

БАЛАНС МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

И.А. Хлусов¹, А.М. Некрасова¹, Г.Б. Слепченко², Г.К. Жерлов³,
С.А. Коломиец⁴, А.В. Карпович³, Т.Т. Радзивил⁵

Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, г. Томск¹

ООО «СибМедАналит», г. Томск²

НИИ гастроэнтерологии Сибирского государственного медицинского университета, г. Северск³

Областной онкологический диспансер, г. Томск⁴

Центральная медико-санитарная часть № 81 ФМБА, г. Северск⁵

Определена взаимосвязь между химическим составом биологических субстратов (волосы, опухолевая ткань), лабораторными и клиническими индексами для выявления критериев прогрессирования опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Содержание микроэлементов (цинк, медь, селен, железо, йод, ртуть, кадмий, свинец, мышьяк, хром) в волосах и эпителиальных новообразованиях оценивали методом инверсионной вольтамперометрии. Обследованы 54 пациента со злокачественными опухолями I–IV стадий, 20 пациентов с доброкачественными изменениями желудка, толстой кишки и прямой кишки. У 14 человек был изучен минеральный состав папиллом. Группа здоровых добровольцев включала 74 человека. Результаты показали, что по мере прогрессирования рака ЖКТ уровень CD95 на лейкоцитах крови значительно увеличивался и коррелировал со стадией заболевания ($r = 0,48$; $p < 0,013$; $n = 26$). Концентрация селена в волосах ($r = -0,48$; $p < 0,002$; $n = 38$) и соотношение уровней Cr^{6+} в волосах и опухолевой ткани ($r = 0,54$; $p < 0,011$; $n = 21$) являются критериями переноса больных из 3-й в 4-ю клиническую группу. Уровень онкомаркеров сыворотки крови CA19-9 и CA242 не коррелировал со стадией заболевания и клинической группой. Из 52 изученных лабораторных индексов микроэлементы (селен, хром) и CD95+ имеют наибольшее прогностическое значение в динамике прогрессирования рака ЖКТ.

Ключевые слова: рак желудка, рак толстой кишки, опухолевая ткань, волосы, CD95, микроэлементы.

MICROELEMENT BALANCE AND HOMEOSTASIS PARAMETERS AS PROGNOSTIC CRITERIA FOR DIGESTIVE TRACT CANCER PROGRESSION

I.A. Khlusov¹, A.M. Nekrasova¹, G.B. Slepchenko², G.K. Zherlov³,

S.A. Kolomiets⁴, A.V. Karpovich³, T.T. Radzivil⁵

Siberian State Medical University, Tomsk¹

Limited company «SibMedAnalit», Tomsk²

Gastroenterology Research Institute, Seversk³

Regional Cancer Center, Tomsk⁴

Central Medical Unit № 81, Seversk⁵

Interaction between chemical compound of biological substrates (hair, tumor tissue) and laboratory and clinical parameters was determined for detecting progression of gastrointestinal tract cancer. The content of microelements such as zinc, copper, selenium, iron, iodine, mercury, cadmium, lead, arsenic and chromium in hair and epithelial lesions was estimated by the method of inversion voltamperometry. Fifty-four patients with stage I–IV cancer and 20 patients with benign tumors of the stomach, colon and rectum were examined. Mineral compound of papillomas was studied in 14 patients. The control group consisted of 74 healthy subjects. The study results showed that the level of CD95 on blood leukocytes was significantly increasing as the tumor was growing ($r = 0,48$; $p < 0,013$; $n = 26$). Selenium concentration in hair ($r = -0,48$; $p < 0,002$; $n = 38$) and ratio of Cr^{6+} levels in hair and tumor tissue ($r = 0,54$; $p < 0,011$; $n = 21$) are criteria for transferring patients from clinical group 3 into clinical group 4. No correlation between the level of cancer markers CA19-9 and CA242 and disease stage and clinical group was found. Thus, out of 52 laboratory parameters, such microelements as selenium and chromium and CD95+ have the highest prognostic significance for gastrointestinal cancer progression.

