С.П. Залєток
О.О. Кленов
С.В. Гоголь
В.В. Бентрад
Е.О. Стаховський
Ю.В. Вітрук
Б.О. Гречко

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: *рак передміхурової залози, біохімічні маркери, поліаміни.*

ПОЛІАМІНИ КРОВІ ТА СЕЧІ ЯК НОВІ ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Рак передміхурової залози (РПЗ) — одне з найпоширеніших злоякісних новоутворень у чоловіків віком старше 50 років. На сьогодні для скринінгу РПЗ широко використовують визначення рівня простатичного специфічного антигену (ПСА). Проте ПСА-тест недостатньо чутливий і специфічний. Тому вкрай важливим є пошук і розробка нових маркерів, зокрема таких, які можна було б визначати в біологічних рідинах хворих. На особливу увагу як потенційні маркери для диференційної діагностики РПЗ заслуговують поліаміни (ПА). ***Мета:*** *дослідити рівні сперміну та інших ПА у крові й сечі хворих на РПЗ, пацієнтів із доброякісними пухлинами передміхурової залози (ДППЗ) та умовно здорових чоловіків; оцінити можливість застосування ПА як позапухлинних маркерів РПЗ.* ***Об'єкт і методи:*** *рівні ПА (путресцину, спермідину, сперміну, їх ацетильованих форм) досліджено у крові та сечі 120 хворих на РПЗ, 30 пацієнтів із ДППЗ та 30 умовно здорових чоловіків (група контролю). Визначення ПА проводили методом ВЕРХ та методом ELISA. Для статистичної обробки результатів використано методи варіаційної статистики із застосуванням стандартних ліцензійних комп'ютерних програм STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA «Statistica».* ***Результати:*** *рівні сперміну в крові хворих на РПЗ були суттєво нижчими, ніж у хворих на ДППЗ та здорових чоловіків. При прогресуванні хвороби (від індолентного до агресивного раку) відзначали підвищення у крові рівня спермідину та зростання величини молярного співвідношення спермідин/спермін. У крові хворих на РПЗ, на відміну від здорових чоловіків та пацієнтів із ДППЗ, виявлено N1,N12-діацетилспермін. Рівні сперміну в сечі хворих на РПЗ були у 34 рази нижчими, ніж у здорових чоловіків, та у 13 разів нижчими, ніж у пацієнтів із ДППЗ.* ***Висновок:*** *визначення ПА доцільно включити до переліку методів обстеження пацієнтів із пухлинами передміхурової залози, що дозволить покращити якість диференційної діагностики пухлин передміхурової залози та сприятиме індивідуалізації лікування.*

Рак передміхурової залози (РПЗ) — одне із найпоширеніших злоякісних новоутворень у чоловіків віком старше 50 років. У більшості країн Європи та у США РПЗ посідає перші місця у структурі онкологічних захворювань серед чоловіків. За даними Національного канцер-реєстру РПЗ займає 2-ге місце у структурі захворюваності та 3-тє — у структурі смертності від злоякісних новоутворень чоловічого населення України [1]. Характер розвитку онкоепідеміологічного процесу в Україні свідчить про те, що в найближчі 10 років захворюваність на РПЗ зросте в 2,0 раза, смертність — у 1,6 раза. Значне поширення цього захворювання є однією з важливих медико-соціальних проблем, що потребує вирішення [1].

На сьогодні основним методом лабораторної діагностики первинного РПЗ або його рецидиву, вибору тактики лікування залишається визначення у крові рівня простатичного специфічного антигену (ПСА). Цей показник, на жаль, недостатньо інформативний: високий рівень антигену не завжди свідчить про наявність злоякісного процесу у передміхуровій залозі, а низький — про його відсутність. Високі рівні ПСА можливі при доброякісній гіперплазії, простатиті, інших непухлинних захворюваннях передміхурової залози, а також у чоловіків похилого віку. Окрім цього, рівень ПСА дуже чутливий до різних маніпуляцій та інструментальних методів діагностики (катетеризація сечового міхура, масаж або біопсія передміхурової залози тощо). Водночас у разі індолентного РПЗ рівень ПСА може бути невисоким, що робить досить поширеними випадки гіподіагностики. Так, у 20,0% хворих із карциномою передміхурової залози рівні ПСА в сироватці крові визначаються в межах норми (2–4 нг/мл), а у 5,0% хворих на РПЗ — <2 нг/мл [2, 3].

