

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, СПОСОБЫ РЕЗЕРВОМЕТРИИ

ЭЛЕМЕНТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

УДК 577: 612.12: 616-006-07-037

¹Ерлыкина Е.И.; ¹Обухова Л.М.; ¹Алясова А.В.; ²Горшкова Т.Н.; ³Пименов В.Г.; ³Евдокимов И.И.

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия

²ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия

³ФГБУН «Институт химии высокочистых веществ им. Г.Г. Десятых» РАН, Нижний Новгород, Россия

ELEMENT HOMEOSTASIS OF BLOOD PLASMA AS A DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC CRITERION OF ONCOLOGICAL DISEASES

¹Erlykina E.I.; ¹Obukhova L.M.; ¹Alyasova A.V.; ²Gorshkova T.N.; ³Pimenov V.G.; ³Evdokimov I.I.

¹«Nizhny Novgorod State Medical Academy», Nizhny Novgorod, Russia

²«Volga Regional Medical Center» of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

³«Institute of Chemistry of High-Purity Substances n.a. G.G. Devyatikh», Nizhny Novgorod, Russia

Введение

Роль микроэлементов в процессах роста, дифференцировки, репарации, регенерации, апоптоза, некроза, выживаемости клеток и, как следствие, в патогенезе опухолевых заболеваний [1] не вызывает сомнений. По мнению M. Valko и соавторов [2] именно дисбаланс микроэлементов лежит в основе инициации и промоции опухолевой патологии не только через модуляцию метаболизма и репарации ядерной и митохондриальной ДНК, но и различных ферментативных и белковых молекул, иммунных клеток и активности антиоксидантной системы. Однако литературные данные о нарушении элементного гомеостаза плазмы крови при канцерогенезе достаточно противоречивы.

Цель исследования: анализ нарушений минерального гомеостаза плазмы крови при канцерогенезе и рецидиве злокачественных новообразований эпителиальной ткани в зависимости от эффективности проводимой терапии.

Материал и методы

Исследовалась плазма крови 73 больных, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению:

46 мужчин (47–74 лет) и 27 женщин (34–67 лет). После оперативного вмешательства проводилось гистологическое исследование опухолевого материала методом иммуногистохимии. Анализ распределения больных по диагнозам и стадиям показал, что рак почки имел место у 16 человек (22%), рак мочевого пузыря – у 12 (16%), рак простаты – у 16 (22%), рак яичников – у 14 (19%), рак гортани – у 7 (10%), рак кишечника – у 3 (4%), рак тела матки – у 2 (3%), рак поджелудочной железы – у 2 (3%), рак желчного пузыря – у 1 (1%). I стадия установлена у 18 % пациентов, соответственно II стадия – у 18%, III стадия – у 46 %, IV стадия – у 18%. Контролем служила плазма крови 31 практически здоровых человек: 12 мужчин (24–74 лет) и 19 женщин (25–65 лет).

Также были проанализированы образцы крови 14 больных с рецидивом рака эпителиальных тканей, подтвержденным гистологически, до лечения и после проведения первого курса химиотерапии. Первая группа включала пациентов с рецидивом рака толстого кишечника: 3 мужчин и 4 женщины в возрасте 57–62 лет. Все входящие в нее больные имели IV стадию заболевания. Вторая группа состояла из больных рецидивом

рака мочевого пузыря: 5 мужчин и 2 женщин в возрасте 48–64 года. Все входящие в нее больные имели III стадию заболевания, установленную в соответствии с международной классификацией TNM.

Лечение при рецидиве рака толстого кишечника включало 8 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFIRI: иринотекан (Teva Pharmaceutical Industries, Израиль), фторурацил (ООО «Лэнс-фарм», Россия), лейковорин (ООО «Лэнс-фарм», Россия), при рецидиве рака мочевого пузыря – 6 курсов ПХТ по схеме CMV: карбоплатин (ООО «Лэнс-фарм», Россия), метотрексат (ОАО «Верофарм», Россия), винбластин (ООО «Лэнс-фарм», Россия). Для оценки клинического эффекта пациенты обеих групп наблюдались на протяжении года и в зависимости от отдаленных результатов лечения были разделены на две подгруппы: с достигнутым объективным эффектом (частичный ответ или стабилизация) или прогрессией заболевания. Оценка результатов лечения опухоли проводили с помощью компьютерной томографии с использованием критериев RESIST (версия 1.0), исследование выполнялось до начала лечения и через каждые 8 недель на протяжении терапии и последующего наблюдения.

Определение концентрации макроэлементов проводили на анализаторе «КонеЛаб 20/20i» (Финляндия). Анализ уровня микроэлементов осуществляли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре iCAP6300Duo (Thermo Scientific, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ BIOSTAT. При оценке массива данных биохимических показателей пациентов со злокачественными опухолями эпителиальных тканей по критерию Шапиро-Уилка нормальность распределения не была подтверждена, поэтому для оценки значимости различий с данными контрольной группы использовали методы непараметрической статистики: тесты Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова.

Результаты и их обсуждение

При анализе содержания макроэлементов уже на начальных стадиях канцерогенеза обнаружено статистически значимое снижение уровня Na в плазме крови. Однако, при терминальных стадиях уровень натрия в крови значимо от практически здоровых людей не отличается (табл.1). Понижение уровня натрия ниже уровня 133 мМ/л (гипонатриемия) встречается у 3–4% онкологических больных, причем зачастую это состояние предшествует выявлению злокачественных новообразований [3]. Причиной такого явления может быть эктопическая продукция вазопрессина, наблюдающаяся как компонент паранеопластического синдрома при плоскоклеточных раках головы и шеи, нейроэндокринных опухолях, мезотелиомах, опухолях мочеточников, мочевого пузыря, предстательной железы, эндометрия [4]. С другой стороны, на возникновение гипонатриемии могут оказывать влияние цитокины и моноклональные антитела [5]. Следует учитывать, что элементный гомеостаз более корректно оценивать в комплексе, поскольку обмен одних элементов может зависеть от обмена других – в данном случае избыток в организме кальция и калия (табл. 1) может приводить к понижению уровня натрия [6].

