
Обзоры литературы

УДК 612.617.7:616.65:546.47

И.Ю. Саяпина, С.С. Целуйко, О.А. Чередниченко

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИНКА В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ (МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ)

*Амурская государственная медицинская академия,
675006, ул. Горького, 95, тел. 8-(4162)-31-90-14, e-mail: sayapina_agma@mail.ru, г. Благовещенск*

Резюме

В настоящем обзоре суммированы современные представления о биологической роли цинка в предстательной железе. Подробно рассмотрены метаболический и биоэнергетический эффекты цинка, позволяющие эпителиальным клеткам простаты накапливать цитрат, проанализированы молекулярные аспекты антипролиферативного действия цинка, его роль в индукции апоптоза эпителиоцитов, уделено внимание антиоксидантным свойствам цинка. Освещены молекулярные механизмы поддержания гомеостаза цинка в эпителии простаты и его нарушения при канцерогенезе, а также перспективы использования цинка в скрининге и инновационных методах терапии рака предстательной железы.

Ключевые слова: цинк, предстательная железа, эпителиоциты, апоптоз, канцерогенез.

I.Yu. Sayapina, S.S. Tseluyko, O.A. Cherednichenko

BIOLOGICAL ROLE OF ZINC IN THE PROSTATE (MOLECULAR ASPECTS)

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Summary

This review summarizes current data on the biological role of zinc in prostate gland. It presents a closer look at metabolic and bioenergetic effects of zinc, which let prostate epithelial cells accumulate citrate. The molecular aspects of antiproliferative effect of zinc, its role in induction of epithelial cells apoptosis are analyzed. Special attention is paid to the antioxidant properties of zinc. The review also elucidates the molecular mechanisms of zinc homeostasis maintaining in prostate epithelium and its alteration during carcinogenesis process, as well as the prospects of using zinc in screening and innovative methods of therapy for prostate cancer.

Key words: zinc, prostate, epithelial cells, apoptosis, carcinogenesis.

В организме человека содержится в среднем 2-3 г цинка (Zn), однако концентрация Zn в предстательной железе (ПЖ) значительно превышает концентрацию данного катиона в других тканях и органах [2, 6]. В тканях внутренних органов у мужчин концентрация Zn составляет 30 мкг/г, в то время как в простате Zn содержится в 7 раз больше, в среднем 209 мкг/г; в плазме крови у мужчин концентрация Zn составляет 1 мкг/г, тогда как в простатическом соке его концентрация достигает 590 мкг/г [6, 8]. В ПЖ человека выделяют три анатомические зоны, содержащие простатические железы: периферическую (около 70 %), центральную (около 25 %), и промежуточную (около 5 %). Железы центральной зоны характеризуются низким уровнем Zn по сравнению с железами периферической зоны (таблица), секре-

торные эпителиоциты которой являются основными клетками, аккумулирующими Zn [6, 8, 30]. При доброкачественной гиперплазии ПЖ, напротив, уровень Zn в центральной зоне значительно увеличивается, и может даже превышать его концентрацию в периферической зоне в условиях нормы (таблица). При воспалительных процессах в ПЖ, а также при злокачественном перерождении тканей ПЖ, концентрация Zn резко снижается. Например, у пациентов с хроническим простатитом содержание Zn в простатическом соке снижается до 455 мкг/мл, при раке ПЖ содержание Zn в секрете падает до 350 мкг/мл [48], малигнизированные ткани ПЖ полностью утрачивают способность аккумулировать Zn [6, 8, 18, 20, 24, 28, 33, 44].

Таблица

Содержание цитрата и цинка в тканях и секрете ПЖ, плазме крови и мягких тканях организма (Costello L.C., et al., 2004)

	Цитрат (нмоль/г)	Цинк (мкг/г)
Норма (смешанная ткань ПЖ)	8 000	209
Норма (центральная зона ПЖ)	4 000	121
Норма (периферическая зона ПЖ)	13 000	295
Доброкачественная гиперплазия ПЖ	8 000-15 000	589
Карцинома ПЖ (смешанная ткань)	1 000-2 000	55
Карцинома ПЖ (опухолевая ткань)	500	–
Другие мягкие ткани	150-450	30
Плазма крови	90-110	1
Секрет ПЖ	40 000-150 000	590

Высокий уровень Zn в тканях и секрете ПЖ свидетельствует о важной роли данного катиона в обеспечении функциональной активности и структурного постоянства простаты. Рассмотрим основные биологические эффекты, опосредуемые катионами Zn в ПЖ.