Key words: gastric cancer, colon cancer, tumor tissue, hair, CD95, microelements.

Несмотря на определенные успехи клинической онкологии последних 15–20 лет, заболеваемость злокачественными новообразованиями, поражающими органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), остается на высоком уровне [24]. При этом показатели заболеваемости в Томске выше, чем в среднем по России [12, 17]. Поздняя выявляемость приводит к высокой одногодичной летальности, в частности, при раке желудка она достигает 54 %, и низкой пятилетней выживаемости больных [12].

В целях выработки новых направлений в профилактике рака ЖКТ применяют определение микроэлементов в плазме или сыворотке крови [32]. Однако их содержание значительно варьирует [10, 32], что затрудняет интерпретацию результатов. В последнее десятилетие активно развиваются методы оценки минерального гомеостаза организма по уровню химических элементов в волосах [19]. Тем не менее в случае онкологических заболеваний подобные исследования единичны [10, 25].

Цель работы – определение взаимосвязей между химическим составом биологических субстратов (волосы, опухолевая ткань), лабораторными и клиническими индексами здоровья для выявления прогностических критериев при прогрессировании онкологических заболеваний желудка и толстого кишечника.

Материал и методы

Обследование 74 пациентов проводили с разрешения Комитета по этике (заключение

№ 583 от 19.03.07) Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) на базе отделения хирургии Томского областного онкологического диспансера и НИИ гастроэнтерологии СибГМУ. Распределение больных по локализации и стадиям опухолевого роста представлено в табл. 1.

Среди доброкачественных изменений отмечены хроническая эрозия (10 %) и язвенная болезнь желудка (15 %), дисплазия эпителия толстой кишки (5 %), железистые полипы желудка (60 %) и прямой кишки (10 %). Злокачественные неоплазии были представлены аденокарциномами различной степени дифференцировки (85 %), перстневидно-клеточным (9 %) и недифференцированным раком (6 %). Группа здоровых добровольцев (средний возраст $36,77 \pm 1,71$ года) включала 74 человека. Кроме того, у 14 человек был изучен минеральный состав доброкачественных опухолей эпидермиса, гистологически идентифицированных как папилломы.

Содержание химических элементов (цинк, медь, селен, железо, йод, ртуть, кадмий, свинец, мышьяк) в волосах и тканях оценивали методом инверсионной вольтамперометрии [21]. Методика внесена в Государственный реестр методик выполнения измерений, применяемых в сферах распространения государственного метрологического контроля и надзора. Волосы имеют ряд преимуществ по сравнению с другими биологическими объектами (кровь, моча, слюна и др.): простота забора материала, возможность

Таблица 1

Распределение пациентов по локализации и стадиям опухолевых заболеваний пищеварительного тракта

Стадия заболевания	Желудок	Прямая кишка	Сигмовидная и ободочная кишка
	Доброкачественные изменения (средний возраст пациентов $57,26 \pm 2,74$ лет)		
	17	3	-
Злокачественные новообразования, 3-я клиническая группа (средний возраст пациентов $62,32 \pm 2,00$ года)			
I	2	1	1
II	3	1	-
III	14	6	7
Злокачественные новообразования, 4-я клиническая группа (средний возраст пациентов $61,39 \pm 3,26$ года)			
IV	11	5	3

стабильного хранения при комнатной температуре в течение неограниченного времени, более высокая концентрация микроэлементов [19].

Определение хрома шестивалентного (Cr^{6+}) с 1,5-дифенилкарбазидом проводили посредством измерения массовой концентрации ионов после адсорбционного концентрирования на поверхности графитового электрода 1,5-дифенилкарбазоната Cr^{3+} . Он образуется в объеме раствора в результате окислительно-восстановительной реакции Cr^{6+} с дифенилкарбазидом. Адсорбированный комплекс хрома подвергают катодному превращению. Максимальный катодный ток восстановления комплекса хрома прямо пропорционально зависит от содержания Cr^{6+} в растворе [14]. Пробоподготовку выполняли с применением комплекса «Темос-Экспресс», сигналы измеряли на компьютеризированном вольтамперометрическом комплексе СТА (ООО «ИТМ», Россия), внесенных в Государственный реестр средств измерений.