Концентрации K и Cl имеет тенденцию к повышению у онкологических больных, но различия этих показателей статистически не значимы. По сравнению с показателями практически здоровых людей при злокачественных новообразованиях значимо повышается содержание Ca, P, Mg (табл. 1).

Фосфор играет фундаментальную роль во многих основных клеточных процессах, таких как биоэнергетика, внутриклеточная сигнализация и минерализация костей и зубов, входит в состав нуклеиновых кислот, клеточных мембран [7]. На сегодняшний день в качестве основных причин гиперфосфатемии при онкологических заболеваниях упоминается острая почечная недостаточность и перераспределение фосфатов между внутриклеточным и внеклеточным простран-

Таблица 1. Содержание макроэлементов в плазме крови больных со злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей

Исследованные группы	Na, мМ/л	K, мМ/л	Ca, мМ/л	Cl, мМ/л	Mg, мМ/л	P, мМ/л
Практически здоровые люди (контрольная группа)	142,31±0,75	4,21±0,09	2,21±0,02	103,98±0,35	0,82±0,02	1,10±0,03
Онкологические больные	I стадия ■ p=0,037 ▲ p=0,022	4,36±0,16 ■ p=0,576 ▲ p=0,725	2,51±0,20* ■ p=0,107 ▲ p=0,04	101,97±2,09 ■ p=0,6924 ▲ p=0,227	0,89±0,06* ■ p=0,0485 ▲ p=0,0083	1,24±0,03* ■ p=0,0111 ▲ p=0,0317
	II стадия ■ p=0,003 ▲ p=0,04	4,28±0,14 ■ p=0,541 ▲ p=0,573	2,38±0,03* ■ p=0,004 ▲ p=0,001	103,14±1,29 ■ p=0,063 ▲ p=0,0681	0,98±0,07* ■ p=0,0125 ▲ p=0,011	1,22±0,02* ■ p=0,0268 ▲ p=0,603
	III стадия ■ p=0,016 ▲ p=0,065	4,36±0,11 ■ p=0,257 ▲ p=0,492	2,34±0,03* ■ p=0,012 ▲ p=0,039	104,17±3,41 ■ p=0,385 ▲ p=0,5863	1,27±0,08* ■ p=0,0473 ▲ p=0,0317	1,27±0,09* ■ p=0,0331 ▲ p=0,278
	IV стадия ■ p=0,122 ▲ p=0,126	4,38±0,08* ■ p=0,153 ▲ p=0,386	2,49±0,11 ■ p=0,013 ▲ p=0,014	104,20±1,51 ■ p=0,3798 ▲ p=0,1794	1,79±0,50 ■ p=0,6111 ▲ p=0,3169	1,79±0,5* ■ p=0,0334 ▲ p=0,1257

■ – уровень значимости различий по тесту Манна-Уитни

▲ – уровень значимости различий по тесту Колмогорова-Смирнова

* – различия с показателями контрольной группы достоверны (p<0,05)

ством при распаде опухоли [8]. Содержание фосфора в клетках гораздо выше, чем в плазме, и при лизисе клеток высвобождается большое его количество. Однако в нашем исследовании гиперфосфатемия наблюдалась (пусть и менее значительная, чем при терминальной стадии) уже на начальных стадиях заболевания, когда вышеуказанные факторы вряд ли играют значительную роль. Вероятно, стоит принимать во внимание синдром кахексии при онкологических заболеваниях, одна из причин которой метаболическое «обкрадывание» организма опухолевыми клетками. Более вероятным представляется увеличение уровня фосфора в крови за счет разрушения немалигнизированных клеток в ходе развития опухолевого процесса. Причем обычно увеличение в сыворотке крови неорганического фосфата, как правило, снижает сывороточные уровни кальция [9]. В проведенном исследовании при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей наблюдалось как увеличение концентрации фосфора, так и кальция в плазме крови. Вероятно, это может быть связано с нарушением молекулярных механизмов транспорта фосфатов в клетку и из нее, причем этот транспорт может осуществляться и в виде переноса АТФ, глюкозо-6-фосфата и глицерол-3-фосфата.

Гиперкальциемия встречается у онкологических больных в 15–40%, чаще всего этот синдром ассоциирован с карциномами легких, головы, шеи, пищевода, почек, мочевого пузыря, поджелудочной железы, молочных желез, яичников, шейки матки [10]. Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях (даже без наличия костных метастазов) является результатом секреции в кровотоки специфических веществ, вызывающих гиперкальциемию. Более чем в 80% случаев таким гуморальным фактором является паратгормон-родственный протеин [11]. Паратгормон-родственный протеин имеет такую же последовательность на N-конце как и паратгормон, в связи с чем он может связываться с теми же рецепторами, что и гормон - рецепторами паратгормона I типа [12]. Поэтому паратгормон-родственный протеин может вызывать аналогичные биохимические эффекты:

усиление резорбции кости, реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах и снижение транспорта фосфатов в проксимальных почечных канальцах, приводящее к гипофосфатемии. В результате совместного действия этих факторов повышенные концентрации паратгормон-родственного протеина увеличивают концентрацию кальция в плазме. Гиперкальциемия индуцирует полиурию, следствием чего является дегидратация с повреждением почечных функций, что в свою очередь ведет к снижению экскреции кальция, замыкая патологический круг [13]. Прочими гуморальными продуктами, способствующими развитию гиперкальциемии, являются простагландины, трансформирующие факторы роста, ряд цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6, TNF-alpha и TNF-beta) – за счет активации остеокластов [14].

