74
ЗНПЗ	0,635	0,62

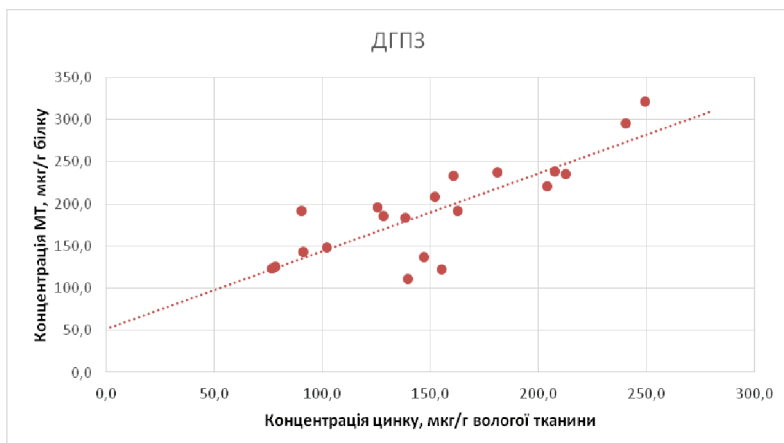


Рис. 1. Залежність вмісту МТ від концентрації цинку в тканині ПЗ при ДГПЗ (коефіцієнт кореляції Пірсона 0,816, $p < 0,05$).

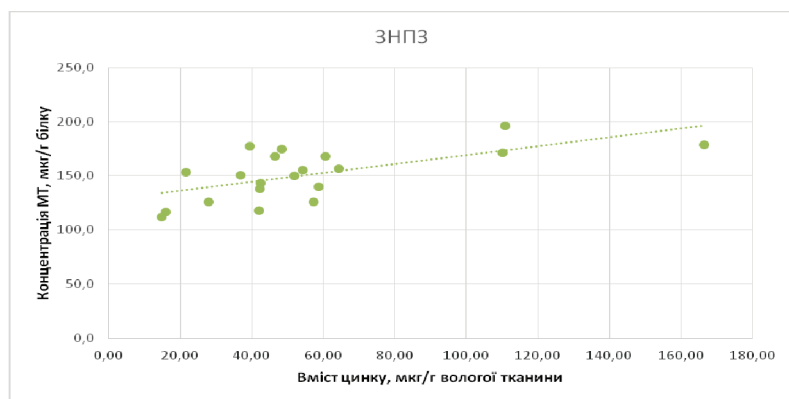


Рис. 2. Залежність вмісту МТ від концентрації цинку в тканині ПЗ при ЗНПЗ (коефіцієнт кореляції Пірсона 0,635, $p < 0,05$).

токсикантів у вигляді біонеорганічних комплексів з МТ. Крім того, знижений вміст МТ та цинку в тканині ПЗ при злоякісному рості має позитивну роль, так як це стримуючий фактор клітинної проліферації.

Висновки

1. Низькомолекулярний рухливий металотранспортний білок металотіонеїн міститься в тканині простати в значній кількості, яка залежить від типу патологічного процесу в ПЗ.

2. Зниження концентрації МТ і цинку в тканині ПЗ при злоякісному пухлинному рості може мати велике патофізіологічне значення, оскільки хоча основна роль МТ, безумовно, полягає в забезпеченні фізіологічних потреб клітин в цинку, він грає також виражену антиоксидантну та детоксикаційну функцію, порушення яких призводить до порушення нормальної проліферації клітин.

Перспективи подальших досліджень: необхідно провести дослідження щодо залежності вмісту МТ в тканині ПЗ від обміну цинку у пацієнта за результатами аналізу вмісту цинку в доступних біосубстратах (волосся або крові).