ПЖ человека и других млекопитающих выполняет важнейшую функцию накопления и секреции высокого уровня цитрата. Специализированная функция образования цитрата есть результат уникальных метаболических возможностей эпителиальных клеток ПЖ. Известно, что эпителиальные клетки ПЖ характеризуются высоким уровнем гликолитических процессов при низком уровне окислительных реакций, благодаря чему в секрете ПЖ накапливаются высокие концентрации цитрата [7, 8, 19, 28, 33]. Способность эпителиоцитов ПЖ минимизировать окисление цитрата в митохондриях тесно связана с угнетением митохондриальной аконитазы [7, 8, 43]. В исследованиях *in vitro* было показано, что специфическим ингибитором митохондриальной аконитазы эпителиоцитов ПЖ млекопитающих являются катионы Zn [7, 8]. Угнетение митохондриальной аконитазы и заметно уменьшает продукцию АТФ, образование которой сопряжено с окислением цитрата. Например, при аэробном гликолизе с учетом окисления цитрата в цикле Кребса должно образоваться 38 молекул АТФ, но в эпителиоцитах ПЖ образуется только 14 молекул АТФ [6, 33]. Ингибирование аконитазы приводит к накоплению цитрата в митохондриях эпителиальных клеток ПЖ, который выделяется сначала в цитозоль, а затем через апикальную поверхность клеток поступает в просвет ацинуса и аккумулируется в секрете ПЖ [6, 7, 8, 19, 33, 43].

Основную роль в продукции и секреции цитрата играет железистый эпителий периферической зоны (таблица), который, как уже упоминалось выше, аккумулирует наибольшее количество катионов Zn. Уникальность секреторных эпителиоцитов периферической зоны ПЖ подтверждается тем, что на другие клетки подобные концентрации Zn оказывают токсическое действие [8, 19, 33]. В связи с этим клетки мле-

копитающих и человека обладают рядом механизмов, препятствующих накоплению высоких уровней Zn, а угнетение митохондриальной аконитазы и окисления цитрата привело бы к гибели клеток [26, 33, 43].

Способностью Zn ингибировать митохондриальную аконитазу объясняется и его антипролиферативной активностью. Как показывают многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo*, в процессе малигнизации эпителиальные клетки ПЖ утрачивают способность аккумулировать Zn [6, 8, 18, 20, 24, 28, 33, 44]. В результате этого в митохондриях малигнизированных клеток цитрат усиленно окисляется в цикле Кребса, обеспечивая образование АТФ в количестве, достаточном для опухолевой прогрессии [6, 7, 8, 19, 33, 43]. Таким образом, эпителиоциты в результате генетической трансформации первоначально утрачивают способность накапливать Zn, что вызывает их метаболическую трансформацию, которая, в свою очередь, индуцирует опухолевый рост.

При инкубации клеточных линий карциномы ПЖ человека в среде, содержащей Zn, отмечается подавление пролиферативной активности клеток, причем прослеживается прямая корреляция между ингибирующим эффектом и уровнем Zn, аккумулированного клетками карциномы [23, 28, 33, 36]. В исследовании [36] было установлено, что Zn блокирует пролиферацию клеток, находящихся в G₂/M периоде клеточного цикла, одновременно количество клеток карциномы, находящихся в S-периоде уменьшалось, появлялись клетки с фрагментацией ДНК, что указывало на их гибель путем апоптоза.

Относительно недавно были установлены и другие механизмы, лежащие в основе антипролиферативных свойств Zn. В исследованиях *in vitro* было установлено, что Zn индуцирует митохондриальный апоптогенез в клетках ПЖ [7, 15, 16, 33]. Высвобождение из митохондрий цитохрома C вызывает активацию каспазы-9 и каспазы-3, что приводит к фрагментации ядерной ДНК [15, 16, 28, 33]. Помимо митохондриального апоптогенеза Zn способен подавлять активность ядерного фактора NF-κB, отвечающего за репрессию проапоптотических генов [23, 24, 45, 46]. Добавление сульфата Zn в клеточную культуру карциномы ПЖ вызывало повышение уровня Bax – белка с проапоптотической активностью, что приводило к увеличению коэффициента Bax/Bcl-2 [16]. В исследовании [34] было показано, что апоптогенный эффект Zn в отношении раковых клеток ПЖ *in vitro* может быть непосредственно связан с угнетением синтеза антиапоптотических белков – Bcl-2 и сурвивина.

Значительная часть Zn в клетках ПЖ входит в состав Zn-зависимой супероксиддисмутазы (Zn-SOD), которая катализирует реакцию дисмутации супероксидного радикала [40]. В связи с этим остановимся более подробно на антиоксидантных свойствах Zn. Любой адаптивный либо патологический процесс сопровождается развитием окислительного стресса в тканях ПЖ [1]. В исследованиях [44, 47] установлено,

что снижение уровня внутриклеточного Zn при окислительном стрессе приводит к росту повреждений ДНК в эпителиальных клетках ПЖ, на основе чего авторами постулируется важная роль Zn в поддержании устойчивости ДНК эпителиоцитов к окислительному стрессу. Авторы рассматривают два механизма повреждения ДНК при дефиците Zn: во-первых, дефицит Zn отрицательно сказывается на функциональной активности Zn-СОД, что повышает интенсивность окислительного стресса и вызывает окислительное повреждение ДНК; во-вторых, при дефиците Zn нарушается репарация ДНК, вызванная угнетением функциональной активности ферментов, обеспечивающих сам процесс репарации. Снижение концентрации Zn вызывает усиление процессов клеточного дыхания в эпителиоцитах ПЖ, что, в свою очередь, приводит к увеличению продукции свободных радикалов цепью транспорта электронов [19]. Исходя из этого, следует, что дефицит Zn может самостоятельно индуцировать развитие окислительного стресса в ПЖ.