Гематологические (общее количество лейкоцитов и эритроцитов, гемограмму, скорость оседания эритроцитов, содержание гемоглобина) и биохимические индексы крови (уровни глюкозы, холестерина, общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, активность амилазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы) выявляли общепринятыми методами [2].

В лаборатории ЦМСЧ-81 (г. Северск) в периферической крови определяли мембранный CD95-маркер лейкоцитов методом проточной цитометрии (комплекс CoulterEPICS-XL-MCL) с использованием флюоресцирующих моноклональных антител. Количественное содержание онкомаркеров CA19-9 и CA242, концентрацию кортизола и соматотропного гормона (СТГ) в сыворотке крови оценивали методами иммуноферментного анализа с использованием наборов специфических моноклональных антител фирм CanAg (Швеция) и DSL (США). Цитохимическую оценку содержания восстановленных сульфгидрильных (SH) групп в эритроцитах проводили согласно [7].

Статистическую обработку результатов осуществляли методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни и коэффициента корреляции рангов Спирмена.

Результаты и обсуждение

Содержание микроэлементов в волосах отражает микроэлементный статус организма в целом, и пробы волос являются интегральным показателем минерального обмена [19]. По мнению А.В. Бгатова и др. [3], любая болезнь есть следствие нарушения внутренней среды организма (его гомеостаза), минеральная сбалансированность – устойчивость к заболеваниям. Вместе с тем официальные границы «нормального» содержания большинства химических элементов в волосах до сих пор не установлены, в основном вследствие их зависимости от региона проживания человека [20]. Анализ научной литературы показал относительность термина «нормальное» содержание микроэлементов в волосах людей. В связи с этим в работе использовались средние уровни химических элементов в волосах жителей из различных регионов России (табл. 2).

Сравнение баланса микроэлементов в организме мужчин и женщин г. Томска не выявило статистических различий в уровне как жизненно необходимых (цинк, медь, селен, железо), так и токсичных металлов (кадмий, свинец, мышьяк). В связи с этим их результаты можно было объединить в одну группу и проводить сравнение с другими регионами России независимо от пола. Результаты показали выраженное уменьшение, по сравнению с другими регионами, среднего содержания в организме жителей г. Томска эссенциальных элементов, таких как цинк и селен. При этом содержание цинка, особенно у мужчин, падает ниже всех рекомендуемых значений для нормальной жизнедеятельности организма (табл. 2, 3).

В настоящее время считается доказанной многофакторность проблемы онкологической заболеваемости. Одними из ведущих факторов риска являются питание и стресс [12]. К особенностям многонационального населения Томской области, и первую очередь г. Томска, следует отнести относительную урбанизацию питания, в какой-то мере заменяющую натуральные продукты в сельских районах [17].

Нами было изучено состояние гомеостаза у больных раком желудка и толстой кишки с упором на баланс минеральных веществ. Основным

Таблица 2

Средние уровни некоторых химических элементов в волосах у взрослого населения г. Томска и различных регионов России (европейская часть, Урал, Сибирь), $\bar{X} \pm m$

