

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СПЕРМИНА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Николаев А.А., Сахаров М.Е.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», Астрахань, e-mail: chimnik@mail.ru

Спермин, важный член семейства полиаминов, существует во всех организмах и необходим для нормальной жизнедеятельности, роста и функции клеток. По сравнению с другими органами человека спермин больше всего содержится в простате, и он выявляется в моче, тканях, простатическом соке и эритроцитах. Значительное снижение уровня спермина наблюдается в ткани рака предстательной железы (РПЖ) по сравнению с нормальной простатой и доброкачественной опухолью предстательной железы. Содержание спермина при РПЖ было значительно снижено у 80% пациентов с более высокой степенью злокачественности (по шкале Глисона ≥ 7). При исследовании мочи больных РПЖ было показано сначала повышение уровня общих полиаминов, но оказалось, что это повышение обусловлено путресцином и спермидином, но не спермином. Уровень спермина в моче был значительно ниже у мужчин с РПЖ. Показано, что у мужчин с повышенным уровнем ПСА 4,0–20,0 нг/мл содержание спермина в моче можно рассматривать как неинвазивный тест для выявления мужчин с более высоким риском РПЖ высокой степени злокачественности. Пониженный уровень спермина может быть использован в качестве индикатора трансформации злокачественного фенотипа из нормального в злокачественную ткань простаты. Измерения уровня полиаминов в клеточных линиях РПЖ с разной степенью дифференцировки показали, что низкодифференцированные клеточные линии содержат более низкие концентрации спермина. Хотя конкретный механизм регуляции уровня спермина в развитии РПЖ до сих пор не ясен, продолжающиеся исследования метаболизма спермина и его связи с патофизиологией РПЖ открывают новые возможности в диагностической и терапевтической роли спермина в лечении РПЖ.

Ключевые слова: спермин, простата, рак предстательной железы, моча, диагностика.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SPERMIN IN PROSTATE CANCER

Nikolaev A.A., Sakharov M.E.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: chimnik@mail.ru

Spermine, an important member of the polyamine family, exists in all organisms and is essential for normal life, growth and function of cells. Compared to other human organs, spermine is found most in the prostate and is found in urine, tissues, prostatic juice, and erythrocytes. A significant decrease in spermine levels is observed in prostate cancer (PCa) tissue compared to normal prostate and benign prostate tumors. Spermine content in prostate cancer was significantly reduced in 80% of patients with a higher grade of malignancy (Gleason score ≥ 7). When examining the urine of patients with prostate cancer, an increase in the level of total polyamines was first shown, but it turned out that this increase was due to putrescine and spermidine, but not spermine. Urine spermine levels were significantly lower in men with PCa. It has been shown that in men with an elevated PSA level of 4.0-20.0 ng/mL, urine spermine may act as a non-invasive test to identify men at higher risk for high-grade PCa. Decreased spermine levels can be used as an indicator of the transformation of the malignant phenotype from normal to malignant prostate tissue. Measurements of the level of polyamines in PCa cell lines with different degrees of differentiation showed that poorly differentiated cell lines contain lower concentrations of spermine. Although the specific mechanism by which spermine levels are regulated in the development of PCa is still unclear, ongoing research on spermine metabolism and its relationship to PCa pathophysiology opens up new possibilities for the diagnostic and therapeutic role of spermine in the treatment of PCa.

Keywords: spermine, prostate, prostate cancer, urine, diagnostics.

Полиамины путресцин, спермидин и спермин представляют собой небольшие поликатионы, полученные из аминокислот, и существуют во всех организмах, они необходимы для нормального роста и функционирования клеток [1]. Раковые клетки демонстрируют отличные от нормальных клеток фенотипы, и эти отличные фенотипы

приводят к глубоким метаболическим изменениям, которые имеют решающее значение для развития и прогрессирования рака [2].