Традиционно с высоким содержанием Zn ассоциируется барьерная функция ПЖ. Роль простатического антибактериального фактора играет Zn-пептидный комплекс, образующийся в ПЖ. По данным [48] у пациентов с хроническим простатитом содержание Zn в простатическом соке снижается до 455 ± 60 мкг/мл, что объясняется утратой способности эпителиальных клеток ПЖ накапливать Zn при бактериальном инфицировании. На экспериментальной модели хронического простатита было показано, что введение липосом, содержащих Zn, равно как и введение раствора сульфата Zn, подавляет рост бактериальной флоры [4].

Гомеостаз Zn в ПЖ регулируется координированной деятельностью белков-транспортеров, представленных семействами ZIP и ZnT. Транспортеры семейства ZIP переносят Zn из внеклеточного матрикса в цитоплазму клеток [10, 13, 20, 33]. На сегодняшний день известно 14 белков семейства ZIP, однако на плазматической мембране локализуются только ZIP1, ZIP2, ZIP3 и ZIP4 [3, 11, 13, 17, 19, 20, 28, 30, 32, 33]. Из них экспорт Zn из экстраклеточного матрикса осуществляет только ZIP1, в то время как ZIP2 и ZIP3 удерживают Zn внутри клеток [11, 13, 32]. Таким образом, ZIP1 является основным транспортером, регулирующим аккумуляцию Zn эпителиоцитами ПЖ [17, 28, 30]. Белки семейства ZnT экспортируют Zn из цитоплазмы клеток в межклеточное пространство, либо перераспределяют его внутри клеток между митохондриями и эндосомально-лизосомальным компартментом [10, 13, 31]. На плазматической мембране эпителиоцитов идентифицирован только один белок данного семейства – ZnT-1, участвующий в экспорте Zn за пределы клетки [31]. Роль эндогенных хелаторов Zn, снижающих его абсорбцию эпителиоцитами ПЖ, выполняют белки металлотioneины [26, 29].

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что первичным дефектом эпителиальных клеток при раке ПЖ, предшествующим гистопатологическим измене-

ниям, является утрата способности аккумулировать Zn. Многочисленные исследования, проведенные как *in vitro*, так и *in vivo*, указывают на важную роль транспортеров Zn в канцерогенезе ПЖ [3, 9, 11, 19, 20, 23, 26, 27]. Иммуногистохимическое исследование показало, что в эпителии пациентов с аденокарциномой ПЖ экспрессия транспортеров ZIP1 и ZIP2 достоверно ниже по сравнению с нормальным эпителием периферической зоны ПЖ, и эпителием при доброкачественной гиперплазии ПЖ [3, 6, 19, 33]. В ряде работ сообщается о снижении экспрессии ZnT-1 и ZnT-4 у пациентов с раком ПЖ по сравнению с пациентами с доброкачественной гиперплазией ПЖ [26, 27]. Как показывает сравнительный анализ экспрессии ZIP1 и ZIP2 в тканях ПЖ, у афроамериканцев, составляющих группу риска по раку ПЖ, экспрессия статистически значимо ниже по сравнению с белыми пациентами [42]. В то же время избыточная экспрессия ZIP1 и ZIP4 снижает онкогенный потенциал, пролиферацию и агрессивное поведение клеток карциномы ПЖ *in vitro* и *in vivo* [3, 20, 23]. Следовательно, транспортеры Zn, обеспечивающие его поглощение и аккумуляцию в эпителиоцитах ПЖ, выполняют роль супрессоров канцерогенеза.

Закономерно встает вопрос о том, способно ли дополнительное поступление Zn в организм предотвратить или скорректировать патологические изменения в ПЖ? Как показывает анализ литературных источников, экспериментальные данные находятся в противоречии с результатами эпидемиологических исследований. Результаты многочисленных исследований *in vitro*, проведенные на различных линиях карцином ПЖ человека, однозначно доказывают протективные свойства Zn [6, 8, 16, 18, 23, 24, 36, 44, 45]. Однако результаты эпидемиологических исследований эффективности пищевых добавок, содержащих Zn, в первичной и вторичной профилактике рака ПЖ, носят спорный характер. В ряде работ сообщается о неблагоприятных эффектах поступления в организм дополнительного количества Zn [21, 35, 49], в других источниках говорится об эффективности Zn как средства первичной и вторичной профилактики рака ПЖ [9, 14, 25, 41]. Как уже упоминалось ранее, основной причиной низкого уровня Zn в ПЖ, несмотря на его адекватное поступление с пищей, является нарушение экспрессии транспортеров Zn в эпителиоцитах, возникающее еще на доклинической стадии рака ПЖ [6, 8, 19, 20, 27, 33]. На наш взгляд, это частично объясняет противоречивые результаты эпидемиологических исследований по оценке эффективности использования Zn в профилактике рака ПЖ.