В литературных источниках показано снижение уровня магния в плазме крови онкологических больных [15], однако сами авторы причиной такого явления считают эффект от лекарственных препаратов. Несмотря на то, что магний является физиологическим антагонистом кальция [6], наше исследование демонстрирует одновременное повышение уровней и того и другого макроэлемента, что с большой долей вероятности свидетельствует о нарушении механизмов регуляции минерального гомеостаза при канцерогенезе.

Анализ уровня микроэлементов в плазме крови онкологических больных показал значимое снижение концентрации Cu (в среднем на 25%), Li (в 2,5–5 раз), рост содержания Sr (до 90%) (табл. 2).

Особый интерес представляют выявленные изменения концентрации Li. Литий оказывает множественные эффекты на жизнедеятельность клеток организма, опосредуя свое влияние путем регулирования систем вторичных посредников и через различные сигнальные пути [16]. Литий влияет на ряд элементов систем мессенджеров: G-белки, протеинкиназы, аденилатциклазы, инозитолтрифосфат, 3β киназу гликогенсинтазы (рис. 1).

По данным Suganthi M. с соавторами [17], в зависимости от концентрации литий может оказывать прямо противоположное действие на апоптоз и пролиферацию

Таблица 2. Содержание микроэлементов в плазме крови больных со злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей

Исследованные группы	Fe, мкг/мл	Cu, мкг/мл	Zn, мкг/мл	Li, мкг/мл	Ba, мкг/мл	Sr, мкг/мл
Практически здоровые люди (контрольная группа)	1,24±0,04	1,36±0,08	0,88±0,09	0,005±0,0011	0,007±0,003	0,043±0,008
Онкологические больные	I стадия ■ p=0,028 ▲ p=0,035	1,95±0,19* ■ p=0,031 ▲ p=0,038	0,74±0,14 ■ p=0,534 ▲ p=0,191	0,002±0,0006* ■ p=0,001 ▲ p=0,028	0,006±0,001 ■ p=0,998 ▲ p=0,821	0,074±0,014* ■ p=0,041 ▲ p=0,056
	II стадия ■ p=0,007 ▲ p=0,011	1,69±0,06* ■ p=0,036 ▲ p=0,049	0,49±0,05* ■ p=0,016 ▲ p=0,041	0,002±0,0006* ■ p=0,026 ▲ p=0,038	0,012±0,003 ■ p=0,081 ▲ p=0,319	0,082±0,017* ■ p=0,001 ▲ p=0,013
	III стадия ■ p=0,513 ▲ p=0,319	1,28±0,18 ■ p=0,049 ▲ p=0,037	0,51±0,11* ■ p=0,034 ▲ p=0,048	0,002±0,0007* ■ p=0,018 ▲ p=0,041	0,005±0,002 ■ p=0,827 ▲ p=0,976	0,061±0,03 ■ p=0,156 ▲ p=0,423
	IV стадия ■ p=0,909 ▲ p=0,703	1,31±0,12 ■ p=0,139 ▲ p=0,827	0,47±0,09* ■ p=0,023 ▲ p=0,038	0,001±0,0007* ■ p=0,004 ▲ p=0,032	0,009±0,002 ■ p=0,494 ▲ p=0,998	0,079±0,01* ■ p=0,029 ▲ p=0,017

■ – уровень значимости различий по тесту Манна-Уитни
▲ – уровень значимости различий по тесту Колмогорова-Смирнова
* – различия с показателями контрольной группы достоверны (p<0,05)