В предстательной железе метаболизм полиаминов особенно важен, поскольку она синтезирует и накапливает самые высокие уровни полиаминов, особенно спермина. Спермин впервые был обнаружен в сперме человека еще в XVII веке Антони ван Левенгуком [3]. Высокая секреторная активность клеток железистого эпителия, главных желез предстательной железы, поддерживает относительно высокий уровень спермина в секрете здоровой простаты. Ранее Харрисон [4] в своих исследованиях обнаружил, что предстательная железа человека синтезирует самые высокие уровни спермина в день, в среднем 130 мг/100 г, что значительно выше уровня, который вырабатывает ткань поджелудочной железы, которая производит второй по величине уровень спермина в день (16 мг/100 г). Цель такой высокой скорости синтеза состоит в том, чтобы выделять его в секрет предстательной железы, что делает предстательную железу единственной тканью человека, в которой наибольшая доля синтезируемых полиаминов в первую очередь предназначена для экспорта, а не для поддержки клеточной пролиферации [5].

Цель исследования – оценка клинико-диагностического потенциала определения уровня спермина в диагностике рака простаты.

На ранней стадии рак предстательной железы (РПЖ) в большинстве случаев не выходит за пределы органа и развивается медленно, без симптомов [6]. Была обнаружена значительная связь между уровнями спермина в моче/тканях и степенью злокачественности опухоли у пациентов с РПЖ. Ткани нормальной и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) имеют высокое содержание спермина, тогда как при развитии РПЖ изменения нормальной морфологии желез или клеточного метаболизма приводили к снижению уровня спермина, особенно в тканях с метастазами РПЖ. Следовательно, резкое снижение содержания спермина в простате может указывать на превращение ткани предстательной железы из доброкачественного в злокачественный фенотип [7]. Кроме того, известно [8], что спермин ингибирует рост РПЖ как *in vivo*, так и *in vitro*. Однако влияние спермина на РПЖ различалось, он ингибировал рост клеток РПЖ крыс с низким метастатическим потенциалом, но не клеток РПЖ с высоким метастатическим потенциалом, что указывает на сдвиг реакции спермина от чувствительности к резистентности по мере того, как опухоль прогрессировала до метастатического состояния. Также обнаружено, что отсутствие индукции антизимов коррелирует с резистентностью к спермину в предстательной железе [9].

Сообщалось, что различные онкогены, включая Мус, Ras и PI3K-mTOR и иные, нацелены на метаболиты полиаминов, несмотря на то, что их молекулярный регуляторный механизм до

конца не изучен. Сообщалось, что ODC является мишенью транскрипции онкогена Мус, а повышенная экспрессия Мус приводит к увеличению мРНК и белка ODC, которые необходимы для запуска пролиферации клеток предстательной железы и злокачественной трансформации [10]. Кроме Мус, были идентифицированы и другие онкогены, ассоциированные с ферментами метаболизма спермина. При активации Ras также индуцируется ODC, и исследования дополнительно подтвердили, что экспрессия ODC контролируется эффекторными путями Ras [11]. Что касается пути катаболизма полиаминов, Ras может препятствовать транскрипционной активации SSAT с помощью γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), что приводит к подавлению SSAT, тем самым поддерживается повышенный уровень спермина в трансформированных клетках [12]. Было обнаружено, что повышенный уровень фермента AMD часто встречается в клетках РПЖ с дефицитом PTEN, а лечение ингибитором mTORC1 приводило к потере белка AMD. Дальнейшие исследования показали, что активированный mTOR может косвенно блокировать протеасомную деградацию про-ВМД и стабилизировать про-ВМД посредством фосфорилирования по остатку S298, что приводит к усилению биосинтеза ВМД и спермина при РПЖ [13].

Хотя метастатический РПЖ неизлечим, прогрессирование от локального РПЖ до метастатического РПЖ часто занимает длительное время, поэтому он потенциально излечим, если его диагностировать и лечить на ранней стадии. В исследованиях, основанных на четырех общедоступных наборах данных, было обнаружено, что набор генов, участвующих в метаболических путях полиаминов, последовательно и значительно дисрегуляции при РПЖ [14]. Следовательно, высокие уровни полиаминов в простате, в основном спермина, могут помочь нам открыть новые биомаркеры с высокой чувствительностью для выявления агрессивного РПЖ и разработать новые методы лечения. Клинико-диагностический потенциал спермина на основе современных (на конец 2022 года) данных мы разделили по субстратам, на которых этот метаболит исследуется.

