



Цинк как возможная мишень терапии при заболеваниях простаты

А.З. Винаров¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Россия, 119991, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

Контакты: Винаров Андрей Зиновьевич, avinarov@hotmail.com

Аннотация: цинк играет ключевую роль в поддержании и функциональной целостности предстательной железы. Он участвует в регуляции синтеза ДНК, окислительно-восстановительного гомеостаза и апоптоза. Нарушение метаболизма цинка рассматривается как один из факторов патогенеза хронического простатита, доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. В обзоре представлены молекулярные механизмы антипролиферативного, противовоспалительного и проапоптотического действия цинка, а также данные экспериментальных и клинических исследований. Особое внимание уделено терапевтическим стратегиям восстановления цинкового баланса, включая применение биологического препарата Афалаза®, содержащего технологически обработанные аффинно очищенные антитела к простат-специфическому антигену (ТО АТ-ПСА) и технологически обработанные аффинно очищенные антитела к эндотелиальной NO синтазе (ТО АТ-eNOS). Доклинические данные свидетельствуют о способности препарата влиять на уровень цинка и улучшать функциональное состояние предстательной железы. Представленные сведения подтверждают перспективность цинка как терапевтической мишени при заболеваниях простаты.

Ключевые слова: цинк; предстательная железа; хронический простатит; гиперплазия предстательной железы; рак предстательной железы; апоптоз; воспаление; антиоксидантная защита; Афалаза®.

Zinc as a possible target of treatment in prostate diseases

A.Z. Vinarov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Institute of Urology and Human Reproductive Health, Trubetskaya str., 8, building 2, 119991, Moscow, Russia

Contacts: Vinarov Andrey Zinovievich, avinarov@hotmail.com

Abstract. Zinc is a critical trace element involved in the maintenance of structural and functional integrity of the prostate gland. It participates in the regulation of DNA synthesis, oxidative homeostasis, and programmed cell death. Disturbances in zinc metabolism are increasingly recognized as contributing factors in the pathogenesis of chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, and prostate cancer. This review summarizes current data on the molecular mechanisms of zinc's antiproliferative, anti-inflammatory, and proapoptotic activity, drawing from both experimental models and clinical studies. Special attention is given to pharmacological approaches aimed at restoring zinc homeostasis, including the use of Afalaza—a bioregulatory drug containing technologically processed affinity purified antibodies to prostate-specific antigen (PSA) and endothelial NO synthase. Preclinical findings suggest that Afalaza contributes to influence of zinc levels and improvement of prostate function. The available evidence highlights the therapeutic potential of zinc in the prevention and treatment of prostate disorders.

Keywords: zinc; prostate gland; chronic prostatitis; benign prostatic hyperplasia; prostate cancer; apoptosis; inflammation; antioxidant defense; Afalaza.



В человеческом организме содержится 1,4–2,3 г цинка, 90% которого распределяется в тканях, а около 0,1% циркулирует в плазме. Внутриклеточный цинк существует в связанных и свободных формах, и его внутренняя концентрация регулируется транспортными белками^[1]. Ключевыми транспортными белками являются ZIP — увеличивают внутриклеточную концентрацию цинка и ZnT (транспортёры цинка) — выводят цинк из цитоплазмы^[2].

Цинк участвует в функционировании критических ферментов, включая ДНК и РНК-полимеразы, дыхательную цепь, цитохром P450, каталазы, миелопероксидазы и тиреопероксидазы, цитохромоксидазы, карбоангидразы, карбоксипептидазы и других^[3]. Он включен в структуру супероксиддисмутазы (СОД) и действует как мощный антиоксидант, предотвращая окисление липидов и защищая клеточные мембраны от повреждений^[4]. Функция цинка как антиоксиданта является ведущей в предотвращении повреждения, вызванного свободными радикалами при воспалительных процессах^[5].