Для діагностики РПЗ використовують також комплекси біомаркерів, зокрема індекс здоров'я передміхурової залози (phi) та 4Kscore. Phi-тест поєднує визначення загального, вільного ПСА та проПСА. Тест 4Kscore включає біомаркери сироватки крові (Phi-тест і калікреїн-2) та клінічні дані (вік хворого, дані цифрового ректального огляду та результати біопсії). У пацієнтів із попередньою негативною біопсією при повторних біопсіях рекомендують проводити ConfirmMDxтест (визначення ступеня гіперметилювання певних генів) [4, 5].

Золотим стандартом діагностики й основним методом для гістологічного підтвердження РПЗ на сьогодні є біопсія, результати якої лежать в основі планування тактики лікування. Показанням до біопсії передміхурової залози є зміни при ректальному обстеженні, наявність вогнища в передміхуровій залозі за даними променевих методів діагностики та за результатами визначення підвищеного рівня ПСА в сироватці крові. При цьому у зв'язку з низькою специфічністю ПСА-тесту багатьом пацієнтам без РПЗ призначають проведення інвазивної процедури — трансректальної чи промежинної біопсії передміхурової залози. Проте ця процедура виснажлива, викликає значний дискомфорт, може призвести до розвитку різних ускладнень (гематурії та гемоспермії, кровотечі з прямої кишки, підвищення температури тіла до 38,5 °С, розвитку гострого простатиту, орхіту, епідидиміту, погіршення сечовипускання аж до гострої затримки сечі тощо) з ризиком виникнення сепсису після кожної наступної біопсії у 2,0–4,0% випадків.

Усе вищенаведене свідчить, що для покращення диференційної діагностики, оптимізації тактики лікування і підвищення його ефективності вкрай важливим є пошук і розроблення нових більш чутливих маркерів. Особливо перспективним є пошук позапухлинних маркерів, які не потребують біопсії передміхурової залози і які можна було б визначати в біологічних рідинах хворих (кров, сеча). В останні роки кількість досліджень з пошуку таких маркерів для діагностики пухлин передміхурової залози значно збільшилася. Комплексний аналіз великої кількості метаболітів у сироватці та плазмі крові, проведений за допомогою різних сучасних методів дослідження (ядерно-магнітно-резонансної спектроскопії, мас-спектрометрії, газової хроматографії), продемонстрував значні відмінності метаболому сироватки і плазми крові у пацієнтів із РПЗ та доброякісними пухлинами передміхурової залози (ДППЗ). Такий підхід дозволив диференціювати хворих зі злоякісними і доброякісними пухлинами цього органа. Чутливість і специфічність дослідженого набору метаболітів становила 81,5 і 75,2% відповідно [6–8]. Результати аналізу метаболічних процесів, характерних для РПЗ, свідчать про наявність глибоких змін в обміні поліамінів (ПА), жирних кислот (зокрема ацилкарнітину), холіну і амінокислоти аргініну. Серед досліджених метаболітів найперспективнішими біохімічними маркерами РПЗ виявилися цитрат, міо-інозитол та спермін [9–13].

Спермін та інші ПА як потенційні маркери для диференційної діагностики та прогнозу перебігу РПЗ заслуговують на особливу увагу. ПА — важливі ендогенні регулятори проліферації, росту, диференціювання та запрограмованої загибелі клітин. Відомо, що практично в усіх злоякісних пухлинах метаболізм ПА суттєво змінюється і відмінності в концентрації окремих ПА (зокрема сперміну та спермідину) є однією з причин різної проліферативної активності пухлинних клітин, швидкості їх росту та агресивності пухлин [14–18]. Згідно із сучасними уявленнями в злоякісних пухлинах передміхурової залози метаболізм ПА суттєво відрізняється від такого в нормальній тканині та доброякісних пухлинах цього органа [19, 20]. Але на сьогодні питання щодо можливості клінічного застосування ПА як маркерів для диференційної діагностики пухлин передміхурової залози потребує подальших досліджень.