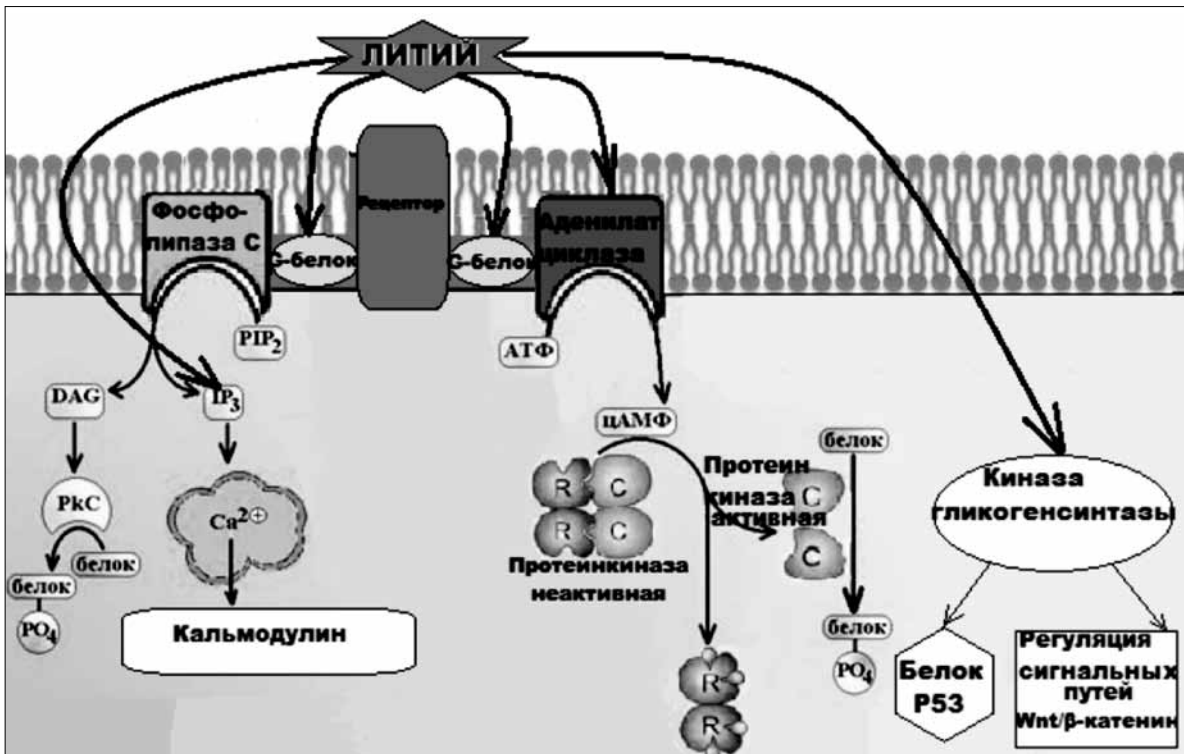


Рис. 1. Механизм действия лития

клеток. Известно влияние солей лития на Wnt/β катенин сигнальный путь, а также через изменение активности β3 киназы гликоген синтазы на активность белков, не входящих в состав пути Wnt, например, опухолевого супрессора p53.

Однако, малигнизированные клетки более чувствительны к TRAIL-индуцированному апоптозу (рис. 2) [18]. TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) – цитокин семейства факторов некроза опухоли, который связывается с рецепторами клеточной смерти DR4 и DR5. При связывании лигандов, они активируют каспазу-8, образуя индуцирующий смерть сигнальный комплекс, содержащий рецепторы, адаптер

FADD (Fas-associated protein with death domain) и профермент каспазы-8. Активированная каспаза-8 высвобождается в цитоплазму и там инициирует протеазный каскад, активирующий эффекторные каспазы – в частности каспазу-3. Каспаза-3 инактивирует белок-ингибитор нуклеазы CAD (caspase-activated deoxyribonuclease), вызывая фрагментацию ДНК. Каспаза-8 кроме того расщепляет цитозольный белок Bid, после чего он, превращаясь в активный белок tBid, активирует путем частичного расщепления другой проапоптозный белок – Bax. Тот, взаимодействуя с митохондриальным белком порином, образует во внешней мембране канал, по которому выходит цитохром с. Цитохром с формирует комплекс с

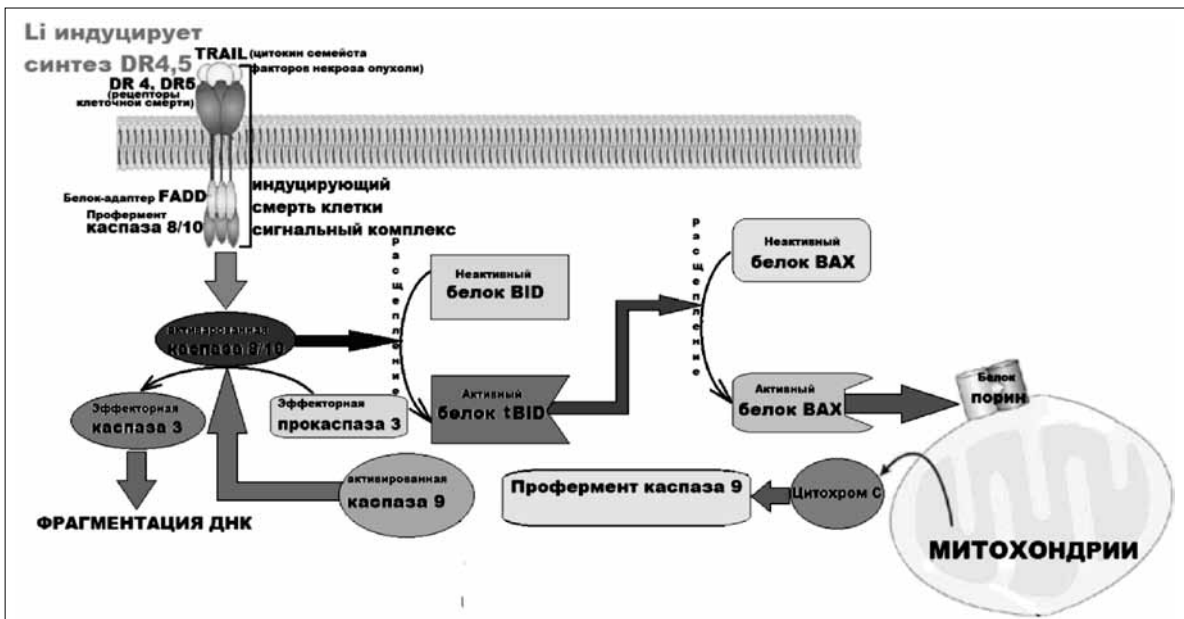


Рис. 2. Схема влияния лития на TRAIL-индуцированный апоптоз малигнизированных клеток

цитозольными белками Araf-1, Smac/DIABLO и прокаспазой-9, приводя к образованию активной каспазы-9. Она в свою очередь активирует прокаспазы-3 и -7.

В исследованиях Yap Lan с соавторами [19] была показана повышенная экспрессия рецепторов клеточной смерти, сопровождающаяся активацией каскада каспаз под действием солей лития.

Таким образом, обнаруженное в нашем исследовании снижение концентрации лития в плазме крови в несколько раз уже на начальных стадиях злокачественных новообразований, может являться одним из пусковых патогенетических механизмов канцерогенеза. При недостатке данного микроэлемента возможна такая ситуация, при которой под действием ДНК-повреждающих агентов (активных форм кислорода или ионизирующей радиации) не будет развиваться апоптоз клетки с нарушенной ДНК по причине нарушения активности TRAIL-индуцированного апоптоза. Принимая во внимание тот факт, что литий может модулировать активность ДНК-полимеразы [17], становится ясным, что недостаток данного микроэлемента особенно в условиях активации свободнорадикального окисления может стать пусковым механизмом для малигнизации клеток.