Регион проживания, пол обследуемых	Среднее содержание, мг/кг						
	Цинк	Кадмий	Свинец	Медь	Селен	Железо	Мышьяк
Рекомендуемые (нормальные) уровни микроэлементов [19,20]	140-280	менее 0,5-1,5	менее 5,0	6,5-15	0,8-5,0	15-60	менее 1-2
Рекомендуемые (нормальные) уровни микроэлементов [18]	100-250	0,05-0,25	0,1-5,0	7,5-80	0,5-1,5	5,0-25,0	0,005-0,1
Женщины (n=28) г. Томска	125,83 ± 10,64 p<0,001	0,06 ± 0,03 p<0,01	2,13 ± 0,43	11,44 ± 2,35	1,01 ± 0,07 p<0,001	23,62±1,70	< 0,002
Женщины (n=5211) в 30 городах в различных регионах России	186,0 ± 3,52	0,21 ± 0,02	1,50 ± 0,11	10,81 ± 0,27	1,69 ± 0,05	24,01±0,97	0,28±0,06
Женщины (n=241) Сибирского региона (Новосибирск, Тюменская область, Красноярск, Иркутск)	178,25 ± 4,60	0,17 ± 0,01	1,23 ± 0,32	10,39 ± 0,39	1,52 ± 0,13	22,55±4,03	0,28±0,09
Мужчины (n=19) г. Томска	94,60 ± 9,64 p<0,001	0,08 ± 0,04 p<0,01	1,92 ± 0,32	10,26 ± 1,82	1,04 ± 0,07 p<0,001	24,08±2,67	< 0,002
Мужчины (n=1714) в 12 городах в различных регионах России	174,58 ± 5,19	0,22±0,02	1,97 ± 0,16	10,03 ± 0,29	1,94 ± 0,13	28,25±1,99	0,27±0,03
Мужчины (n=136) Сибирского региона (Новосибирск, Иркутск)	153 ± 5	0,27 ± 0,06	1,62 ± 0,12	9,25 ± 0,14	2,06 ± 0,25	21,12±0,86	0,26±0,07
Мужчины и женщины (n=6925) в 42 городах в различных регионах России	182,74 ± 3,00	0,21±0,01	1,63 ± 0,10	10,59 ± 0,22	1,76 ± 0,05	25,22±0,93	0,28±0,05

Примечание: (p) – отмечены статистически значимые различия показателей в г. Томске по сравнению с соответствующими группами в других регионах; n – число обследованных. Данные по другим регионам рассчитаны на основе результатов [18–20].

источником микроэлементов в организме является пища, их всасывание протекает в желудке и тонкой кишке [1], нарушается при заболеваниях и расстройствах пищеварительного тракта. В то же время дисбаланс микроэлементов (медь, цинк, железо, селен, хром) инициирует и провоцирует развитие различной патологии, включая структурно-функциональные изменения слизистых оболочек ЖКТ [6], которые способны

провоцировать опухолевые заболевания [28].

Статистический анализ концентраций химических элементов показал следующее: а) нет значимых групповых различий в соответствующих величинах между мужчинами и женщинами; б) нет существенных различий показателей в волосах и тканях у больных раком желудка и толстой кишки. Это позволило объединить исследуемые группы. Данные показывают, что

Таблица 3

**Средние уровни некоторых химических элементов в волосах пациентов
с доброкачественными и злокачественными изменениями желудочно-кишечного тракта,
 $\bar{X} \pm m$**

Исследуемая группа	Содержание элементов, мг/кг									
	Цинк	Медь	Селен	Железо	Йод	Хром ⁶⁺	Ртуть	Кадмий	Свинец	Мышьяк, $\times 10^{-3}$
Здоровые добровольцы (51 женщина, 23 мужчины)	122,66±6,73 n=70	12,13±1,37 n=73	0,90 ± 0,05 n=64	23,31±1,24 n=55	2,06 ± 0,38 n=19	1,36 ± 0,34 n=18	0,08 ± 0,03 n=10	0,07 ± 0,02 n=66	1,72 ± 0,24 n=65	2,90 ± 0,18 n=59
Доброкачественные изменения слизистой (10 женщин, 10 мужчин)	143,77±18,43 n=14	11,18±2,03 n=15	0,44 ± 0,09 n=15 p1<0,006	19,50±5,50 n=10	2,32 ± 0,47 n=10	2,26 ± 1,22 n=11	-	0,17 ± 0,09 n=9	0,90 ± 0,31 n=9	менее 5 n=14
Рак I–III стадии (18 женщин, 17 мужчин)	118,63±8,71 n=33	6,20 ± 0,31 n=32 p1<0,001 p2<0,002	0,69 ± 0,08 n=27 p1<0,03	9,06±1,30 n=14 p1<0,001	2,74 ± 0,55 n=25	0,57 ± 0,09 n=31 p1<0,007	0,12 ± 0,05 n=6	0,05 ± 0,01 n=31	0,72 ± 0,10 n=30 p1<0,006	менее 5 n=24
Рак IV стадии (12 женщин, 7 мужчин)	126,31±14,45 n=14	6,01 ± 0,53 n=13 p1<0,04 p2<0,03	0,19 ± 0,05 n=10 p1<0,001 p2<0,05 p3<0,001	9,87±1,11 n=10 p1<0,001	3,46 ± 1,30 n=8	0,49 ± 0,12 n=12 p1<0,04	0,16 ± 0,09 n=5	0,05 ± 0,02 n=13	0,67 ± 0,19 n=12 p1<0,04	менее 5 n=9