В заключение рассмотрим перспективы использования Zn и его транспортеров в диагностике и новых методах терапии рака ПЖ. Как упоминалось выше, снижение концентрации Zn и сопутствующее снижение экспрессии транспортеров Zn (ZIP1, ZIP2 и ZIP3) происходит задолго до развития гистопатологических изменений в ПЖ [6, 8, 19, 20, 27, 33]. В настоящее время для диагностики рака ПЖ используется ПСА

скрининг, однако повышение ПСА не является специфичным для рака ПЖ. ПСА повышается при таких патологиях, как доброкачественная гиперплазия и воспаление ПЖ, в то время как уменьшение концентрации Zn и экспрессии транспортеров Zn является специфичным только для рака ПЖ [5, 20, 22, 33]. Исходя из этого, для ранней диагностики рака ПЖ наряду с ПСА скринингом многие авторы считают целесообразным использовать определение интрапростатического Zn [16, 22, 30, 33]. Cortesi с соавт. (2008) полагают, что локальное определение концентрации Zn в ПЖ обеспечивает точность при выборе участка для биопсии, и стратификацию пациентов с раком ПЖ для фокальной терапии. Исследование генетического профиля транспортеров Zn также может стать надежным биомаркером для ранней диагностики рака ПЖ, и для стратификации риска больных раком ПЖ [8, 16, 20, 30, 33].

Кроме разработки новых методов диагностики с участием Zn, в последние годы активно изучаются перспективы его использования в терапии рака ПЖ [8, 12, 33, 37, 38, 39, 45, 50]. В исследовании *in vitro* [37] на нескольких линиях карцином ПЖ человека была продемонстрирована противоопухолевая активность гетеролептического комплекса, синтезированного на основе Zn (II), другим инновационным подходом является использование хелаторов Zn [39, 50]. Ряд современных методов терапии рака ПЖ базируется на использовании ионофоров, содержащих Zn [8, 12, 38,

45], и они уже доказали свою эффективность *in vitro*. Например, при использовании ионофора клиоквинол в терапии рака ПЖ, ассоциированного с дефицитом транспортеров ZIP, в клетках карциномы восстанавливался физиологический уровень Zn и на 80 % угнетался их пролиферативный потенциал [8]. Использование пиритиона (альтернативный ионофор) подавляло активность ядерного фактора NF- κ B, что повышало чувствительность клеток карциномы к фактору некроза опухоли (TNF) α [46]. Водорастворимый ионофор Zn 1-гидрокипирин-2-тион (ZnHPT) вызывал повышение уровня внутриклеточного Zn и угнетал рост клеток карциномы ПЖ в условиях *in vitro* и *in vivo* [38]. В ряде работ сообщается о том, что включение Zn в схемы химиотерапии рака ПЖ, сенсibiliзирует раковые клетки ПЖ к действию цитотоксических агентов [39, 45].

Таким образом, высокая концентрация Zn является необходимым условием для поддержания структурного и функционального гомеостаза ПЖ, а утрата эпителиоцитами способности накапливать Zn является основополагающим фактором в развитии рака ПЖ. В то же время, антипролиферативные свойства Zn и его способность индуцировать апоптоз эпителиальных клеток ПЖ открывают широкие перспективы по использованию данного микроэлемента в инновационных методах терапии рака ПЖ.

Литература

1. Саяпина И.Ю., Целуйко С.С. Окислительный стресс в предстательной железе на этапах адаптации организма к низким сезонным температурам // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 31-34.
2. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 6. – С. 100-116.
3. Chen Q.G. Zhang Z., Yang Q., et al. The role of zinc transporter ZIP 4 in prostate carcinoma // Urol. Oncol. – 2012. – Vol. 30, № 6. – P. 906-911.
4. Cho Y.H., Lee S.J., Lee J.Y., et al. Antibacterial effect of intraprostatic zinc injection in a rat model of chronic bacterial prostatitis // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2002. – Vol. 19, № 6. – P. 576-582.
5. Cortesi M., Fridman E., Volkov A., et al. Clinical assessment of the cancer diagnostic value of prostatic zinc: a comprehensive needle-biopsy study // Prostate. – 2008. – Vol. 68. – P. 994-1006.
6. Costello L.C., Feng P., Milon B., et al. Role of zinc in the pathogenesis and treatment of prostate cancer: critical issues to resolve // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2004. – Vol. 7, № 2. – P. 111-117.
7. Costello L.C., Franklin R.B., Feng P. Mitochondrial function, zinc, and intermediary metabolism relationships in normal prostate and prostate cancer // Mitochondrion. – 2005. – Vol. 5, № 3. – P. 143-153.
8. Costello L.C., Franklin R.B. Cytotoxic/tumor suppressor role of zinc for the treatment of cancer: an enigma and an opportunity // Expert. Rev. Anticancer Ther. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 121-128.
9. Costello L.C., Franklin R.B. Zinc is decreased in prostate cancer: an established relationship of prostate cancer // J. Biol. Inorg. Chem. – 2011. – Vol. 16, № 1 – P. 3-8.
10. Cousins R.J., Liuzzi J.P., Lichten L.A. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281, № 34. – P. 24085-24089.
11. Desouki M.M., Geradts J., Milon B., et al. hZip2 and hZip3 zinc transporters are down regulated in human prostate adenocarcinomatous glands // Mol. Cancer. – 2007. – Vol. 6, № 37. – Режим доступа: <http://www.molecular-cancer.com/content/6/1/37> (дата обращения 29.01.2015).
12. Ding W.Q., Lind S.E. Metal ionophores – an emerging class of anticancer drugs // IUBMB Life. – 2009. – Vol. 61. – P. 1013-1018.
13. Eide D.J. Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 1763, № 7. – P. 711-722.
14. Epstein M.M., Kasperzyk J.L., Andrén O., et al. Dietary zinc and prostate cancer survival in a Swedish cohort // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 93. – P. 586-593.
15. Feng P., Li T.L., Guan Z.X., et al. Direct effect of zinc on mitochondrial apoptosis in prostate cells // Prostate. – 2002. – Vol. 52, №4. – P. 311-318.
16. Feng P., Li T., Guan Z., et al. The Involvement of Bax in Zinc-Induced Mitochondrial Apoptogenesis in