Цинк сохраняет структуру ДНК, РНК и рибосом, играя важную роль в процессе трансляции. Дефицит цинка может привести к задержке роста, возникновению когнитивных нарушений, задержке полового созревания^[6].

Цинк влияет на гормональный статус организма, участвуя в формировании и регуляции активности гормонов тимуса, щитовидной железы и поджелудочной железы. Дефицит цинка способствует нарушению толерантности к глюкозе и может наблюдаться у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Цинк необходим для функционирования тимуса, формирования Т-клеточного иммунитета, нейтрофилов, макрофагов и естественных киллеров. Дефицит цинка активирует фактор NF-κB и негативно влияет на активность тимulina, рост и функционирование Т- и В-лимфоцитов, фагоцитоз и продукцию цитокинов^[7].

Нарушение содержания цинка может привести к возникновению злокачественных заболеваний простаты, молочной железы^[8].

В предстательной железе цинк выполняет ряд важных функций, его концентрация в простате выше, чем в других органах.

Наиболее высокая концентрация цинка обнаруживается в периферической зоне, что связано с ее функциональной активностью и секреторной ролью в образовании простатической жидкости. Цинк входит в состав секрета предстательной железы, оказывая антимикробное действие, участвует в синтезе тестостерона, обеспечивает созревание и подвижность сперматозоидов, поддерживает оптимальную консистенцию семенной жидкости⁹.

Цинк является необходимым компонентом для поддержания нормального клеточного гомеостаза и предотвращения гиперплазии или образования злокачественных клеток простаты^[10].

Добавление цинка в культуру клеточных линий карциномы предстательной железы человека приводит к снижению их способности к пролиферации. Под его воздействием останавливается клеточное деление на этапах G2 (перемитотический) и М (митотический), а число клеток, находящихся в S-фазе (репликации ДНК), сокращается. Одновременно происходит выявление клеток с нарушенной структурой ДНК, что указывает на индуцирование апоптоза^[11].

Цинк индуцирует митохондриальный апоптогенез в клетках предстательной железы. Высвобождение из митохондрий цитохрома С вызывает активацию каспазы-9 и каспазы-3, что приводит к фрагментации ядерной ДНК. Помимо митохондриального апоптогенеза цинк подавляет активность ядерного фактора NF-κB (фактор транскрипции). Добавление сульфата цинка в клеточную культуру карциномы ПЖ вызвало повышение уровня белка с проапоптотической активностью, что приводило к увеличению внутриклеточного белкового фактора (Bax/ Bcl-2)^[12].

С содержанием цинка связана барьерная функция предстательной железы. Роль простатического антибактериального фактора играет Zn-пептидный комплекс, образующийся в предстательной железе^[13,14].

Отмечаются изменения концентрации цинка в простате с возрастом. Исследование Daragó A. и соавт. на ткани предстательной железы человека, полученной из аутопсийных образцов 147 пациентов в возрасте от 20 до 83 лет, уровень цинка измерялся методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Было обнаружено, что концентрация цинка в центральной части простаты с возрастом увеличивается. У пациентов старше 36 лет уровень цинка в центральной зоне предстательной железы вдвое выше, чем в периферической части. В периферической части не наблюдалось значительного увеличения цинка с возрастом. Эти данные указывают на возможное влияние дефицита цинка на развитие рака простаты и гиперплазии предстательной железы (ГПЖ), а достаточный уровень микроэлемента при ГПЖ может подавлять пролиферацию клеток через ингибирование 5-α редуктазы^[15].

Заболевания, связанные с изменением уровня цинка в простате

Дефицит цинка в ткани предстательной железы может привести к различным ее заболеваниям:

Простатит: снижение уровня цинка может



обуславливать снижение барьерной функции простатического эпителия. В исследовании Gómez и соавт. был проведен анализ простатической жидкости 10 пациентов с простатитом, в группу контроля вошли 10 здоровых добровольцев. Определение концентрации цинка производилось методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической авторизацией. По результатам работы показатели опытной группы были достоверно ниже группы контроля. Авторы ассоциируют снижение уровня цинка со снижением бактериального фактора (PAF)^[16].