Примечание: здесь и в табл.6 отмечены статистические различия согласно t-критерию Стьюдента: p1 – с 1-й группой; p2 – со 2-й; p3 – с 3-й группой наблюдения.

в волосах больных раком ЖКТ различных стадий (табл. 3) отмечалось значительное падение (по отношению к региональным показателям у здоровых лиц) абсолютных концентраций как жизненно важных, так и токсичных микроэлементов: меди – в 2 раза, железа, 6-валентного хрома и свинца – в 2,5 раза. Особое внимание обращало прогрессивное снижение (на 24–79 %) содержания селена, достигавшее у больных с IV стадией опухолевого процесса статистических различий по сравнению с аналогичными показателями, как у больных, страдающих доброкачественными изменениями слизистой ЖКТ (как в случае с медью), так и у больных с I–III стадиями рака.

Содержание микроэлементов при неоплазиях ЖКТ значительно варьирует вследствие многофакторных взаимоотношений целого организма и опухолевой ткани [32]. В проведенном исследовании во многом однонаправленное с волоса-

ми уменьшение абсолютного содержания как эссенциальных, так и токсичных микроэлементов имело место в злокачественных эпителиальных новообразованиях ЖКТ (табл. 4), достигавшее статистических различий в уровнях свинца и цинка по сравнению с доброкачественными изменениями. По-видимому, это могло быть связано с ухудшением процессов пищеварения и усвоения веществ по мере прогрессирования заболевания.

В нарушении мембранных структур слизистой имеет значение снижение антиоксидантной активности и усиление процессов перекисного окисления липидов на фоне стресса [5]. Катионы металлов являются специфическими регуляторами (катализаторами) обширного семейства металлоферментов [11]. К ферментативному звену антиоксидантной системы (АОС) относятся, в первую очередь, супероксиддисмутаза (активность регулируется цинком, медью), ката-

Таблица 4

**Среднее содержание (мг/кг) элементов в эпителиальных новообразованиях кожи
и желудочно-кишечного тракта, $\bar{X} \pm m$**

Исследуемая группа	Цинк	Медь	Хром ⁶⁺	Кадмий	Свинец
Доброкачественные новообразования кожи	16,11±5,69 n=8	1,84 ± 0,61 n=8	1,03 ± 0,18 n=13	0,020 ± 0,007 n=8	0,20 ± 0,06 n=8
Доброкачественные изменения слизистой ЖКТ	18,71±2,36 n=17	1,36 ± 0,16 n=15	1,84 ± 0,97 n=13	0,040 ± 0,012 n=13	0,20 ± 0,04 n=13
Рак ЖКТ I–III стадии 3-я клиническая группа	12,04±0,74 n=26 p<0,003	1,22 ± 0,19 n=25	0,07 ± 0,03 n=11	0,020 ± 0,003 n=24	0,06 ± 0,02 n=24 p<0,001
Рак ЖКТ IV стадии, 4-я клиническая группа	10,48±0,87 n=7 p<0,04	0,95 ± 0,16 n=9	0,08 ± 0,03 n=7	0,018 ± 0,004 n=7	0,04 ± 0,01 n=7 p<0,015

Примечание: p – статистические различия с доброкачественными изменениями ЖКТ.

лаза (содержит железо), глутатионпероксидаза (каждая из четырех субъединиц несет по одному атому селена, ингибируется хромом), цитохромоксидаза [8, 12].