1. Моча

Еще в середине 1970-х гг. Сэнфорд и соавт. обнаружили, что экскреция полиаминов с мочой у пациентов с РПЖ была выше, чем у здоровых людей [15]. В том же году Fair et al. сообщили о значительном повышении содержания спермидина в моче с помощью колориметра Spectronic 20 у пациентов с РПЖ, но не путресцина и спермина [16]. После этого появились разрозненные сообщения о роли спермина и полиаминов в моче больных РПЖ. Хотя спермин в основном выводится с мочой в виде моноацетильного производного спермина, диацетилированные производные спермина (DiAcSpm) имеют более низкий уровень секреции в моче, но он менее вариабилен, поэтому может быть более надежным

биомаркером. В 1995 г. Sugimoto et al. с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) обнаружили, что DiAcSpm был значительно повышен при злокачественных опухолях мочеполовой системы, включая РПЖ [17]. Вскоре после этого исследования Hiramatsu et al. также выявили снижение уровня DiAcSpm в моче у пациентов с РПЖ при эффективном лечении, а его повышение коррелировало с неблагоприятным прогнозом и рецидивами [18].

Пилотное исследование, проведенное в Гонконге [19] с использованием сверхэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (UPLC-MS/MS), обнаружило значительное снижение содержания спермина в моче у пациентов с РПЖ, что демонстрирует его потенциал в качестве нового неинвазивного диагностического биомаркера, который может помочь отличить РПЖ от незлокачественных случаев, включая ДГПЖ. Крупномасштабное проверочное исследование Chiu et al. [20] показало, что у мужчин с повышенным уровнем ПСА 4,0–20,0 нг/мл спермин в моче может действовать как неинвазивный тест для выявления мужчин с более высоким риском РПЖ высокой степени (HGPCa). Спермин в моче и многомерная шкала риска спермина (сочетание спермина в моче, объема предстательной железы, ПСА и пальцевого ректального исследования) могут служить ориентиром для прогнозирования РПЖ и HGPCa. Шкала риска спермина в моче обусловила отрицательную прогностическую ценность 95% для HGPCa и позволила избежать 37% ненужных биопсий. Было обнаружено, что уровень спермина в моче значительно снижен при РПЖ и может служить потенциальным биомаркером для неинвазивной диагностики РПЖ. Хотя наблюдение такого повышенного уровня DiAcSpm в моче РПЖ несовместимо со спермином, оно согласуется с результатами предыдущей литературы об исследованиях РПЖ. Повышенная экспрессия сперминоксидазы (SMO) и спермидин-спермин-N1-ацетилтрансферазы (SSAT) хорошо известна при простатической интраэпителиальной неоплазии (PIN) и раковых областях у пациентов с РПЖ, что приводит к истощению содержания спермина [21, 22]. Это также подтверждает наблюдение повышенного содержания DiAcSpm в моче при РПЖ, которое является результатом ферментативного действия SSAT, превращающего спермин в DiAcSpm [23].

2. Ткани

Измерения уровня полиаминов в клеточных линиях РПЖ с разной степенью дифференцировки показали, что низкодифференцированные клеточные линии содержат более низкие концентрации спермина [24]. Сходная корреляция была обнаружена между уровнем тканевого спермина и степенью его дифференцировки в ткани РПЖ человека, а также в моче больных РПЖ [18, 25]. Для оценки метаболической информации в предстательной железе, которая была получена неинвазивно из нескольких отдельных