Мета виконаної роботи — дослідити рівні сперміну та інших ПА у крові й сечі пацієнтів із РПЗ, ДППЗ та здорових чоловіків і оцінити можливість застосування ПА як неінвазивних маркерів РПЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рівні ПА (путресцину, спермідину, сперміну, їх ацетильованих форм) досліджено в крові та сечі 120 хворих на РПЗ (I стадія — 20 (16,7%), II — 55 (45,8%), III — 30 (25,0%) та IV — 15 (12,5%) пацієнтів), 30 пацієнтів із ДППЗ та 30 умовно здорових чоловіків (група контролю). Усім пацієнтам проводили лікування у відділенні пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України в період з жовтня 2017 р. по жовтень 2018 р. Хворі були обстежені з використанням загальноклінічних та променевих методів діагностики згідно зі стандартами діагностики та лікування хворих, затверджених наказами МОЗ України (Наказ МОЗ України від 04.03.2009 р. № 135 «Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з доброякісною гіперплазією передміхурової залози»; Наказ МОЗ України від 02.04.2014 р. № 235 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при раку передміхурової залози»). Усі хворі та здорові чоловіки дали поінформовану згоду на використання зразків біорідин у дослідницьких цілях. Після оперативного втручання проводилося патоморфологічне дослідження препарату з визначенням ступеня диференціювання пухлини за Глісcоном. Патоморфологічне дослідження гістологічних зрізів пухлин проводили на парафінових блоках (забарвлення зрізів гематоксиліном та еозином) відповідно до Міжнародної гістологічної класифікації ВООЗ (2006). Стадію РПЗ визначали за Міжнародною класифікацією злоякісних новоутворень TNM 7 (2009). При морфологічному дослідженні виявлено, що пухлини обстежених хворих на РПЗ належать до аденокарцином. Сума балів за шкалою Гліссона для більшості аденокарцином пацієнтів зі стадією I захворювання становила 6–7; II — 7–8; III — 8–9; IV — 8–10 балів. Серед ДППЗ були визначені такі форми: залозиста, фіброзно-залозиста, м'язово-залозиста (лейоміоматозна) залозисто-кістозна форми доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Середній вік хворих на РПЗ становив 65,8 ± 2,7 року; хворих на ДППЗ — 60,2 ± 3,6; умовно здорових чоловіків — 61,5 ± 2,7 року.

У крові хворих до хірургічного видалення пухлин визначали рівні основних фракцій ПА (сперміну, спермідину, путресцину) та їх ацетильованих форм (N^1- та N^8-ацетилспермідину, N^1-ацетилсперміну, N^1,N^{12}-діацетилсперміну). У сечі визначали рівень сперміну.

Для визначення ПА у крові використовували метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [21]. Для цього ПА після їх екстракції зі зразків крові піддавали дансилюванню за допомогою дансилхлориду. Стандартами слугували гідрохлориди ПА (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Визначення сперміну в сечі проводили методом ELISA згідно з рекомендаціями виробника [22]. Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики із застосуванням стандартних ліцензійних комп'ютерних програм Statistica 6.0, Microsoft Excel, ANOVA «Statistica».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними багатьох досліджень рівні ПА у передміхуровій залозі, особливо сперміну, найвищі порівняно з іншими тканинами організму. ПА синтезуються у клітинах залозистого епітелію передміхурової залози і залучені в багатьох біохімічних процесах, що включають клітинне розмноження, регулювання клітинного циклу і синтез протеїну. Путресцин і спермідин — важливі для росту клітин передміхурової залози, продукція їх суттєво збільшується під час швидкої проліферації. Спермін відповідає за процеси диференціювання клітин, у великих кількостях синтезується в ацинарних клітинах передміхурової залози і виділяється у просвіт передміхурової залози [23]. Але специфічна роль системи орнітиндекарбоксилаза (ОДК) — ПА у клітинній фізіології, зокрема клітин передміхурової залози, все ще повністю не вивчена. У злоякісних новоутвореннях передміхурової залози синтез ПА значно інтенсивніший порівняно з нормальною залозою. У літературі є дані про причетність ПА до виникнення і прогресії РПЗ [24, 25]. Так, на думку A. Shukla-Dave та співавторів, ОДК відіграє ключову роль у процесах малігнізації передміхурової залози [25]. Встановлено, що для нормальних і доброякісних гіперпластичних тканин передміхурової залози характерний високий вміст сперміну, тоді як у злоякісній пухлинній тканині рівні сперміну значно нижчі. Зниження вмісту сперміну в передміхуровій залозі може свідчити про перетворення тканини у злоякісний фенотип [19, 20]. Подібні дані щодо високих рівнів сперміну в нормальній передміхуровій залозі та його зниження в пухлинній тканині були отримані також іншими авторами [26, 27]. Отже, дані літератури свідчать, що обмін ПА в малігнізованій тканині передміхурової залози змінюється. Показники метаболізму ПА можна розглядати як нові біомаркери злоякісних перетворень у передміхуровій залозі та використовувати для ранньої диференційної діагностики, моніторингу і прогнозу перебігу РПЗ.