Вызывает интерес практически одинаковое среднее содержание исследуемых химических элементов в доброкачественных новообразованиях эпителия кожи и слизистой ЖКТ (табл. 4). Возможно, этот факт отражает единые механизмы дисбаланса минерального гомеостаза и химического канцерогенеза в различных компартментах эпителиальной ткани. По крайней мере, мутантные варианты генов, кодирующих металлозависимые Mn-супероксиддисмутазу (СОД) и Zn-Cu-СОД, Se-глутатионпероксидазу, считаются эндогенными факторами (маркерами) риска при развитии рака молочной железы [10].

Резкое уменьшение абсолютной концентрации эссенциальных микроэлементов в опухолевой ткани по сравнению с волосами (табл. 3, 4) обусловило сравнение их процентного соотношения с концентрациями токсичных металлов. Действительно, в доброкачественных новообразованиях кожи и ЖКТ, в отличие от злокачественных, отмечалось 3-, 4-кратное суммарное накопление (с 2–2,3 % в волосах до 6,5–9,5 % в опухолевой ткани) токсичных металлов (хром, кадмий, свинец). Относительное повышение

уровня 6-валентного хрома достигало статистических различий (табл. 5). Вместе с тем в раковых клетках возрастало относительное содержание кадмия (табл. 5), по-видимому, за счет его перераспределения в организме, поскольку показатель в волосах ($r = -0,3$; $p < 0,05$, $n=43$) обратно коррелировал со стадией заболевания.

Кадмий и хром являются для человека канцерогенными элементами, причем 6-валентный хром – 1-го класса опасности [4]. Патогенез опухолевой трансформации, вызванной дисбалансом микроэлементов, неизвестен до конца, однако установлено прямое генотоксическое действие 6-валентного хрома и, предположительно, кадмия, а также их способность вытеснять цинк из металлозависимых ферментов, участвующих в репарации ДНК [30]. По мнению ряда авторов [33, 35], дисбаланс химических элементов 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 (включая лизосомальный аппарат), иммунных клеток и активности АОС.

С другой стороны, хром в любых концентрациях вызывает гибель клеток путем активации процессов апоптоза [29]. Канцерогенный/ци-

Таблица 5

**Относительное содержание (%) элементов в волосах и тканях у пациентов
из различных групп наблюдения, X**

Исследуемая группа	Биосубстрат	Цинк	Медь	Хром ⁶⁺	Кадмий	Свинец
Здоровые добровольцы	Волосы	89	8,7	1	0,05	1,25
	Новообразования кожи	84	9,5	5,4*	0,1	1
Доброкачественные изменения слизистой ЖКТ	Волосы	91	7	1,4	0,1	0,5
	Опухолевая ткань	84,5	6	8,5	0,2	0,8
Рак ЖКТ I—III стадии, 3-я клиническая группа	Волосы	94	4,9	0,45	0,05	0,6
	Опухолевая ткань	90	8,9*	0,5	0,15*	0,45
Рак ЖКТ IV стадии, 4-я клиническая группа	Волосы	94,5	4,5	0,45	0,05	0,5
	Опухолевая ткань	90,5	8,3	0,7	0,15*	0,35

Примечание: *) – отмечены статистически значимые различия с соответствующими показателями в волосах согласно U-критерию Манна-Уитни.

тотоксический эффекты хрома могут быть одним из механизмов опухолевой прогрессии и селекции наиболее злокачественных штаммов опухолевых клеток, ухудшающих течение заболевания и клинический прогноз. С этих позиций становятся понятными более чем 1000-кратные вариации концентраций Cr^{6+} при доброкачественной патологии ЖКТ, приводящие к увеличению ошибки среднего значения (табл. 4). В 8 случаях отмечалось падение концентрации хрома (до $0,17 \pm 0,05$ мг/кг, $p < 0,001$ по сравнению с содержанием в доброкачественных новообразованиях кожи) практически до уровня, отмеченного в злокачественных новообразованиях, в 5 наблюдениях, напротив, возрастание показателя до 1–12 мг/кг.