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: снижение уровня цинка может провоцировать возникновение ГПЖ. В исследовании Christudoss P et al. концентрация уровня Zn в ткани предстательной железы оценивалась методом атомно-абсорбционной спектроскопии. По результатам: при ГПЖ наблюдалось снижение среднего уровня цинка в гиперпластических тканях на 61% по сравнению с нормальной тканью^[17].

Рак предстательной железы: в мета-анализе Shahrzad Shahrokhi Nejad и соавт. было включено 52 исследования с общим числом пациентов 163909 с раком предстательной железы. Уровень цинка в простатической жидкости и ткани простаты были значительно ниже, чем в группе контроля у здоровых пациентов. Поэтому, поддержание нормального уровня цинка может играть важную защитную роль при раке простаты, что может быть использовано в лечении и профилактике развития этих заболеваний^[18].

Применение препаратов, влияющих на уровень цинка для терапии заболеваний предстательной железы.

Цинк может оказывать положительное влияние на здоровье простаты. Интерес к биологически активным добавкам (БАД) с цинком возник более 15 лет назад и был описан в статье Alejandro Gonzalez et al. В своей работе авторы отметили, что потребление БАД может уменьшить риск развития клинически значимых форм рака простаты^[19]. Однако, чрезмерное потребление цинка может сопровождаться негативными последствиями. Исследование Johnson A. и соавт. показало, что высокие дозы цинка могут привести к увеличению количества нежелательных явлений и госпитализации по поводу инфекции мочевыводящих путей и мочекаменной болезни^[20].

В своей работе Zhang и соавторы исследовали влияние приема цинка после постановки диагноза РПЖ. В исследовании приняли участие 5788 мужчин с неметастатическим раком простаты, наблюдаемых на протяжении среднего периода в 11 лет. Авторы обнаружили, что применение добавок цинка в низких дозах (1–24 мг в день) после постановки диагноза было

связано со снижением риска летального исхода рака предстательной железы (HR 0.55) и общей смертности (HR 0.77). Исследование подчеркивает потенциальную пользу низких доз цинка для профилактики выживаемости, но требуются дальнейшие исследования^[21].

Как андрогены, так и рецепторы андрогенов (АР) играют ключевую роль в росте нормальной простаты, развитии и прогрессии РПЖ^[22]. Как член суперсемейства стероидных рецепторов, АР является ядерным рецептором, который функционирует как лиганд-зависимый фактор транскрипции^[23]. При отсутствии связывания лиганда рецептор инактивируется в цитоплазме шаперонами, такими как белки теплового шока (БТШ). При связывании с лигандом, таким как тестостерон, АР высвобождается из БТШ, димеризуется и быстро транслоцируется в ядро^[24]. Транслоцированный АР связывается с элементами андрогенного ответа (ARE) на целевых промоторах, где он взаимодействует с другими факторами и активирует транскрипцию целевого гена. Наиболее широко изученным и клинически используемым целевым геном АР является простатспецифический антиген (ПСА). ПСА представляет собой химотрипсин-подобную сериновую протеазу, и ее экспрессия строго регулируется АР^[25]. Phuong Kim To и соавторы изучили влияние цинка на экспрессию андрогенного рецептора (АР) и рост клеток рака предстательной железы (РСа). Используемые клетки РПЖ с АР(+) представляли собой LNCaP, C4-2 и TRAMP-C2, в то время как клетки РПЖ с дефицитом АР (АР(-)) представляли собой PC3 и DU145. Каждая линия клеток была обработана ZnCl₂ в концентрациях 0–300 мкМ. Рост клеток измерялся с помощью анализа с бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ) после 48–72 ч инкубации с солью цинка. Авторы отмечают, что уровень цинка в клетках предстательной железы существенно снижается при развитии рака, однако роль этого процесса оставалась неясной. В своей работе исследователи продемонстрировали, что цинк угнетает рост АР(+) клеток простатической карциномы путем посттранскрипционной регуляции экспрессии АР, в то время как на клетки, не содержащие АР, цинк не оказывает значительного влияния. Кроме того цинк снижает экспрессию простат-специфического антигена (ПСА) и подавляет андроген-зависимую транскрипцию. Исследования на мышах с ксенотрансплантатами показали, что инъекции цинка приводят к уменьшению опухолей и угнетению экспрессии АР в опухолевых тканях. Эти результаты подчеркивают важность восстановления нормального уровня цинка для остановки прогрессии рака предстательной железы^[26].