Встановлено, що в цільній периферичній крові більшості (80,0%) хворих на РПЗ, на відміну від пацієнтів із ДППЗ та здорових чоловіків, визначається N^1,N^{12}-діацетилспермін. У хворих на РПЗ рівні N^1- та N^8-ацетилспермідину не відрізнялися від таких у пацієнтів двох інших груп. Водночас рівні путресцину перевищували значення у здорових чоловіків і пацієнтів із гіперплазією передміхурової залози відповідно на 58,0 та 45,0% ($p < 0,05$), а спермідину — відповідно на 19,0 та 24,0% ($p < 0,05$). Рівні сперміну в периферичній крові хворих на РПЗ були достовірно нижчими порівняно з показниками хворих на ДППЗ (в 1,3 раза) та здорових чоловіків (в 1,4 раза) (табл. 1).

Внаслідок зниження рівня сперміну та підвищення вмісту спермідину у хворих на РПЗ зростала величина молярного співвідношення спермідин/спермін (спд/спн) порівняно з хворими на ДППЗ та здоровим контролем (у 1,6 та 1,9 раза відповідно).

Таблиця 1

Рівні ПА (нмоль/мл) у периферичній крові

ПА	Умовно здорові (n = 30)	Хворі на ДППЗ (n = 30)	Хворі на РПЗ (n = 120)
N^1- + N^8-ацетилспермідин	12,80 ± 1,52	16,48 ± 1,78	15,22 ± 0,67
N^1,N^{12}-діацетилспермін	0,00	0,00	0,45 ± 0,09*, **
Путресцин	0,23 ± 0,03	0,30 ± 0,07	0,55 ± 0,05*, **
Спермідин	12,35 ± 1,15	13,26 ± 1,18	16,36 ± 1,08*, **
Спермін	11,05 ± 0,60	10,05 ± 0,54	7,74 ± 0,50*, **
спд/спн	1,12 ± 0,15	1,32 ± 0,10	2,11 ± 0,24*, **

*$p < 0,01$ – порівняно з показниками умовно здорових чоловіків;
**$p < 0,05$ – порівняно з показниками пацієнтів із ДППЗ.

Виявлено залежність рівнів ПА у периферичній крові хворих на РПЗ від стадії пухлинного процесу (табл. 2).

Таблиця 2

Рівні ПА (нмоль/мл) у периферичній крові хворих на РПЗ залежно від стадії захворювання

ПА	Стадія РПЗ			
	I (n = 20)	II (n = 55)	III (n = 30)	IV (n = 15)
N^1- +N^8-ацетилспермідин	17,05 ± 1,88	14,73 ± 0,86	13,51 ± 1,55	14,88 ± 1,98
N^1,N^{12}-діацетилспермін	0,02 ± 0,002	0,52 ± 0,07*	0,64 ± 0,09*	0,31 ± 0,08*
Путресцин	0,40 ± 0,12	0,60 ± 0,06	0,62 ± 0,11	0,39 ± 0,08
Спермідин	14,01 ± 0,55	14,87±0,13	18,43 ± 0,37**	19,14 ± 0,51**
Спермін	9,50 ± 0,42	8,26 ± 0,34*	6,89 ± 0,27*, **	5,75 ± 0,37*, **

*$p < 0,05$ – порівняно зі стадією I; **$p < 0,05$ – порівняно зі стадією II.