- Malignant Prostate Cells // *Molecular Cancer*. – 2008. – Vol. 7, № 25. – Режим доступа: <http://www.molecular-cancer.com/content/7/1/25> (дата обращения 29.01.2015).
17. Franklin R.B., Ma J., Zou J., et al. Human ZIP1 is a major zinc uptake transporter for the accumulation of zinc in prostate cells // *J. Inorg. Biochem.* – 2003. – Vol. 96. – P. 435-42.
 18. Franklin R.B., Costello L.C. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2007. – Vol. 463. – P. 211-217.
 19. Franklin R.B., Milon B., Feng P., et al. Zinc and zinc transporters in normal prostate and the pathogenesis of prostate cancer // *Front. Biosci.* 2005. – Vol. 10. – P. 2230-2239.
 20. Franz M.C., Anderle P., Bürzle M., et al. Zinc transporters in prostate cancer // *Mol. Aspects Med.* – 2013. – Vol. 34, № 2-3. – P. 735-741.
 21. Gallus S. Foschi R., Negri E., et al. Dietary zinc and prostate cancer risk: a case-control study from Italy // *Eur. Urol.* – 2007. – Vol. 52. – P. 1052-1056.
 22. Ghosh S.K., Kim P., Zhang X.A., et al. A novel imaging approach for early detection of prostate cancer based on endogenous zinc sensing // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70. – P. 6119-6127.
 23. Golovine K., Makhov P., Uzzo R.G., et al. Overexpression of the zinc uptake transporter hZIP1 inhibits nuclear factor-kappa B and reduces the malignant potential of prostate cancer cells in vitro and in vivo // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 5376-5384.
 24. Golovine K., Uzzo R.G., Makhov P. Depletion of intracellular zinc increases expression of tumorigenic cytokines VEGF, IL-6 and IL-8 in prostate cancer cells via NF-kappaB-dependent pathway // *Prostate.* – 2008. – Vol. 68, № 13. – P. 1443-1449.
 25. Gonzalez A., Peters U., Lamp J.V., et al. Zinc intake from supplements and diet and prostate cancer // *Nutr. Cancer.* – 2009. – Vol. 61. – P. 206-215.
 26. Hasumi M., Suzuki K., Matsui H., et al. Regulation of metallothionein and zinc transporter expression in human prostate cancer cells and tissues // *Cancer Lett.* – 2003. – Vol. 200, № 2. – P. 187-195.
 27. Henshall S.M., Afar D.E., Rasiah K.K. Expression of the zinc transporter ZnT4 is decreased in the progression from early prostate disease to invasive prostate cancer // *Oncogene.* – 2003. – Vol. 22, № 38. – P. 6005-6012.
 28. Huang L., Kirschke C.P., Zhang Y. Decreased intracellular zinc in human tumorigenic prostate epithelial cells: a possible role in prostate cancer progression // *Cancer Cell Int.* – 2006. – Vol. 6, № 10. – P. 1-13.
 29. Iguchi K. Castration- and aging-induced changes in the expression of zinc-transporter and metallothionein in rat prostate // *J. Andr.* – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 253-258.
 30. Johnson L.A., Kanak M.A., Kajdacsy-Balla A., et al. Differential zinc accumulation and expression of human zinc transporter 1 (hZIP1) in prostate glands // *Methods.* – 2010. – Vol. 52. – P. 316-321.
 31. Kambe T., Yamaguchi-Iwai Y., Sasaki R., et al. Overview of mammalian zinc transporters // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2004. – Vol. 61. – P. 49-68.
 32. Kim B.E., Wang F., Dufner-Beattie J., et al. Zn²⁺-stimulated endocytosis of the mZIP4 zinc transporter regulates its location at the plasma membrane // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 4523-4530.
 33. Kolenko V., Teper E., Kutikov A., et al. Zinc and zinc transporters in prostate carcinogenesis // *Nat. Rev. Urol.* – 2013. – Vol. 10, № 4. – P. 219-226.
 34. Ku J.H., Seo S.Y., Kwak C., et al. The role of survivin and Bcl-2 in zinc-induced apoptosis in prostate cancer cells // *Urol. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 5. – P. 562-568.
 35. Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Wu K., et al. Zinc supplement use and risk of prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P. 1004-1007.
 36. Liang J.Y., Liu Y.Y., Zou J., et al. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth // *Prostate.* – 1999. – Vol. 40. – P. 200-207.
 37. Liquori P.F., Valentini A., Palma M., et al. Non-classical anticancer agents: synthesis and biological evaluation of zinc (II) heteroleptic complexes // *Dalton Trans.* – 2010. – Vol. 39. – P. 4205-4212.
 38. Magda D. Synthesis and anticancer properties of water-soluble zinc ionophores // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 5318-5325.
 39. Makhov P., Golovine K., Uzzo R.G., et al. Zinc chelation induces rapid depletion of the X-linked inhibitor of apoptosis and sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis // *Cell. Death Differ.* – 2008. – Vol. 15. – P. 1745-51.
 40. Pechenino A.S., Brown T.R. Superoxide dismutase in the prostate lobes of aging Brown Norway rats // *Prostate.* – 2006. – Vol. 66, № 5. – P. 522-535.
 41. Platz E.A. Prediagnostic toenail cadmium and zinc and subsequent prostate cancer risk // *Prostate.* – 2002. – Vol. 52. – P. 288-296.
 42. Rishi I.H., Baidouri J.A., Abbasi R., et al. Prostate cancer in African American men is associated with downregulation of zinc transporters // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2003. – Vol. 11, № 3. – P. 253-260.
 43. Singh K.K., Desouki M.M., Franklin R.B., et al. Mitochondrial aconitase and citrate metabolism in malignant and nonmalignant human prostate tissues // *Mol. Cancer.* – 2006. – Vol. 5, № 14.
 44. Song Y., Ho E. Zinc and prostatic cancer // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2009. – Vol. 12, № 6. – P. 640-645.
 45. Uzzo R.G., Leavis P, Hatch W., et al. Zinc inhibits nuclear factor-kappa B activation and sensitizes prostate cancer cells to cytotoxic agents // *Clin. Cancer Res.* – 2002. – Vol. 8, № 11. – P. 3579-3583.
 46. Uzzo R.G. Diverse effects of zinc on NF-kappaB and AP-1 transcription factors: implications for prostate cancer progression // *Carcinogenesis.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1980-1990.
 47. Yan M., Song Y., Wong C.P., et al. Zinc deficiency alters DNA damage response genes in normal human prostate epithelial cells // *J. Nutr.* – 2008. – Vol. 138, № 4. – P. 667-673.
 48. Zaichick V.Y., Sviridova T.V., Zaichick S.V. Zinc concentration in human prostatic fluid: normal, chronic prostatitis, adenoma and cancer // *Int. Urol. Nephrol.* – 1996. – Vol. 28, № 5. – P. 565-574.