Література

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 17 "Рак в Україні, 2014-2015" "Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Київ – 2017, 123 С.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun M.J. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008 Mar;58(2):71–96.
3. Гузенко В.Н. Рак предстательной железы [Электронный курс]/ В.Н. Гузенко// новости медицины и фармации, урология и нефрология (258). – 2008 (тематический

- номер). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/arhive/article/6515>.
4. Гарник М. Жаркие дебаты о раке простаты / М. Гарник // В мире науки. 2012. - №4. – С. 62-67
 5. Пихтеева О. Г. Металлотіонеїн у токсикології важких металів: дисертація... доктора біол. наук : спец. 14.03.06 / О.Г.Пихтеева - К., 2015 – 350 с.
 6. 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.
 7. 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.
 8. M. Margoshes. A cadmium protein from equine kidney cortex / M. Margoshes, B. L. Vallee. // J. Am. Chem. Soc. - 1957. - Vol. 79 (17). – P. 4813–4814
 9. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотіонеїни // под. Редакцией проф. Л.М. Шафрана – Одесса: Изд. «Чорномор'я», 2011. – 428с.
 10. Curtis D. Klaassen. Induction of metallothionein as an Adaptive Mechanism Affecting the Magnitude and Progression of Toxicological Injury / Curtis D. Klaassen and Jie Liu // Environmental Health Perspectives – 1998. - #106, Suppl 1 – p. 297-300.
 11. A new diagnostic method for chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma based on serum metallothionein, copper, and zinc levels / Nakayama A, Fukuda H., Ebara M. [et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 2002.– № 25(4). – P. 426-431
 12. Jarup L. Current status of cadmium as an environmental health problem. / L. Jarup, A Akesson // Toxicology and Applied Pharmacology – 2009 - № 238 – P. 201-208.
 1. Bulletin of the National Chancery Register № 17 “Cancer in Ukraine, 2014-2015”. Incidence, mortality, indicators of the oncology service activity. Kiev - 2017, 123 P.
 2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008 Mar;58(2):71–96.
 3. Guzenko V.N. Prostate Cancer [Electronic Course] / VN Guzenko // News of medicine and pharmacy, urology and nephrology (258). - 2008 (thematic number). - Access mode: <http://www.mif-ua.com/arhive/article/6515>.
 4. Garnik M. Hot debate about prostate cancer / M. Garnik // In the world of science. 2012. - No. 4. - P. 62-67
 5. Pykhtieieva E.G. metallothionein in heavy metals toxicology/ Thesis ... Dr. biol. Sciences: special 14.03.06 / E.G.Pykhtieieva - K., 2015 - 350 p.
 6. Avtsyn AP, Dunchik VN, Zhavoronkov AA, Zaichik VE, Sviridova TV The histological structure of the prostate and the content of zinc in different age periods // Archive of anatomy, histology and embryology. 1981. T.18, No. 11. P.76-83.
 7. Sviridova TV, Zaichik V.E. Clinical examination of men for the detection of prostate cancer using X-ray fluorescence analysis. Proceedings of the V All-Union Conference on Activation Analysis and Other Radioanalytical Methods (Tashkent, May 26-28, 1987). Tashkent, 1987. Part I, p.352.
 8. M. Margoshes. A cadmium protein from equine kidney cortex / M. Margoshes, B. L. Vallee. // J. Am. Chem. Soc. - 1957. - Vol. 79 (17). – P. 4813–4814
 9. Shafran LM, Pykhtieieva E.G., Bolshoi DV Metallothioneins // under. The editorship of prof. L.M. Saffron - Odessa: Izd. “Chornomor'ya”, 2011. - 428 p.
 10. Curtis D. Klaassen. Induction of metallothionein as an Adaptive Mechanism Affecting the Magnitude and Progression of Toxicological Injury / Curtis D. Klaassen and Jie Liu // Environmental Health Perspectives – 1998. - #106, Suppl 1 – p. 297-300.
 11. A new diagnostic method for chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma based on serum metallothionein, copper, and zinc levels / Nakayama A, Fukuda H., Ebara M. [et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 2002.– № 25(4). – P. 426-431
 12. Jarup L. Current status of cadmium as an environmental health problem. / L. Jarup, A Akesson // Toxicology and Applied Pharmacology – 2009 - № 238 – P. 201-208.

References

*Впервые поступила в редакцию 11.06.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*