З поширеністю пухлинного процесу зростав рівень спермідину, найвищі його показники спостерігали у крові хворих на РПЗ III–IV стадії. Особливо високими рівні спермідину були у хворих IV стадії з наявністю метастазів. Рівні сперміну в периферичній крові пацієнтів із РПЗ зі зростанням стадії,

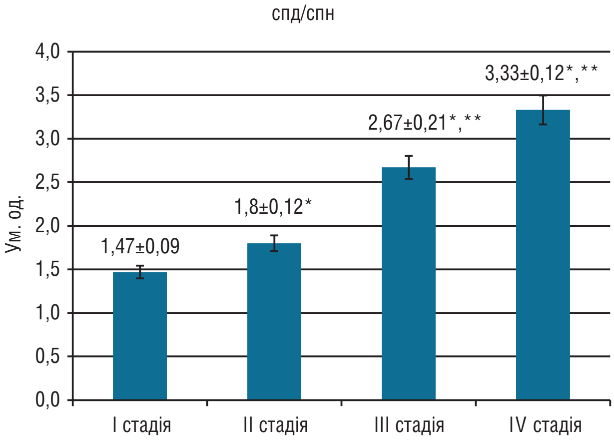

Рис. 1. Молярне співвідношення спд/спн у периферичній крові хворих на РПЗ залежно від стадії захворювання; *p < 0,05; **p < 0,01 — порівняно з I стадією

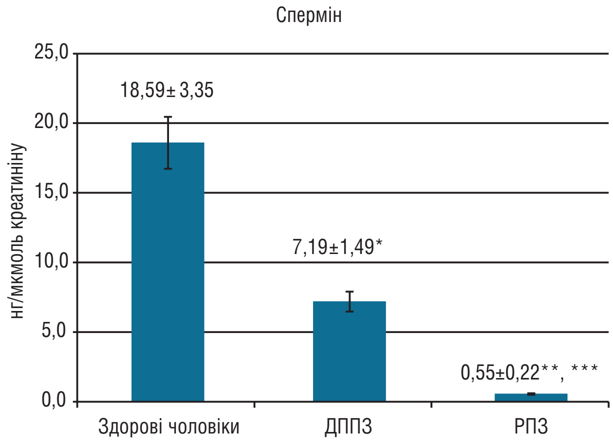

Рис. 2. Рівні сперміну в сечі здорових чоловіків та пацієнтів із ДППЗ і злоякісними пухлинами передміхурової залози; *p < 0,05 — порівняно зі здоровими чоловіками; **p < 0,01 — порівняно із пацієнтами із ДППЗ; ***p < 0,001 — порівняно зі здоровими чоловіками

навпаки, знижувалися (див. табл. 2). Окрім цього, найнижчі рівні сперміну (3–4 нмоль/мл) виявлено у хворих на РПЗ IV стадії з метастазами та в осіб з агресивними пухлинами (ступінь диференціювання яких за Гліссоном становив 9–10). Із прогресуванням захворювання зростала величина молярного співвідношення спд/спн, у хворих на РПЗ IV стадії цей показник був у 2,3 та 1,8 раза вищим порівняно з хворими I та II стадії (рис. 1).

Зниження рівня сперміну та зростання вмісту спермідину і величини молярного співвідношення спд/спн у периферичній крові хворих на РПЗ може бути відображенням інтенсифікації процесів проліферації в пухлинах при їх прогресії (при переході від індолентних форм до агресивних).

Аналіз отриманих даних щодо рівнів сперміну у сечі показав значну різницю між групами хворих на РПЗ та ДППЗ і здоровими чоловіками. Так, рівні сперміну в сечі хворих на РПЗ були у 34 рази нижчими, ніж у здорових, та у 13 разів нижчими, ніж у хворих на ДППЗ (рис. 2).

Таким чином, у периферичній крові хворих на РПЗ виявлений N^1,N^{12}-діацетилспермін, рівні сперміну суттєво нижчі, а спермідину — вищі порівняно з показниками пацієнтів з доброякісними пухлинами та здорових чоловіків. Із прогресуванням захворювання вміст сперміну в крові хворих на РПЗ знижується, а величина молярного співвідношення спд/спн зростає.

Отримані нами дані свідчать, що визначення рівнів ПА у крові та сперміну в сечі доцільно включити до переліку методів обстеження пацієнтів із підозрою на РПЗ, що дозволить удосконалити якість диференційної діагностики пухлин передміхурової залози, допоможе вирішити проблему обмеженої чутливості та специфічності сироваткового ПСА-тесту та сприятиме індивідуалізації лікування і підвищенню його ефективності.