49. Zhang Y., Coogan P., Palmer J.R. Vitamin and mineral use and risk of prostate cancer: the case-control surveillance study // *Cancer Causes Control*. – 2009. – Vol. 20, № 5. – P. 691-698.

50. Zuo J., Schmitt S.M., Zhang Z., et al. Novel polypyridyl chelators deplete cellular zinc and destabilize

the X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) prior to induction of apoptosis in human prostate and breast cancer cells // *J. Cell Biochem*. – 2012. – Vol. 113, № 8. – P. 2567-2575.

Literature

1. Sayapina I.Y., Tseluyko S.S. Oxidative stress in prostate at the stages adaptation of the organism to low temperatures // *Siberian Medical Journal*. – 2011. – № 4. – P. 31-34.

2. Khlebnikova A.N., Petrunin. The biologic role of zinc and it's use in practical dermatology // *Vestnik dermatologii i venerologii*. – 2013. – № 6. – P. 100-116.

3. Chen Q.G. Zhang Z., Yang Q., et al. The role of zinc transporter ZIP 4 in prostate carcinoma // *Urol. Oncol*. – 2012. – Vol. 30, № 6. – P. 906-911.

4. Cho Y.H., Lee S.J., Lee J.Y., et al. Antibacterial effect of intraprostatic zinc injection in a rat model of chronic bacterial prostatitis // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2002. – Vol. 19, № 6. – P. 576-582.

5. Cortesi M., Fridman E., Volkov A., et al. Clinical assessment of the cancer diagnostic value of prostatic zinc: a comprehensive needle-biopsy study // *Prostate*. – 2008. – Vol. 68. – P. 994-1006.

6. Costello L.C., Feng P., Milon B., et al. Role of zinc in the pathogenesis and treatment of prostate cancer: critical issues to resolve // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. – 2004. – Vol. 7, № 2. – P. 111-117.