При анализе уровня макроэлементов (Na, K, Cl, Mg, Ca, P) плазмы крови пациентов с рецидивом злокачественных новообразований эпителиальных тканей статистически значимые изменения после проведения 1 курса полихимиотерапии были выявлены только для кальция и фосфора (табл. 3), что подтверждается данными В.К. Shah для В-клеточной лимфомы [20].

В случае последующей успешности проведенного лечения уровень фосфора в плазме крови значительно

(в 3,97 и 3,51 раз соответственно) возрастал, что, вероятно, обусловлено его попаданием в системный кровоток при разрушении малигнизированных клеток, которые, являясь активно пролиферирующими, характеризуются высокой удельной концентрацией фосфора, входящего в состав нуклеиновых кислот. Кроме того, в ходе некроза идет разрушение плазматической мембраны, в состав которой также входит значительное количество фосфолипидов. При неэффективности лечения и прогрессии заболевания наблюдается противоположный эффект. Статистически значимое повышение уровня кальция в плазме крови после проведения полихимиотерапии независимо от результатов лечения, возможно, объясняется активацией процессов апоптоза под действием химиопрепаратов, выступающих как стрессорные факторы. На поверхности стрессированных клеток появляется первый морфологический сигнал апоптозозависимых модификаций – кальретикулин (Ca²⁺-связывающий протеин, который при нормальной жизнедеятельности клетки находится в эндоплазматическом ретикулуме) [21].

При анализе уровня микроэлементов (Sr, Ba, Zn, Си, Li, Al, Fe, Mn) плазмы крови пациентов с рецидивом злокачественных новообразований эпителиальных тканей статистически значимые изменения после проведения 1 курса полихимиотерапии в зависимости от успеха лечения были выявлены для цинка, железа, лития и частично для меди – в группе больных с рецидивом рака мочевого пузыря (табл. 4). Уровень марганца значительно снижался независимо от результата лечения цитостатиками (табл. 4).

Некоторые опухоли эпителиальных тканей накапливают металлы [22, 23]. В связи с этим, при лизисе зло-

Таблица 3. Содержание макроэлементов в плазме крови больных с рецидивом злокачественных новообразований эпителиальных тканей

Концентрация макроэлементов мМ/л	Рецидив рака кишечника				Рецидив рака мочевого пузыря			
	есть объективный ответ		нет объективного ответа		есть объективный ответ		нет объективного ответа	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Na	138,5±2,54	126,0±3,33 ■ p=0,067 ▲ p=0,069	138,0±2,05	135,0±1,15 ■ p=0,590 ▲ p=0,721	134,0±2,78	122,0±3,32 ■ p=0,034 ▲ p=0,170	141,5±2,66	141,0±1,59 ■ p=0,642 ▲ p=0,313
K	5,05±0,18	4,35±0,22 ■ p=0,067 ▲ p=0,078	4,9±0,19	4,6±0,08 ■ p=0,248 ▲ p=0,520	4,1±0,28	3,23±0,34 ■ p=0,042 ▲ p=0,170	4,95±0,17	4,7±0,15 ■ p=0,726 ▲ p=0,332
Cl	102,0±3,33	99,5±1,16 ■ p=0,632 ▲ p=0,237	104,0±1,79	100,0±1,53 ■ p=0,088 ▲ p=0,123	100,0±1,16	98,0±1,46 ■ p=0,780 ▲ p=0,424	108,0±2,08	106,0±1,34 ■ p=0,331 ▲ p=0,119
Mg	0,94±0,06	0,75±0,11 ■ p=0,068 ▲ p=0,053	0,58±0,09	0,45±0,10 ■ p=0,121 ▲ p=0,078	1,04±0,07	0,81±0,16 ■ p=0,084 ▲ p=0,043	1,15±0,23	0,63±0,06* ■ p=0,033 ▲ p=0,020
Ca	2,61±0,31	3,37±0,19* ■ p=0,039 ▲ p=0,015	3,28±0,22	4,08±0,39* ■ p=0,017 ▲ p=0,028	2,29±0,17	3,15±0,41* ■ p=0,043 ▲ p=0,029	2,56±0,26	3,28±0,30* ■ p=0,046 ▲ p=0,015
P	1,02±0,03	4,05±0,05* ■ p=0,003 ▲ p=0,012	0,7±0,004	0,51±0,03* ■ p=0,007 ▲ p=0,026	1,07±0,05	3,75±0,06* ■ p=0,012 ▲ p=0,041	1,14±0,08	0,71±0,03* ■ p=0,021 ▲ p=0,017

■ – уровень значимости различий по тесту Манна-Уитни
▲ – уровень значимости различий по тесту Колмогорова-Смирнова
* – различия с показателями контрольной группы достоверны (p<0,05)

Таблица 4. Содержание микроэлементов в плазме крови больных с рецидивом злокачественных новообразований эпителиальных тканей