ВИСНОВКИ

1. Для хворих на РПЗ, на відміну від здорових чоловіків та пацієнтів із ДППЗ, характерним є наявність у периферичній крові N^1,N^{12}-діацетилсперміну.
2. Зі зростанням стадії захворювання рівень сперміну в крові хворих на РПЗ значно знижується, а величина співвідношення спд/спн суттєво зростає.
3. Найнижчі рівні сперміну і найвищі величини спд/спн характерні для хворих із пухлинами з високим індексом Гліссона (9–10), що свідчить про наявність асоціативного зв'язку між цими показниками та агресивністю пухлин і гіршим прогнозом.
4. Характерним для хворих на РПЗ є різке зниження сперміну в сечі. Рівні сперміну в сечі хворих на РПЗ у 34 рази нижчі, ніж у здорових чоловіків, та у 13 разів нижчі, ніж у хворих на ДППЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Stakhovsky EA, Fedorenko ZP, Vitruk YuV, *et al.* Prostate cancer screening. Clinical Oncology 2016; (1): 50–53 (in Russian).

2. Kurzanov AN, Strygin EA, Medvedev VL. Diagnostic and prognostic markers of prostate cancer. Modern problems of science and education 2016; (2). URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24439 (in Russian).

3. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA 1997; **277** (18): 1452–55.

4. Dani H and Loeb S. The role of biomarkers in undiagnosed men. Curr Opin Urol 2017; **27** (3): 210–16.

5. Won Tae Kim, Seok Joong Yun, Wun-Jae Kim. For physicians managing voiding dysfunction, improving the detection rate of early prostate cancer and discrimination from benign prostatic hyperplasia, in a molecular biomarker aspects. Int Neurourol 2019; **23** (1): 5–12.

6. Giskeødegård GF, Hansen AF, Bertilsson H, *et al.* Metabolic markers in blood can separate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. British J. Cancer 2015; **113** (12): 1712–9.

7. Zang X, Jones CM, Long TQ, *et al.* Feasibility of detecting prostate cancer by ultraperformance liquid chromatography-mass spectrometry serum metabolomics. J Proteome Res 2014; **13** (7): 3444–54.

8. Roberts MJ, Richards RS, Chow CW, *et al.* Seminal plasma enables selection and monitoring of active surveillance candidates using nuclear magnetic resonance-based metabolomics: A preliminary investigation. Prostate Int 2017; **5** (4): 149–57.

9. Giskeødegård GF, Bertilsson H, Kirsten MS, *et al.* Spermine and citrate as metabolic biomarkers for assessing prostate cancer aggressiveness. PLoS One 2013; **8** (4): e62375.

10. Tik-Hung Tsoi, Chi-Fai Chan, Wai-Lun Chan. Urinary polyamines: a pilot study on their roles as prostate cancer detection biomarkers. PLOS ONE 2016; **11** (9): e0162217.

11. Braadland PR, Giskeødegård GF, Sandsmark E, *et al.* *Ex vivo* metabolic fingerprinting identifies biomarkers predictive of prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. British J Cancer 2017; **117**: 1656–64.

12. Vandergrift LA, Decelle EA, Kurth J, *et al.* Metabolomic Prediction of Human Prostate Cancer Aggressiveness:Magnetic Resonance Spectroscopy of Histologically Benign Tissue. Scientific Reports 2018; **8**: 4997–4809.

13. Esmaeili M, Tayari N, Scheenen T, *et al.* Simultaneous 18F-fluciclovinePositron Emission Tomography and Magnetic Resonance SpectroscopicImaging of Prostate Cancer. Frontiers in Oncology 2018; **8**: 516.

14. Berdinsky NK, Zaletok SP. Polyamines and tumor growth. Naukova Dumka, Kyiv, 1987, 141 p. (in Russian).

15. Gerner E, Meyskens F. Polyamines and cancer: old molecules, new understanding. Nature reviews 2004; **4** (10): 781–92.