областей ткани предстательной железы *in situ* или из интактного биопсийного материала, использовались инструменты метаболических исследований, такие как протонная магнитно-резонансная спектроскопия ($^1\text{H-MRS}$) или масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMAS). В 2015 г. с помощью ВЭЖХ было обнаружено, что нормальные ткани и ткани ДППЖ имеют более высокие уровни спермина, тогда как в опухолевых тканях, особенно в тканях метастатического РПЖ, уровни спермина были значительно ниже, что может служить биомаркером злокачественных тканей предстательной железы [26]. Томас и иные также продемонстрировали, что содержание спермина при РПЖ было значительно снижено у 80% пациентов с более высокой степенью злокачественности (по шкале Глисона ≥ 7). Образцы РПЖ были исследованы с использованием HRMAS и показано, что снижение количества спермина является не только ранним индикатором развития РПЖ, но и показателем агрессивности РПЖ [27]. Эти результаты были также подтверждены другими исследованиями, которые показали, что концентрация спермина была значительно ниже в тканях РПЖ, чем в здоровых железистых тканях, и может использоваться в качестве маркера для оценки агрессивности РПЖ по шкале Глисона [28]. Максейнер и иные попытались оценить, можно ли использовать уровень спермина для прогнозирования рецидива РПЖ, 48 случаев РПЖ были разделены на 3 группы в соответствии с их клинической и патологической информацией, а также их биохимическим статусом рецидива. Анализ основных компонентов, основанный на результатах HRMAS, показал, что уровень спермина в тканях можно использовать для выявления рецидива РПЖ после простатэктомии [29]. Трудно разделить сигналы отдельных метаболитов из-за перекрывающихся спектральных линий холина, полиамина (в основном спермина) и цитрата между 3 и 3,2 ppm с использованием спектроскопии ядерного магнитного резонанса (спектроскопия ЯМР) и соотношения холина по сравнению с цитратом и спермином, а именно соотношение $\text{Cho}/(\text{Cit}+\text{Spm})$ позволяет различать РПЖ и здоровые ткани [30], а более высокое соотношение метаболитов (холин + креатин) / спермин ($\text{Cho} + \text{Cr} / \text{Spm}$) было показано в подгруппах РПЖ с более высокими баллами по шкале Глисона (4 + 3) по сравнению с подгруппами с более низкими баллами по шкале Глисона (3 + 4) по (2D) ЯМР с J-разрешением [27]. Кроме того, несколько других исследований показали, что отношение (холин плюс спермин плюс креатин) к цитрату, $(\text{Cho}+\text{Spm}+\text{Cr})/\text{Cit}$, можно использовать в качестве индикатора агрессивности РПЖ [30]. Поскольку повышенный уровень холина совпадает со сниженным уровнем спермина при РПЖ, это может снизить общую чувствительность метода, но более высокие значения напряженности поля, такие как 3Т или даже 7Т, могут улучшить его эффективность при обнаружении РПЖ. Слияние генов TMPRSS2-ERG является наиболее распространенной реаранжировкой генов при РПЖ,

связанной с инвазией и пролиферацией раковых клеток [31]. В двух независимых когортах пациентов с РПЖ, проверенных с помощью HRMAS, были выявлены более низкие концентрации спермина в клетках с высоким уровнем химерного гена TMPRSS2-ERG у пациентов по сравнению с низким уровнем TMPRSS2-ERG. Авторы связывают гиперэкспрессию гена TMPRSS2-ERG с повышенной агрессивностью опухоли. Российские ученые О.И. Аполихин и соавторы [32] связали тест на TMPRSS2-ERG с возможностью уменьшить число «ненужных» биопсий и, соответственно, способствовать оптимизации экономических затрат при диагностике РПЖ, в том числе в ходе программ массового скрининга. Дальнейшие исследования показали, что увеличение SRS и SSAT в гиперэкспрессированных по TMPRSS2-ERG образцах является одной из причин более низкого уровня спермина, что может привести к быстрому потреблению спермина раковыми клетками [33]. В отношении прогностического значения спермина при РПЖ Braadland et al. показали, что снижение концентрации спермина может быть идентифицировано как независимый прогностический маркер более короткой безрецидивной выживаемости с использованием HRMAS ex vivo на образцах тканей от 110 пациентов с РПЖ, перенесших радикальную простатэктомию [34]. В исследованиях Н. Soylu et al. использование иммунофлуоресценции дополнительно подтвердило, что содержание спермина было значительно ниже в тканях интраэпителиальной неоплазии предстательной железы высокой степени (HGPIN) и РПЖ. Ферменты пути метаболизма спермина (ODC, PAO и SMS) показали противоположные уровни экспрессии, со значительно более высоким уровнем в тканях HGPIN и PCA [35]. Коэн и другие [36] обнаружили, что в секреторных гранулах простаты (PSG) во время развития нормальных эпителиальных клеток предстательной железы от дисплазии до аденокарциномы происходило снижение уровня спермина. Снижение экспрессии спермина при нелеченом РПЖ связано с потерей PSG, и, кроме того, андрогенная депривация может предотвратить продукцию спермина в нормальных секреторных клетках предстательной железы, но спермин будет продолжать продуцироваться в андрогенрезистентных опухолевых клонах [37].