7. Costello L.C., Franklin R.B, Feng P. Mitochondrial function, zinc, and intermediary metabolism relationships in normal prostate and prostate cancer // *Mitochondrion*. – 2005. – Vol. 5, № 3. – P. 143-153.

8. Costello L.C., Franklin R.B. Cytotoxic/tumor suppressor role of zinc for the treatment of cancer: an enigma and an opportunity // *Expert. Rev. Anticancer Ther*. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 121-128.

9. Costello L.C., Franklin R.B. Zinc is decreased in prostate cancer: an established relationship of prostate cancer // *J. Biol. Inorg. Chem*. – 2011. – Vol. 16, № 1. – P. 3-8.

10. Cousins R.J., Liuzzi J.P., Lichten L.A. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals // *J. Biol. Chem*. – 2006. – Vol. 281, № 34. – P. 24085-24089.

11. Desouki M.M., Geradts J., Milon B., et al. hZip2 and hZip3 zinc transporters are down regulated in human prostate adenocarcinomatous glands // *Mol. Cancer*. – 2007. – Vol. 6, № 37. Retrieved from: <http://www.molecular-cancer.com/content/6/1/37> (access date 29.01.2015).

12. Ding W.Q., Lind S.E. Metal ionophores – an emerging class of anticancer drugs // *IUBMB Life*. – 2009. – Vol. 61. – P. 1013-1018.

13. Eide D.J. Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2006. – Vol. 1763, № 7. – P. 711-722.

14. Epstein M.M., Kasperzyk J.L., Andrén O., et al. Dietary zinc and prostate cancer survival in a Swedish cohort // *Am. J. Clin. Nutr*. – 2011. – Vol. 93. – P. 586-593.

15. Feng P, Li T.L, Guan Z.X, et al. Direct effect of zinc on mitochondrial apoptogenesis in prostate cells // *Prostate*. – 2002. – Vol. 52, № 4. – P. 311-318.

16. Feng P, Li T., Guan Z., et al. The Involvement of Bax in Zinc-Induced Mitochondrial Apoptogenesis in Malignant Prostate Cells // *Molecular Cancer*. – 2008. – Vol. 7, № 25. Retrieved from: <http://www.molecular-cancer.com/content/7/1/25> (access date 29.01.2015).

17. Franklin R.B., Ma J., Zou J., et al. Human ZIP1 is a major zinc uptake transporter for the accumulation of zinc in prostate cells // *J. Inorg. Biochem*. – 2003. – Vol. 96. – P. 435-42.

18. Franklin R.B., Costello L.C. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers // *Arch. Biochem. Biophys*. – 2007. – Vol. 463. – P. 211-217.

19. Franklin R.B., Milon B., Feng P., et al. Zinc and zinc transporters in normal prostate and the pathogenesis of prostate cancer // *Front. Biosci*. 2005. – Vol. 10. – P. 2230-2239.

20. Franz M.C., Anderle P., Bürzle M., et al. Zinc transporters in prostate cancer // *Mol. Aspects Med*. – 2013. – Vol. 34, № 2-3. – P. 735-741.

21. Gallus S. Foschi R., Negri E., et al. Dietary zinc and prostate cancer risk: a case-control study from Italy // *Eur. Urol*. – 2007. – Vol. 52. – P. 1052-1056.

22. Ghosh S.K., Kim P., Zhang X.A., et al. A novel imaging approach for early detection of prostate cancer based on endogenous zinc sensing // *Cancer Res*. – 2010. – Vol. 70. – P. 6119-6127.

23. Golovine K., Makhov P., Uzzo R.G., et al. Overexpression of the zinc uptake transporter hZIP1 inhibits nuclear factor-kappaB and reduces the malignant potential of prostate cancer cells in vitro and in vivo // *Clin. Cancer Res*. – 2008. – Vol. 14. – P. 5376-5384.

24. Golovine K., Uzzo R.G., Makhov P. Depletion of intracellular zinc increases expression of tumorigenic cytokines VEGF, IL-6 and IL-8 in prostate cancer cells via NF-kappaB-dependent pathway // *Prostate*. – 2008. – Vol. 68, № 13. – P. 1443-1449.

25. Gonzalez A., Peters U., Lamp J.V., et al. Zinc intake from supplements and diet and prostate cancer // *Nutr. Cancer*. – 2009. – Vol. 61. – P. 206-215.

26. Hasumi M., Suzuki K., Matsui H., et al. Regulation of metallothionein and zinc transporter expression in human prostate cancer cells and tissues // *Cancer Lett*. – 2003. – Vol. 200, № 2. – P. 187-195.

27. Henshall S.M., Afar D.E., Rasiiah K.K. Expression of the zinc transporter ZnT4 is decreased in the progression from early prostate disease to invasive prostate cancer // *Oncogene*. – 2003. – Vol. 22, № 38. – P. 6005-6012.