Экспериментальные данные, продемонстрированные в исследовании Е. Но и Yang Song, поддерживают гипотезу о том, что высокие концентрации цинка могут способствовать предотвращению развития рака. Возможные механизмы включают ингибирование терминального окисления, индукцию апоптоза митохондрий и подавление активности NF- κ B. Кроме того цинк может играть важную роль в поддержании целостности ДНК в нормальных эпителиальных клетках простаты, модулируя функции белков, ответственных за репарацию ДНК и реакцию на повреждение. Несмотря на то что исследования дали смешанные результаты, экспериментальные данные свидетельствуют о защитной роли цинка в профилактике и лечении заболеваний простаты^[27].

Для исследования причин возникновения заболевания и разработки методов лечения используют линии клеток ВРН-1, являющиеся общепринятой моделью гиперплазии простаты и РС-3, являющуюся клеточной линией рака предстательной железы. В своем исследовании Yan и проводили оценку влияния цинка на подавление пролиферации клеток рака простаты на модели линии РС-3 и линии ВРН-1, а также изучение потенциальных механизмов этого действия. Клетки РС-3 и ВРН-1 инкубировали с цинком в концентрациях 0–250 мкМ в течение 24 и 48 часов. Оценка апоптоза производилась путем определения экстернализацию фосфатидилсерина, дополнительно измеряли активацию каспаз и изучали соотношение экспрессии проапоптотического белка BAX и антиапоптотического Bcl-2. Анализировали влияние на рост и жизнеспособность клеток. Авторы обнаружили, что клетки ВРН-1 были более чувствительны к антипролиферативным эффектам цинка по сравнению с РС-3. В частности, цинк вызывал апоптоз в клетках ВРН-1, что сопровождалось снижением экспрессии Bcl-2 и увеличением активности каспаз, а также снижением активности NF κ B. В РС-3, напротив, требовались более высокие концентрации цинка для достижения значительного эффекта, при этом отмечался рост уровня Bcl-2:BAX. Это исследование подчеркивает важность изучения роли цинка в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза как в доброкачественных, так и в злокачественных клетках предстательной железы, что может быть полезным для разработки новых терапевтических подходов в лечении заболеваний предстательной железы^[28].

Исследование, проведенное Li и соавторами, рассматривает роль цинка в канцерогенезе простаты, подчеркивая его значение в снижении прогрессии рака. Авторы подчеркивают, что простата содержит высокие уровни цинка, однако при развитии рака содержание цинка в тканях предстательной железы

резко снижается. Исследование показало, что цинк участвует в регуляции различных сигнальных путей, подавляет клеточную пролиферацию и индуцирует апоптоз в клетках рака предстательной железы. Исследования продемонстрировали, что цинк способен подавлять метастазирование рака, ингибируя эпителиально-мезенхимальный переход, миграцию и инвазию опухолевых клеток. Кроме того, авторы отмечают важность транспортеров цинка и их роль в поддержании гомеостаза и подавлении развития опухолей. Это исследование подчеркивает потенциал цинка как биомаркера для ранней диагностики рака предстательной железы^[29].