3. Секрет предстательной железы (EPS)

Секрет предстательной железы, собранный после массажа простаты, богат метаболитами и менее подвержен влиянию сопутствующих факторов [38]. В двух исследованиях, одно из которых было проведено с помощью магниторезонансной спектроскопии, а другое – методом ядерного магнитного резонанса, рассматривается связь между концентрацией спермина в простатическом соке и РПЖ. В них обнаружено, что концентрация спермина в секрете предстательной железы человека может выступать в качестве потенциального маркера РПЖ, который не зависит от возраста, а снижение уровня спермина было

высокопрогнозирующим фактором РПЖ и отрицательно коррелировало с риском РПЖ [39]. Комментируя эти исследования, следует отметить, что массаж предстательной железы при подозрении на рак не является безопасной процедурой.

4. Эритроцит

Более 95% циркулирующего спермина и спермидина транспортируются эритроцитами [40]. Всего в четырех статьях сообщалось о «эритроцитарном спермине и РПЖ», и все они были опубликованы одной и той же исследовательской группой. В 1990 г. Чиполла и соавт. обнаружили, что уровни спермина в эритроцитах значительно коррелируют со стадиями РПЖ, с более высоким уровнем у пациентов с метастатическим РПЖ и гормонорефрактерным РПЖ [41]. Позже было проведено дальнейшее исследование путем сравнения двух групп пациентов с РПЖ, получавших гормональную терапию, с прогрессированием или без него. Результаты показали, что у пациентов с более высоким риском прогрессирования/рецидива РПЖ повышен уровень спермина в эритроцитах до лечения, это может помочь выделить больных, которым агрессивные первичные обработки способны принести больше пользы. Кроме того, они обнаружили, что повышенный уровень спермина в эритроцитах является независимой прогностической переменной для более короткой выживаемости без прогрессирования заболевания и выживаемости, характерной для рака, у пациентов с РПЖ [42]. У пациентов с метастатическим РПЖ уровень спермина в эритроцитах до лечения также является значительным прогностическим фактором для оценки гормональной элиминации, что может помочь различить риск рецидива РПЖ после гормональной терапии [43].

Закключение. Простата имеет большое количество железистых эпителиальных клеток, выстилающих просвет мелких желез, где секретируемые продукты, такие как спермин, концентрируются. Исследования показали высокий уровень спермина в нормальных тканях и тканях ДГПЖ, но более низкий уровень в тканях РПЖ и, в частности, в более поздних стадиях РПЖ, что указывает на то, что спермин является индикатором злокачественной трансформации фенотипа. Также было обнаружено, что уровень спермина в моче значительно снижается при РПЖ и может служить потенциальным биомаркером при неинвазивной диагностике РПЖ. Точный механизм снижения уровня спермина при РПЖ до сих пор не ясен, но одной из причин может быть повышенная экспрессия SMO и SSAT, приводящая к истощению содержания спермина. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы точно определить механизм регуляции уровня спермина при РПЖ, диагностическую роль спермина при агрессивном РПЖ и потенциальное терапевтическое значение путем нацеливания на путь синтеза спермина при РПЖ.