Концентрация макроэлементов мкг/мл	Рецидив рака кишечника				Рецидив рака мочевого пузыря			
	есть объективный ответ		нет объективного ответа		есть объективный ответ		нет объективного ответа	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Sr	0,048±0,005	0,059±0,008 ■ p=0,530 ▲ p=0,296	0,081±0,006	0,09±0,009 ■ p=0,712 ▲ p=0,439	0,058±0,004	0,07±0,003 ■ p=0,230 ▲ p=0,171	0,052±0,002	0,064±0,005 ■ p=0,133 ▲ p=0,432
Ba	0,018±0,006	0,019±0,004 ■ p=0,300 ▲ p=0,210	0,012±0,005	0,018±0,008 ■ p=0,169 ▲ p=0,098	0,011±0,008	0,013±0,004 ■ p=0,144 ▲ p=0,156	0,011±0,006	0,017±0,009 ■ p=0,682 ▲ p=0,231
Zn	0,99±0,03	1,55±0,04* ■ p=0,032 ▲ p=0,022	0,61±0,09	0,56±0,08 ■ p=0,431 ▲ p=0,287	0,74±0,09	1,6±0,06* ■ p=0,028 ▲ p=0,019	1,03±0,07	1,0±0,04 ■ p=0,273 ▲ p=0,117
Cu	0,83±0,18	1,22±0,20 ■ p=0,068 ▲ p=0,044	0,67±0,16	0,81±0,26 ■ p=0,521 ▲ p=0,350	1,1±0,10	1,9±0,16* ■ p=0,039 ▲ p=0,007	0,78±0,22	1,29±0,28 ■ p=0,451 ▲ p=0,117
Li	0,002±0,0001	0,005±0,0001* ■ p=0,027 ▲ p=0,011	0,003±0,0001	0,002±0,0001 ■ p=0,123 ▲ p=0,092	0,005±0,0001	0,009±0,0002* ■ p=0,012 ▲ p=0,023	0,002±0,0001	0,002±0,0001 ■ p=0,749 ▲ p=0,325
Al	0,81±0,23	1,0±0,14 ■ p=0,311 ▲ p=0,129	0,62±0,19	0,74±0,24 ■ p=0,451 ▲ p=0,222	0,68±0,21	0,8±0,34 ■ p=0,117 ▲ p=0,230	0,76±0,23	0,97±0,29 ■ p=0,178 ▲ p=0,092
Fe	1,35±0,45	4,2±0,32* ■ p=0,018 ▲ p=0,009	3,3±0,58	3,6±0,63 ■ p=0,128 ▲ p=0,226	1,9±0,18	4,7±0,38* ■ p=0,026 ▲ p=0,015	2,2±0,24	2,9±0,27 ■ p=0,242 ▲ p=0,113
Mn	0,004±0,0001	0,002±0,0002* ■ p=0,028 ▲ p=0,013	0,004±0,0002	0,002±0,0001* ■ p=0,026 ▲ p=0,009	0,004±0,0002	0,003±0,0002* ■ p=0,032 ▲ p=0,019	0,018±0,0006	0,011±0,0004* ■ p=0,045 ▲ p=0,031

■ – уровень значимости различий по тесту Манна-Уитни
▲ – уровень значимости различий по тесту Колмогорова-Смирнова
* – различия с показателями контрольной группы достоверны (p<0,05)

качественных клеток под действием химиотерапии эти металлы попадают в кровь. Установлено значимое повышение их содержания в кровотоке: цинка – в 1,6 и в 2,2 раза; лития – в 2,5 и 1,8 раза; железа – в 3,1 и 2,5 раза соответственно в группах с положительной динамикой при рецидиве рака кишечника и мочевого пузыря.

Все вышесказанное было суммировано в схематичном изображении событий, происходящих в случае успешной химиотерапии (рис. 3).

Обращает внимание повышение почти в 2 раза концентрации лития в плазме крови в случае объективного эффекта химиотерапии (табл.4). Имеются данные об использовании солей лития при терапии злокачественных новообразований [24]. Авторы предполагают, что под влиянием солей лития активируется апоптоз и увеличивается уровень активных форм кислорода в раковых клетках.

Выводы

Нарушение минерального гомеостаза является значимым звеном в дезинтеграции метаболических процессов при канцерогенезе. Изменение параметров минерального обмена в плазме крови после первого курса полихимиотерапии могут быть использованы в качестве опережающих маркеров оценки ее эффективности при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей.