Влияние препаратов для лечения предстательной железы на метаболизм цинка

Тамсулозин — альфа1-адреноблокатор, является препаратом первой линии терапии симптомов нижних мочевых путей, связанных с гиперплазией предстательной железы (ГПЖ).

Исследования, посвященные влиянию тамсулозина на уровень цинка в предстательной железе, ограничены. В настоящее время нет прямых доказательств, что тамсулозин изменяет концентрацию цинка в предстательной железе.

Растительные препараты на основе экстракта плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*). Препараты используются для лечения симптомов нижних мочевых путей, связанных с ГПЖ. Экстракт *Serenoa repens* влияет на метаболизм стероидов в предстательной железе, оказывает антиандрогенное и противовоспалительное действие.

Экстракт *Serenoa repens* может опосредованно влиять на уровень цинка в предстательной железе, воздействуя на процесс воспаления, но прямые подтверждения о влиянии на уровень цинка на данный момент отсутствуют^[30].

Афалаза® является биологическим препаратом, полученным по градуальной технологии^[31], содержащим технологически обработанные аффинно очищенные антитела к простат-специфическому антигену (ТО АТ-ПСА) и технологически обработанные аффинно очищенные антитела к эндотелиальной NO синтазе (ТО АТ-eNOs). Данный препарат применяется для лечения гиперплазии предстательной железы и связанных с ней расстройств мочеиспускания.

Механизм действия препарата Афалаза® связан с синергетическим эффектом двух активных компонентов. ТО АТ-eNOs улучшают васкуляризацию сосудов и оказывают эндотелиопротективное действие, усиливая антипролиферативную и противовоспалительную активность ТО АТ-ПСА^[32].

На модели хронического асептического

воспаления предстательной железы крыс оценивали концентрацию ионов цинка у мышей, получавших ТО АТ-ПСА по сравнению с контролем. В ventральной доле предстательной железы контрольной группы концентрация цинка была на уровне $0,96 \pm 0,06$ мг/100 г. В группе ТО АТ-ПСА содержание цинка было значимо выше — $2,09 \pm 0,023$ мг/100 г ($p < 0,05$). Повышение уровня цинка в ткани простаты улучшало барьерную функцию простатического эпителия, нормализовало баланс андрогенов, что приводило к улучшению функционального состояния предстательной железы и угнетению воспалительного процесса^[33]. Полученные данные раскрывают новые возможности противовоспалительного действия ТО АТ-ПСА, реализуемого через влияние на уровень цинка в ткани предстательной железы.

Препарат Афалаза® является препаратом регуляторного типа. Воздействие активных веществ препарата Афалаза® на уровень цинка в ткани простаты позволяет использовать ее для оптимизации терапевтических подходов в профилактике и лечении заболеваний предстательной железы, связанных с дефицитом цинка.