28. Huang L., Kirschke C.P, Zhang Y. Decreased intracellular zinc in human tumorigenic prostate epithelial cells: a possible role in prostate cancer progression // *Cancer Cell Int.* – 2006. – Vol. 6, № 10. – P. 1-13.
29. Iguchi K. Castration- and aging-induced changes in the expression of zinc-transporter and metallothionein in rat prostate // *J. Andr.* – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 253-258.
30. Johnson L.A., Kanak M.A., Kajdacsy-Balla A., et al. Differential zinc accumulation and expression of human zinc transporter 1 (hZIP1) in prostate glands // *Methods.* – 2010. – Vol. 52. – P. 316-321.
31. Kambe T., Yamaguchi-Iwai Y., Sasaki R., et al. Overview of mammalian zinc transporters // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2004. – Vol. 61. P. 49-68.
32. Kim B.E., Wang F., Dufner-Beattie J., et al. Zn²⁺-stimulated endocytosis of the mZIP4 zinc transporter regulates its location at the plasma membrane // *J. Biol. Chem.* 2004. – Vol. 279. – P. 4523-4530.
33. Kolenko V., Teper E., Kutikov A., et al. Zinc and zinc transporters in prostate carcinogenesis // *Nat. Rev. Urol.* – 2013. – Vol. 10, № 4. – P. 219-226.
34. Ku J.H., Seo S.Y., Kwak C., et al. The role of survivin and Bcl-2 in zinc-induced apoptosis in prostate cancer cells // *Urol. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 5. – P. 562-568.
35. Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Wu K., et al. Zinc supplement use and risk of prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P. 1004-1007.
36. Liang J.Y., Liu Y.Y., Zou J., et al. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth // *Prostate.* – 1999. – Vol. 40. – P. 200-207.
37. Liquori P.F., Valentini A., Palma M., et al. Non-classical anticancer agents: synthesis and biological evaluation of zinc (II) heteroleptic complexes // *Dalton Trans.* – 2010. – Vol. 39. – P. 4205-4212.
38. Magda D. Synthesis and anticancer properties of water-soluble zinc ionophores // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 5318-5325.
39. Makhov P., Golovine K., Uzzo R.G., et al. Zinc chelation induces rapid depletion of the X-linked inhibitor of apoptosis and sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis // *Cell. Death Differ.* – 2008. – Vol. 15. – P. 1745-1751.
40. Pechenino A.S., Brown T.R. Superoxide dismutase in the prostate lobes of aging Brown Norway rats // *Prostate.* – 2006. – Vol. 66, № 5. – P. 522-535.
41. Platz E.A. Prediagnostic toenail cadmium and zinc and subsequent prostate cancer risk // *Prostate.* – 2002. – Vol. 52. – P. 288-296.
42. Rishi I.H., Baidouri J.A., Abbasi R., et al. Prostate cancer in African American men is associated with down-regulation of zinc transporters // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2003. – Vol. 11, № 3. – P. 253-260.
43. Singh K.K., Desouki M.M., Franklin R.B., et al. Mitochondrial aconitase and citrate metabolism in malignant and nonmalignant human prostate tissues // *Mol. Cancer.* – 2006. – Vol. 5, № 14.
44. Song Y., Ho E. Zinc and prostatic cancer // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2009. – Vol. 12, № 6. – P. 640-645.
45. Uzzo R.G., Leavis P, Hatch W., et al. Zinc inhibits nuclear factor-kappa B activation and sensitizes prostate cancer cells to cytotoxic agents // *Clin. Cancer Res.* – 2002. – Vol. 8, № 11. – P. 3579-3583.
46. Uzzo R.G. Diverse effects of zinc on NF-kappaB and AP-1 transcription factors: implications for prostate cancer progression // *Carcinogenesis.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1980-1990.
47. Yan M., Song Y., Wong C.P., et al. Zinc deficiency alters DNA damage response genes in normal human prostate epithelial cells // *J. Nutr.* – 2008. – Vol. 138, № 4. – P. 667-673.
48. Zaichick V.Y., Sviridova T.V., Zaichick S.V. Zinc concentration in human prostatic fluid: normal, chronic prostatitis, adenoma and cancer // *Int. Urol. Nephrol.* – 1996. – Vol. 28, № 5. – P. 565-574.
49. Zhang Y., Coogan P., Palmer J.R. Vitamin and mineral use and risk of prostate cancer: the case-control surveillance study // *Cancer Causes Control.* – 2009. – Vol. 20, № 5. – P. 691-698.
50. Zuo J., Schmitt S.M., Zhang Z., et al. Novel polypyridyl chelators deplete cellular zinc and destabilize the X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) prior to induction of apoptosis in human prostate and breast cancer cells // *J. Cell Biochem.* – 2012. – Vol. 113, № 8. – P. 2567-2575.

Координаты для связи с авторами: Саяпина Ирина Юрьевна – д-р биол. наук, доцент кафедры гистологии и биологии АГМА, тел. 8-(4162)-31-90-14, e-mail: sayapina_agma@mail.ru; Целуйко Сергей Семёнович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии и биологии АГМА, тел. 8-(4162)-31-90-14, e-mail: agma.agma@yandex.ru; Чередниченко Оксана Александровна – студентка 4-го курса АГМА, e-mail: Cherednichenko-45@mail.ru.