Список литературы

1. Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Горюнов К.В., Романов А.Ю., Плосконос М.В., Долгушина Н.В., Николаев А.А., Зоров Д.Б., Сухих Г.Т. Роль полиаминов в жизнедеятельности клеток репродуктивной системы // Цитология. 2018. Т. 60. №3. С.164–172.
2. Lima A.R., Pinto J., Bastos M.L., Carvalho M., Guedes de Pinho P. NMR-based metabolomics studies of human prostate cancer tissue. *Metabolomics*. 2018. V. 14. no.1. P 88-92. DOI: 10.1007/s11306-018-1384-2.
3. Li B., Liang J., Hanfrey C.C., Phillips M.A., Michael A.J. Discovery of ancestral L-ornithine and L-lysine decarboxylases reveals parallel, pseudoconvergent evolution of polyamine biosynthesis. *J. Biol. Chem.* 2021. V. 297. no. 4. P. 101219-101224. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101219.
4. Плосконос М.В., Николаев А.А. Содержание свободных полиаминов в спермоплазме фертильных и субфертильных мужчин // Проблемы репродукции. 2010. Т. 16. № 3. С. 80-83.
5. Lenis Y.Y., Elmetwally M.A., Maldonado-Estrada J.G., Bazer F.W. Physiological importance of polyamines. *Zygote*. 2017. no. 3. P. 244-255. DOI: 10.1017/S0967199417000120.
6. Litwin M.S., Tan H.J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA* 2017. V. 317. no. 6. P. 2532–2542. DOI: 10.1001/jama.2017.7248.
7. Van der Graaf M., Schipper R.G., Oosterhof G.O., Schalken J.A., Verhofstad A.A., Heerschap A. Proton MR spectroscopy of prostatic tissue focused on the detection of spermine, a possible biomarker of malignant behavior in prostate cancer. *MAGMA*. 2000. V. 10. P. 153–159. DOI: 10.1007/BF02590640.
8. Vourtsis D., Lamprou M., Sadikoglou E., Giannou A., Theodorakopoulou O., Sarrou E., Magoulas G.E., Bariamis S.E., Athanassopoulos C.M., Drainas D., Papaioannou D., Papadimitriou E. Effect of an all-trans-retinoic acid conjugate with spermine on viability of human prostate cancer and endothelial cells in vitro and angiogenesis in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 2013. V. 698. no. 1-3. P. 122-130. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.11.007.
9. Pietilä M., Lampinen A., Pellinen R., Alhonen L. Inducible expression of antizyme 1 in prostate cancer cell lines after lentivirus mediated gene_transfer. *Amino Acids*. 2012. V. 42. no. 3. P. 559-564. DOI: 10.1007/s00726-011-1033-9.
10. Bachmann A.S., Geerts D. Polyamine synthesis as a target of *MYC* oncogenes. *J. Biol. Chem.* 2018. V. 293. no. 48. P. 18757-18769. DOI: 10.1074/jbc.TM118.003336.
11. Origanti S., Nowotarski S.L., Carr T.D., Sass-Kuhn S., Xiao L., Wang J.Y., Shantz L.M. Ornithine decarboxylase mRNA is stabilized in an mTORC1-dependent manner in Ras-transformed cells. *Biochem. J.* 2012.V. 442. no. 1. P. 199–207. DOI: 10.1042/BJ20111464.
12. Ou Y., Wang S.J., Li D., Chu B., Gu W. Activation of SAT1

engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2016. V. 113. no. 44. P. E6806-E6812. DOI: 10.1073/pnas.1607152113.

13. Zabala-Letona A., Arruabarrena-Aristorena A., Martin-Martin N., Fernandez-Ruiz S., Sutherland J.D., Clasquin M., Tomas-Cortazar J., Jimenez J., Torres I., Quang P. mTORC1-dependent AMD1 regulation sustains polyamine metabolism in prostate cancer. *Nature.* 2017. V. 547. no. 7661. P. 109–113. DOI: 10.1038/nature22964.

14. Martinucci B., Cuciello M.S., Minatel B.C., Cury S.S., Caxali G.H., Aal M.C.E., Felisbino S.L., Pinhal D., Carvalho R.F., Delella F.K. Fibronectin Modulates the Expression of miRNAs in Prostate Cancer Cell Lines. *Front Vet. Sci.* 2022. V. 11. no. 9. P. 879997. DOI: 10.3389/fvets.2022.879997.

15. Sanford E.J., Drago J.R., Rohner T.J., Kessler G.F., Sheehan L., Lipton A. Preliminary evaluation of urinary polyamines in the diagnosis of genitourinary tract malignancy. *J. Urol.* 1975. V. 113. no. 2. P. 218–221. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)59448-3.

16. Fair W.R., Wehner N., Brorsson U. Urinary polyamine levels in the diagnosis of carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 1975. V. 114. no. 1. P.88–92. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)66951-9.

17. Sugimoto M., Hiramatsu K., Kamei S., Kinoshita K., Hoshino M., Iwasaki K., Kawakita M. Significance of urinary N1,N8-diacetylspermidine and N1,N12-diacetylspermine as indicators of neoplastic diseases. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1995. V. 121. no. 2. P. 317–319. DOI: 10.1007/bf01209602.

18. Hiramatsu K., Sugimoto M., Kamei S., Hoshino M., Kinoshita K., Iwasaki K., Kawakita M. Diagnostic and prognostic usefulness of N1,N8-diacetylspermidine and N1,N12-diacetylspermine in urine as novel markers of malignancy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1997. V. 123. no. 10. P. 539–545. DOI: 10.1007/s004320050102.