Заключение

Цинк играет важную роль в поддержании здоровья предстательной железы и может быть использован в терапии заболеваний простаты. Поддержание нормальной концентрации цинка в простатическом секрете обеспечивает антимикробную защиту, регуляцию клеточного роста и антиоксидантную активность, что критически важно для предотвращения воспалительных и злокачественных процессов. Экспериментальные данные подтверждают способность цинка ингибировать пролиферацию опухолевых клеток через активацию апоптоза и подавление сигнальных путей, включая NF- κ B, что делает его перспективным для оптимизации методов терапии заболеваний простаты. Потенциально перспективным направлением является изучение синергии цинка с существующими препаратами и разработка методов коррекции его дефицита с учетом особенностей пациентов. Таким образом, дальнейшие исследования в этой области могут способствовать возникновению новых подходов в профилактике и лечении патологий предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Братчиков О.И., Тюзиков И.А., Греков Е.А., Новиков А.В. Роль цинка в поддержании здоровья предстательной железы и при хроническом простатите. Андрол Генит Сург. 2024;25(1):40–8. doi: 10.62968/2070-9781-2024-25-1-40-48 [Bratchikov O.I., Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Novikov A.V. The role of zinc in a healthy prostate gland and in chronic prostatitis. Androl Genit Surg. 2024;25(1):40–8. doi:10.62968/2070-9781-2024-25-1-40-48]
2. Costello L., Franklin R. A Proposed Efficacious Treatment with Clioquinol (Zinc Ionophore) and Cabergoline (Prolactin Dopamine Agonist) for the Treatment of Terminal Androgen-independent Prostate Cancer. Why and How? Journal of clinical research in oncology. 2019;2.
3. Mary R., Grenner D., Mays P., Rodwell V. Biohimija cheloveka: World; BINOM, Knowledge Laboratory: Moscow, Russia, 2004.
4. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. J Nutr. 2000;130(5S Suppl):1447S–54S. doi:10.1093/jn/130.5.1447S.
5. Prasad AS. Zinc in humans: Health disorders and therapeutic effects//Микроэлементы в медицине 15(1): 3–12.
6. Aliev G., Li Y., Chubarev V.N., Lebedeva S.A., Parshina L.N., Trofimov B.A., et al. Application of Acyrol in the context of zinc deficiency and perspectives. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2104. doi:10.3390/ijms20092104.
7. Aliev G., Li Y., Chubarev V.N., Lebedeva S.A., Parshina L.N., Trofimov B.A., et al. Application of Acyrol in the context of zinc deficiency and perspectives. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2104. doi:10.3390/ijms20092104.
8. Wang J., Zhao H., Xu Z., Cheng X. Zinc dysregulation in cancers and its potential as a therapeutic target. Cancer Biol Med. 2020;17(3):612–25. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0106.
9. Ефремов Е.А., Окхоботов Д.А., Мелник Я.И. Применение препарата Селенцинк плюс в комбинированной терапии хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы [Efremov E.A., Okhobotov D.A., Melnik Ya.I. The use of Selzink Plus in the combined therapy of chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia. Pharmateca. 2008;(16)].
10. Саяпина И.Ю., Целуйко С.С., Чередниченко О.А. Биологическая роль цинка в предстательной железе (молекулярные аспекты). Дальневосточный медицинский журнал. 2015. №2. С.137–143 [Sayapina IY, Tseluyko SS, Cherednichenko OA. Biological role of zinc in the prostate gland (molecular aspects). Dalnevostochny Meditsinsky Zhurnal. 2015;(2). pp.137–143. Russian.]
11. Zaichick V.Y., Sviridova T.V., Zaichick S.V. Zinc in human prostate gland: Normal, hyperplastic and cancerous. J Radioanal Nucl Chem. 1997;217(2):157–61. doi:10.1007/bf02034434.
12. Liang J.Y., Liu Y.Y., Zou J., Franklin R.B., Costello L.C., Feng P. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. Prostate. 1999;40(3):200–7. doi:10.1002/(sici)1097-0045(19990801)40:3<200::aid-pros8>3.0.co;2-3.
13. Sayapina I.Y., Tseluyko S.S., Cherednichenko O.A. Biological role of zinc in the prostate (molecular aspects)//Far Eastern Medical University. 2015. №2.
14. Prasad A.S., Beck F.W.J., Bao B., Fitzgerald J.T., Snell D.C., Steinberg J.D., et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. Am J Clin Nutr. 2007;85(3):837–44. doi:10.1093/ajcn/85.3.837
15. Fair W.R., Couch J., Wehner N. Prostatic antibacterial factor identity and significance. Urology. 1976;7(2):169–77. doi:10.1016/0090-4295(76)90305-8.
16. Daragó A., Klimczak M., Stragierowicz J., Jobczyk M., Kilanowicz A. Age-related changes in zinc, copper and selenium levels in the human prostate. Nutrients. 2021;13(5):1403. doi:10.3390/nu13051403.
17. Gómez Y., Francisco, Espinoza F., Denny, Vásquez A.G., Moran V. Zinc levels in prostatic fluid of patients with prostate pathologies. Investigación clínica. 2007.
18. Christudoss P., Selvakumar R., Fleming J.J., Gopalakrishnan