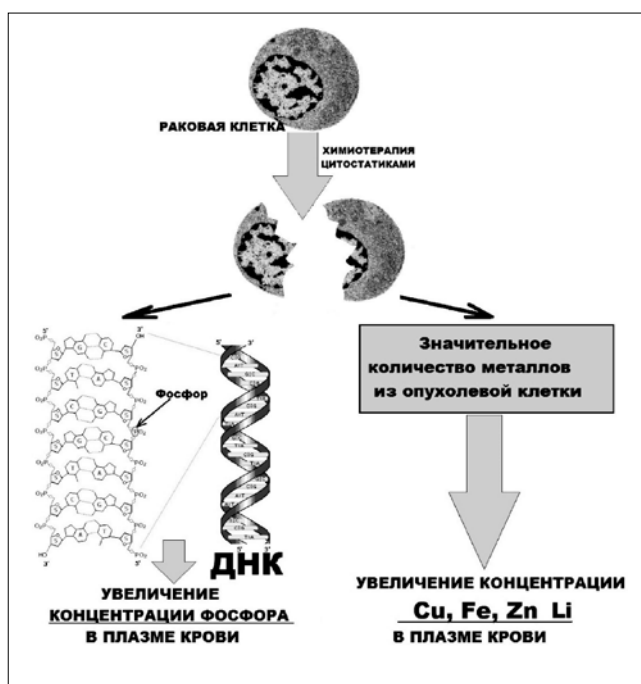


Рис. 3. Механизмы изменения минерального гомеостаза плазмы крови при некротическом разрушении клеток опухоли в случае успешной полихимиотерапии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Gresner P., Gromadzinska J., Jablonska E., Kaczmarski J., Wasowicz W. Expression of selenoprotein-coding genes SEPP1, SEP15 and hGPX1 in non-small cell lung cancer. – *Lung Cancer*, 2009; 65 (1): 34–40.
- Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. – *Chem. Biol. Interact.*, 2006; 160 (1): 1–40.
- Hoorn E.J., Halperin M.L., Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology based options. – *QJM*, 2003; 98 (7): 329–340.
- Ellison D.H., Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. – *N. Engl. J. Med.*, 2007; 336 (20): 2064–2072.
- Aapro M.S. Editorial: anemia management with erythropoiesis stimulating agents: a risk benefit update. – *Oncologist*, 2008; 13 (3): 1–3.
- Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. – М: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. – 272 с.
- Renkema K.Y., Alexander R.T., Bindels R.J., Hoenderop J.G. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. – *Ann Med.*, 2008; 40: 82–91.
- Davidson M.B., Thakkar S., Hix J.K., Bhandarkar N.D., Wong A., Schreiber M.J. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. – *Am. J. Med.*, 2004; 116 (8): 546–54.
- Razzaque M.S. Phosphate toxicity: new insights into an old problem. – *Clin. Sci. (Lond)*, 2011; 120 (3): 91–97.
- Meng Q.H., Wagar E.A. Laboratory approaches for the diagnosis and assessment of hypercalcemia. – *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 2014; 20: 1–13.
- Hiraki A., Ueoka H., Takata I., Gemba K., Bessho A., Segawa Y., Kiura K., Eguchi K., Yoneda T., Tanimoto M., Harada M. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. – *Lung Cancer*, 2004; 43: 301–307.
- Pioszak A.A., Parker N.R., Gardella T.J., Xu H.E. Structural basis for parathyroid hormone-related protein binding to the parathyroid hormone receptor and design of conformation-selective peptides. – *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 28382–28391.
- Clines G.A. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. – *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 2011; 18: 339–346.
- Niizuma H., Fujii K., Sato A., Fujiwara I., Takeyama I., Imaizumi M. PTHrP-independent hypercalcemia with increased proinflammatory cytokines and bone resorption in two children with CD19-negative precursor B acute lymphoblastic leukemia. – *Pediatr Blood Cancer*, 2007; 49 (7): 990–993.
- De Las Peñas R., Escobar Y., Henao F., Blasco A., Rodríguez C.A. SEOM guidelines on hydroelectrolytic disorders. – *Clin Transl Oncol.*, 2014; Oct 11.
- Karловиć D., Buljan D. Apoptosis – the potential pathophysiological mechanism in mood disorders modifiable by lithium salts. – *Biochimica Medica*, 2008; 18 (3): 291–310.
- Suganthi M., Sangeetha G., Gayathri G., Ravi Sankar B. Biphasic dose-dependent effect of lithium chloride on survival of human hormone-dependent breast cancer cells (MCF-7). – *Biological Trace Element Research*, 2012; 150 (1–3): 477–486.
- Wu X., Lippman S.M. An intermittent approach for cancer chemoprevention. – *Nature Reviews Cancer*, 2011; 11(12): 879–885.
- Lan Y., Liu X., Zhang R., Wang K., Wang Y., Hua Z.-C. Lithium enhances TRAIL-induced apoptosis in human lung carcinoma A549 cells. – *Biometals*, 2013; 26 (2): 241–254.
- Shah B.K. Hypercalcemia in tumor lysis syndrome. – *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014; 1: 88–89.
- Obeid M., Tesniere A., Ghiringhelli F. et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. – *Nat. Med.*, 2007; 13 (10): 54–61.
- Mir M. M., Dar N. A., Salam I., Malik M.A., Lone M.M., Yattoo G.N., Ahmad A., Shah A. Studies on association between Copper excess, Zinc deficiency and P53 mutations in esophageal squamous cell carcinoma from Kashmir valley, India – a high risk area. – *Intern. J. of Health Sciences*, 2007; 1 (1): 35–42.
- Richardson D.R., Kalinowski D.S., Lau S., Jansson P.J., Lovejoy D.B. Cancer cell iron metabolism and the development of potent iron chelators as anti-tumor agents. – *Biochim Biophys Acta*, 2009; 1790 (7): 702–717.
- Li H., Huang K., Liu X., Liu J., Lu X., Tao K., Wang G., Wang J. Lithium Chloride Suppresses Colorectal Cancer Cell Survival and Proliferation through ROS/GSK-3 β /NF- κ B Signaling Pathway. – *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014; 2014: 241864–241872.

REFERENCES:

- Gresner P., Gromadzinska J., Jablonska E., Kaczmarski J., Wasowicz W. Expression of selenoprotein-coding genes SEPP1, SEP15 and hGPX1 in non-small cell lung cancer. – *Lung Cancer*, 2009; 65 (1): 34–40.
- Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. – *Chem. Biol. Interact.*, 2006; 160 (1): 1–40.
- Hoorn E.J., Halperin M.L., Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology based options. – *QJM*, 2003; 98 (7): 329–340.
- Ellison D.H., Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. – *N. Engl. J. Med.*, 2007; 336(20): 2064–2072.
- Aapro M.S. Editorial: anemia management with erythropoiesis stimulating agents: a risk benefit update. – *Oncologist*, 2008; 13 (3): 1–3.
- Skal'nyj A.V., Rudakov I.A. Bioelementy v medicine. – M: Izdatel'skiy dom «ONIKS 21 vek»: Mir, 2004. – 272 s.
- Renkema K.Y., Alexander R.T., Bindels R.J., Hoenderop J.G. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. – *Ann Med.*, 2008; 40: 82–91.
- Davidson M.B., Thakkar S., Hix J.K., Bhandarkar N.D., Wong A., Schreiber M.J. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. – *Am. J. Med.*, 2004; 116(8): 546–54.
- Razzaque M.S. Phosphate toxicity: new insights into an old problem. – *Clin. Sci. (Lond)*, 2011; 120 (3): 91–97.
- Meng Q.H., Wagar E.A. Laboratory approaches for the diagnosis and assessment of hypercalcemia. – *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 2014; 20: 1–13.
- Hiraki A., Ueoka H., Takata I., Gemba K., Bessho A., Segawa Y., Kiura K., Eguchi K., Yoneda T., Tanimoto M., Harada M. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. – *Lung Cancer*, 2004; 43: 301–307.
- Pioszak A.A., Parker N.R., Gardella T.J., Xu H.E. Structural basis for parathyroid hormone-related protein binding to the parathyroid hormone receptor and design of conformation-selective peptides. – *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 28382–28391.
- Clines G.A. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. – *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 2011; 18: 339–346.
- Niizuma H., Fujii K., Sato A., Fujiwara I., Takeyama I., Imaizumi M. PTHrP-independent hypercalcemia with increased proinflammatory cytokines and bone resorption in two children with CD19-negative precursor B acute lymphoblastic leukemia. – *Pediatr Blood Cancer*, 2007; 49 (7): 990–993.
- De Las Peñas R., Escobar Y., Henao F., Blasco A., Rodríguez C.A. SEOM guidelines on hydroelectrolytic disorders. – *Clin Transl Oncol.*, 2014; Oct 11.
- Karловиć D., Buljan D. Apoptosis – the potential pathophysiological mechanism in mood disorders modifiable by lithium salts. – *Biochimica Medica*, 2008; 18 (3): 291–310.
- Suganthi M., Sangeetha G., Gayathri G., Ravi Sankar B. Biphasic dose-dependent effect of lithium chloride on survival of human hormone-dependent breast cancer cells (MCF-7). – *Biological Trace Element Research*, 2012; 150 (1–3): 477–486.
- Wu X., Lippman S.M. An intermittent approach for cancer chemoprevention. – *Nature Reviews Cancer*, 2011; 11(12): 879–885.
- Lan Y., Liu X., Zhang R., Wang K., Wang Y., Hua Z.-C. Lithium enhances TRAIL-induced apoptosis in human lung carcinoma A549 cells. – *Biometals*, 2013; 26 (2): 241–254.
- Shah B.K. Hypercalcemia in tumor lysis syndrome. – *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014; 1: 88–89.
- Obeid M., Tesniere A., Ghiringhelli F. et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. – *Nat. Med.*, 2007; 13 (10): 54–61.
- Mir M. M., Dar N. A., Salam I., Malik M.A., Lone M.M., Yattoo G.N., Ahmad A., Shah A. Studies on association between Copper excess, Zinc deficiency and P53 mutations in esophageal squamous cell carcinoma from Kashmir valley, India – a high risk area. – *Intern. J. of Health Sciences*, 2007; 1 (1): 35–42.
- Richardson D.R., Kalinowski D.S., Lau S., Jansson P.J., Lovejoy D.B. Cancer cell iron metabolism and the development of potent iron chelators as anti-tumor agents. – *Biochim Biophys Acta*, 2009; 1790 (7): 702–717.
- Li H., Huang K., Liu X., Liu J., Lu X., Tao K., Wang G., Wang J. Lithium Chloride Suppresses Colorectal Cancer Cell Survival and Proliferation through ROS/GSK-3 β /NF- κ B Signaling Pathway. – *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014; 2014: 241864–241872.

РЕЗЮМЕ

Анализ параметров минерального обмена крови проводили у 73 больных злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению, и у 14 больных с рецидивом рака эпителиальных тканей, до лечения и после проведения химиотерапии. Контрольную группу составили 31 практически здоровых лиц. Уже на начальных стадиях канцерогенеза обнаружено статистически значимое снижение уровня Na в плазме крови, повышение содержания Ca, P, Mg. Анализ уровня микроэлементов в плазме крови показал снижение концентрации Cu, Li, рост содержания Sr. После проведения химиотерапии у больных с рецидивом злокачественных новообразований эпителиальных тканей статистически значимые изменения были выявлены для кальция и фосфора, причем в случае успешности лечения уровень фосфора в плазме крови значительно возрастал. В группах с положительной динамикой при рецидиве рака кишечника и мочевого пузыря в плазме крови наблюдалось повышение содержания цинка, лития, железа. При неэффективности лечения и прогрессии заболевания отмечался противоположный эффект. Нарушение минерального гомеостаза является значимым звеном в дезинтеграции метаболических процессов при канцерогенезе. Изменение параметров минерального обмена в плазме крови после первого курса полихимиотерапии могут быть использованы в качестве опережающих маркеров оценки ее эффективности при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей.

Ключевые слова: злокачественные новообразования эпителиальных тканей, макроэлементы, фосфор, микроэлементы, литий.

ABSTRACT

Analysis of the parameters of mineral metabolism of blood was carried out for 73 patients with malignant tumors of epithelial tissues who were not previously exposed to antineoplastic treatment, and for 14 patients with recurrent cancer of epithelial tissue before treatment and after chemotherapy. The control group consisted of 31 healthy individuals. Just at the initial stages of carcinogenesis a statistically significant reduction in serum Na, the elevated levels of Ca, P and Mg were found. Analysis of the level of microelements in the blood plasma showed the decrease in the concentration of Cu, Li, the increase in the content of Sr. After chemotherapy the statistically significant changes were found for calcium and phosphorus, and in case of successful treatment the phosphorus level in the blood plasma significantly increased for the patients with recurrent malignant tumors of epithelial tissues. In the groups with positive dynamics in recurrent colon cancer and bladder cancer, the elevated levels of zinc, lithium and iron were observed in blood plasma. The opposite effect was observed in case of treatment failure and disease progression. Disorders of mineral homeostasis are the important link in the disintegration of the metabolic processes in carcinogenesis. Modifications of the parameters of mineral metabolism in blood plasma after the first period of treatment by chemotherapy can be used as the advanced markers to evaluate its effectiveness for malignant tumors of epithelial tissues.

Keywords: malignant neoplasms of epithelial tissues, macroelements, phosphorus, microelements, lithium.

Контакты:

Обухова Лариса Михайловна. E-mail: ObuhovaLM@yandex.ru

Работа выполнена за счет средств регионального гранта правительства Нижегородской области в сфере науки, технологий и техники за 2014 г.