19. Tsoi T.H., Chan C.F., Chan W.L., Chiu K.F., Wong W.T., Ng C.F., Wong K.L. Urinary Polyamines: A Pilot Study on Their Roles as Prostate Cancer Detection Biomarkers. *PLoS ONE* 2016. V. 11.no. 9. e0162217. DOI: 10.1371/journal.pone.0162217.

20. Chiu P.K., Fung Y.H., Teoh J.Y., Chan C.H., Lo K.L., Li K.M., Tse R.T., Leung C.H., Wong Y.P., Roobol M.J., et al. Urine spermine and multivariable Spermine Risk Score predict high-grade prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021. V. 24. no. 2. P.542-548. DOI: 10.1038/s41391-020-00312-1.

21. Goodwin A.C., Jadallah S., Toubaji A., Lecksell K., Hicks J.L., Kowalski J., Bova G.S., De Marzo A.M., Netto G.J., Casero R.A., Jr. Increased spermine oxidase expression in human prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia tissues. *Prostate.* 2018. V. 68. no. 7. P. 766–772. DOI: 10.1002/pros.20735.

22. Shukla-Dave A., Castillo-Martin M., Chen M., Lobo J., Gladoun N., Collazo-Lorduy A.,

Khan F.M., Ponomarev V., Yi Z., Zhang W. Ornithine Decarboxylase Is Sufficient for Prostate Tumorigenesis via Androgen Receptor Signaling. *Am. J. Pathol.* 2016. V. 186. no. 12. P. 3131–3145. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.08.021.

23. Peng Q., Wong C.Y., Cheuk I.W., Teoh J.Y., Chiu P.K., Ng C.F. The Emerging Clinical Role of Spermine in Prostate Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. no. 9. P. 4382. DOI: 10.3390/ijms22094382.

24. Zaletok S.P., Klenov O.O., Bentrud V.V., Prylutskyi M.P., Vitruk Y.V., Stakhovsky E.O., Timoshenko A.V. Polyamines as new potential biomarkers for differential diagnosis of prostate cancer and estimation of its aggressiveness. *Exp. Oncol.* 2022. V. 44. no. 2. P. 148-154. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17758.

25. Tse R.T., Wong C.Y., Chiu P.K., Ng C.F. The Potential Role of Spermine and Its Acetylated Derivative in Human Malignancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. no. 3. P. 1258-1266. DOI: 10.3390/ijms23031258.

26. Huang W., Eickhoff J.C., Mehraein-Ghomi F., Church D.R., Wilding G., Basu H.S. Expression of spermidine/spermine N(1)-acetyl transferase (SSAT) in human prostate tissues is related to prostate cancer progression and metastasis. *Prostate.* 2015. V. 75. no. 11. P. 1150-1159. DOI: 10.1002/pros.22996.

27. Thomas M.A., Nagarajan R., Huda A., Margolis D., Sarma M.K., Sheng K., Reiter R.E., Raman S.S. Multidimensional MR spectroscopic imaging of prostate cancer in vivo. *NMR Biomed.* 2014. V. 27. No. 1. P. 53-66. DOI: 10.1002/nbm.2991.

28. Maxeiner A., Adkins C.B., Zhang Y., Taupitz M., Halpern E.F., McDougal W.S., Wu C.L., Cheng L.L. Retrospective analysis of prostate cancer recurrence potential with tissue metabolomic profiles. *Prostate.* 2010. V. 70. no. 7. P.710-717. DOI: 10.1002/pros.21103.

29. Tayari N., Wright A.J., Heerschap A. Absolute choline tissue concentration mapping for prostate cancer localization and characterization using 3D ¹H MRSI without water-signal suppression. *Magn. Reson. Med.* 2022. V. 87. no. 2. P. 561-573. DOI: 10.1002/mrm.29012.

30. Gholizadeh N., Greer P.B., Simpson J., Goodwin J., Fu C., Lau P., Siddique S., Heerschap A., Ramadan S. Diagnosis of transition zone prostate cancer by multiparametric MRI: added value of MR spectroscopic imaging with sLASER volume selection. *J. Biomed. Sci.* 2021. V. 28. no. 1. P. 54-62. DOI: 10.1186/s12929-021-00750-6.