16. Zaletok SP. Polyamines — markers of tumor growth and targets for anticancer therapy. Thesis for the degree of Doctor of Biological Sciences (D. Biol. Sci.) speciality 14.01.07 — oncology. Kyiv, 2007. 37 p. (in Ukrainian).

17. Zaletok SP. The role of polyamines in carcinogenesis and tumor growth. Oncology. Selected lectures for students and doctors ed. VF Chekhun. Kyiv, 2010: 354–70 (in Ukrainian).

18. Kuniyasu S. The mechanisms by which polyamines accelerate tumor spread. J Exp Clin Cancer Res 2011; **30** (1): 95–9.

19. **Schipper RG, Romijn JC, Cuijpers VMJI, *et al.*** Polyamines and prostatic cancer. Biochemical Society Transactions 2003; **31** (2): 375–80.

20. van der Graaf M., Schipper RG, Oosterhof GO, *et al.* Proton MR spectroscopy of prostatic tissue focused on the detection of spermine, a possible biomarker of malignant behavior in prostate cancer. MAGMA 2000; **10** (3): 153–9.

21. Gerbaut L. Determination of erythrocytic polyamines by reversed-phase liquid chromatography. Clin.Chem 1991; **37** (12): 2117–20.

22. www.elisakit.cc

23. Corbin JM, Ruiz-Echevarría MJ. One-carbon metabolism in prostate cancer: the role of androgen signaling. Int J Mol Sci 2016; **17** (8): 1208–34.

24. Huang W, Eickhoff JC, Ghomi FM, *et al.* Expression of spermidine/spermine N1-acetyl transferase (SSAT) in human prostate tissues is related to prostate cancer progression and metastasis. Prostate 2015; **75** (11): 1150–59.

25. Shukla-Dave A, Castillo-Martin M, Chen M, *et al.* Ornithine decarboxylase is sufficient for prostate tumorigenesis via androgen receptor signaling. Am J Pathol 2016; **186** (12): 3131–45.

26. Cohen RJ, Fujiwara K, Holland JW, *et al.* Polyamines in prostatic epithelial cells and adenocarcinoma: the effects of androgen blockade. Prostate 2001; **49** (4): 278–84.

27. Kdadra M, Höckner S, Leung H, *et al.* Metabolomics biomarkers of prostate cancer: a systematic review. Diagnostics 2019; **9** (1): 21.

BLOOD AND URINE POLYAMINES AS NEW DIAGNOSTIC MARKERS OF PROSTATE CANCER

S.P. Zaletok, O.O. Klenov, S.V. Gogol, V.V. Bentrad, E.O. Stakhovsky, Yu.U. Vitruk, B.O. Grechko

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. *Prostate cancer (PC) is one of the prevalent malignancies in men of 50 and more years old. Currently, the commonly used marker for PC screening is PSA (prostate specific antigen). But PSA test is not enough sensitive and specific. Therefore, it is extremely important to find and develop new markers, in particular those that could be identified in the biological fluids of patients. Polyamines (PAs) deserve special attention as potential markers for differential diagnosis of PC.* ***Aim:*** *to specify level of spermine and other PA in blood and urine of the patients with PC, benign prostate tumors (BPT) and practically healthy men and evaluate efficacy of PA as extratumoral PC markers.* ***Object and methods:*** *level of PA (putrescine, spermidine, spermine and their acetylated forms) were measured in blood and urine of 120 PC patients, 30 BPT patients and 30 practically healthy men (control group). PA content was measured by HPLC and ELISA methods. Statistical data treatment was done using standard licensed computer programs STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA «Statistica».* ***Results:*** *spermine level in the PC patients' blood was shown to be significantly lower versus both BPT patients and practically healthy men. During the disease progress (from indolent to aggressive cancer), both blood spermidine level and spermidine/spermine ratio increase. In blood of PC patients, in contrary to BPT patients and healthy men, N1,N12-diacetylspermine was found. In PC patients urine, spermine level was 34 times lower than in healthy men and 13 times lower than in BPT patients.* ***Conclusion:*** *it is expedient to include PA measurement into the list of methods using to examine the patients with the prostate tumors. This would be useful to refine differential diagnosis of the prostate tumors and promote individualized therapy.*

Keywords: prostate cancer, biochemical markers, polyamines.

Адреса для листування:
Залєток С.П.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: sophiazaletok@ukr.net

Одержано: 20.08.19