- G. Zinc status of patients with benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma. *Indian J Urol.* 2011;27(1):14–8. doi:10.4103/0970-1591.78405.
19. Shahrokhi Nejad S., Golzari Z., Zangiabadian M., Salehi Amniyeh Khozani A.A., Ebrahimi R., Nejadghaderi S.A., et al. The association between zinc and prostate cancer development: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2024;19(3):e0299398. doi:10.1371/journal.pone.0299398.
20. Gonzalez A., Peters U., Lampe J.W., White E. Zinc intake from supplements and diet and prostate cancer. *Nutr Cancer.* 2009;61(2):206–15. doi:10.1080/01635580802419749
21. Johnson A.R., Munoz A., Gottlieb J.L., Jarrard D.F. High dose zinc increases hospital admissions due to genitourinary complications. *J Urol.* 2017;177(2):639–43. doi:10.1016/j.juro.2006.09.047
22. Zhang Y., Stopsack K.H., Wu K., Song M., Mucci L.A., Giovannucci E. Post-diagnostic zinc supplement use and prostate cancer survival among men with nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 2023;209(3):549–56. doi:10.1097/JU.0000000000003080
23. Lonergan P.E., Tindall D.J. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J Carcinog.* 2011;10(1):20. doi:10.4103/1477-3163.83937
24. Lee D.K., Chang C. Endocrine mechanisms of disease: Expression and degradation of androgen receptor: mechanism and clinical implication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4043–54. doi:10.1210/jc.2003-030261.
25. Mills I.G. Maintaining and reprogramming genomic androgen receptor activity in prostate cancer. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(3):187–98. doi:10.1038/nrc3678.
26. Yeung F., Li X., Ellett J., Trapman J., Kao C., Chung L.W. Regions of prostate-specific antigen (PSA) promoter confer androgen-independent expression of PSA in prostate cancer cells. *J Biol Chem.* 2000;275(52):40846–55. doi:10.1074/jbc.M002755200.
27. To P.K., Do M.-H., Cho Y.-S., Kwon S.-Y., Kim M.S., Jung C. Zinc inhibits expression of androgen receptor to suppress growth of prostate cancer cells. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3062. doi:10.3390/ijms19103062.
28. Ho E., Song Y. Zinc and prostatic cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(6):640–5. doi:10.1097/mco.0b013e32833106ee.
29. Yan M., Hardin K., Ho E. Differential response to zinc-induced apoptosis in benign prostate hyperplasia and prostate cancer cells. *J Nutr Biochem.* 2010;21(8):687–94. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.04.002
30. Li D., Stovall D.B., Wang W., Sui G. Advances of zinc signaling studies in prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):667. doi:10.3390/ijms21020667
31. Bertaccini A., Giampaoli M., Cividini R., Gattoni G., Sanseverino R., Realfonso T., et al. Observational database serenoa repens (DOSSER): overview, analysis and results. A multicentric SIUrO (Italian Society of Oncological Urology) project. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale.* 2012;84:117–22.
32. ОХЛП препарата Афалаза®. Регистрационный номер ЛП-№(000021)-(ПГ-РУ) <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=674ebc5b30dcf80fa3859edf&codeId=P.MM.01>
33. Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Лоскутова О.П., Баранова О.В., Сергеева С.А., Мартюшев А.В., Эпштейн О.И. Антитела к простатоспецифическому антигену в сверхмалых дозах: влияние на морфологическое и функциональное состояние предстательной железы крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002;Прил.4:104–6.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»

Сведения об авторах

Винаров Андрей Зиновьевич — д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМСУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, Россия, г.Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2; ORCID iD 0000-0001-9510-9487.