31. Xu Z., Wang Y., Xiao Z.G., Zou C., Zhang X., Wang Z., Wu D., Yu S., Chan F.L. Nuclear receptor ERRalpha and transcription factor ERG form a reciprocal loop in the regulation of TMPRSS2:ERG fusion gene in prostate cancer. *Oncogene.* 2018. V. 37. no. 48. P. 6259-6274. DOI: 10.1038/s41388-018-0409-7.

32. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Михайленко Д.С., Шадеркин И.А.,

Войтко Д.А., Просянников М.Ю., Григорьева М.В. PSA3 pс3 и TMPSS2-ERG в диагностике рака предстательной железы: первый опыт применения комбинации маркеров в России // Экспериментальная и клиническая урология 2015. №2. С.30-36.

33. Hansen A.F., Sandsmark E., Rye M.B., Wright A.J., Bertilsson H., Richardsen E., Viset T., Bofin A.M., Angelsen A., Selnaes K.M. Presence of TMPRSS2-ERG is associated with alterations of the metabolic profile in human prostate cancer. *Oncotarget*. 2016. V. 7. no. 27. P. 42071–42085. DOI: 10.18632/oncotarget.9817.

34. Braadland P.R., Giskeodegard G., Sandsmark E., Bertilsson H., Euceda L.R., Hansen A.F., Guldvik I.J., Selnaes K.M., Grytli H.H., Katz B. Ex vivo metabolic fingerprinting identifies biomarkers predictive of prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *Br. J. Cancer* 2017. V. 117. no. 11. P. 1656–1664. DOI: 10.1038/bjc.2017.346.

35. Soylyu H., Unal B., Aksu K., Avci S., Caylan A.E. Ustunel I Evaluation of angiogenic apelin/apelin receptor axis in normal prostate, high grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma. *Malays J. Pathol.* 2022. V. 44. no. 3. P.461-467.

36. Cohen R.J., Beales M.P., McNeal J.E. Prostate secretory granules in normal and neoplastic prostate glands: a diagnostic aid to needle biopsy. *Hum Pathol.* 2000. V. 31. no. 12. P. 1515-1519. DOI: 10.1053/hupa.2000.20885.

37. Frankcombe D.E., Li J., Cohen R.J. Redefining the Concept of Clinically Insignificant Prostate Cancer. *Urology*. 2020. V. 136. no. 2. P. 176-179. DOI: 10.1016/j.urology.2019.10.019.

38. Lima A.R., Bastos Mde L., Carvalho M., Guedes de Pinho P. Biomarker Discovery in Human Prostate Cancer: An Update in Metabolomics Studies. *Transl. Oncol.* 2016. V. 9. no. 3. P. 357–370. DOI: 10.1016/j.tranon.2016.05.004.

39. Jupin M., van Heijster F.H.A., Heerschap A. Metabolite interactions in prostatic fluid mimics assessed by ¹H NMR. *MAGMA*. 2022. V. 35. no. 4. P. 683-694. DOI: 10.1007/s10334-021-00983-4.

40. Kurihara S. Polyamine metabolism and transport in gut microbes. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2022. V. 86. no. 8. P. 957-966. DOI: 10.1093/bbb/zbac080.

41. Cipolla B., Moulinoux J.P., Quemener V., Havouis R., Martin L.A., Guille F., Lobel B. Erythrocyte polyamine levels in human prostatic carcinoma. *J. Urol.* 1990. V. 144. no. 5. P. 1164–1166. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)39682-9.

42. Cipolla B., Guille F., Moulinoux J.P., Bansard J.Y., Roth S., Staerman F., Corbel L., Quemener V., Lobel B. Erythrocyte polyamines and prognosis in stage D2 prostatic carcinoma patients. *J. Urol.* 1994.V. 151. no. 3. P. 629–633 DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35033-4.

43. Cipolla B.G., Ziade J., Bansard J.Y., Moulinoux J.P., Staerman F., Quemener V., Lobel B., Guille F. Pretherapeutic erythrocyte polyamine spermine levels discriminate high risk relapsing

patients with M1 prostate carcinoma. *Cancer*. 1996. V. 78. no. 5. P.1055–1065. DOI:
10.1002/(sici)1097-0142(19960901)78:5<1055::aid-cncr16>3.0.co;2-1.