Согласно полученным результатам, параллельное снижение концентрации хрома в волосах и опухолевой ткани представляется неблагоприятным признаком, ассоциированным с прогрессией заболевания. Интересен тот факт, что нарушение проапоптотических сигналов является общим механизмом роста и прогрессирования различных опухолей [13, 31].

Таким образом, в динамике опухолевой патологии можно выделить несколько патофизиологических процессов:

1) снижение поступления эссенциальных минеральных веществ в организм, имеющее негативные последствия для клеток системы крови, в том числе иммунокомпетентных [26]. Так, у раковых больных уменьшение в волосах содержания железа сопровождалось резким снижением уровня гемоглобина в эритроцитах;

2) перераспределение канцерогенных металлов в опухолевую ткань, которое обнаружено также при других формах рака, например, молочной железы [25];

3) уменьшение в опухолевых клетках абсолютного уровня антиокислительных элементов (цинк, медь). Тем не менее у больных 3-й клинической группы практически в 2 раза ($p < 0,05$) увеличивалось относительное количество меди в опухолевой ткани по сравнению с таковым в волосах, отражающих уровень микроэлементов во всем организме. Процессы накопления меди в опухолевой ткани имеют, по-видимому, общепатологическое значение, поскольку выявлены

Таблица 6

Некоторые индексы крови у пациентов из различных групп наблюдения, $\bar{X} \pm m$

Исследуемая группа	Исследуемые показатели									
	SH-группы эритроцитов, у.е.о.п.	Лейкоциты, Г/л	Гемоглобин, ммоль/л	СОЭ, мм/ч	CD95+ %	Кортизол, мкг/дл	СТГ, нг/мл	СА19-9, ЕД/мл	СА242, ЕД/мл	Общий белок, г/л
Здоровые добровольцы (51 женщина, 23 мужчины)	0,400±0,014 n=25	-	-	-	-	14,51±0,57 n=47	1,72 ± 0,14 n=47	-	-	-
Доброкачественные изменения слизистой ЖКТ (10 женщин, 10 мужчин)	-	6,29 ± 0,25 n=19	8,58 ± 0,26 n=20	10,05 ± 1,42 n=20	6,77± 0,74 n=18	32,95± 1,51 n=18 p1<0,001	4,46± 3,51 n=2	9,90 ± 6,41 n=2	10,61± 8,02 n=2	72,17± 2,22 n=18
Рак ЖКТ I-III стадии, 3 клиническая группа (18 женщин, 17 мужчин)	0,395±0,030 n=28	7,17 ± 0,49 n=36	7,10 ± 0,31 n=36 p2<0,003	25,25 ± 3,10 n=32 p2<0,001	11,64±1,50 n=22 p2<0,02	42,20± 2,18 n=29 p1<0,001 p2<0,03	1,79± 0,72 n=29	11,18 ± 3,15 n=29	13,14 ± 4,37 n=29	68,77± 1,26 n=36
Рак ЖКТ IV стадия, 4 клиническая группа (12 женщин, 7 мужчин)	0,399±0,036 n=10	9,32 ± 1,02 n=19 p2<0,007	6,73 ± 0,36 n=19 p2<0,001	36,56 ± 3,79 n=18 p2<0,001	11,92±1,92 n=7 p2<0,03	39,12± 2,97 n=11 p1<0,001	1,15± 0,39 n=11	57,83 ± 35,90 n=11	35,77 ± 17,03 n=11	73,53± 1,79 n=19

Примечание: у.е.о.п. – условные единицы оптической плотности.

ранее в бурно растущих перевиваемых аденокарциномах у мышей [23].

По-видимому, перераспределение микроэлемента, активирующего ферменты АОС, отражает адаптацию опухолевых клеток на фоне ухудшения состояния интегральных противоопухолевых систем, вызванного дефицитом эссенциальных элементов в организме. Хром и кадмий различными путями вызывают накопление активных форм кислорода и оксида азота. При этом кадмий, накапливающийся в раковых клетках, блокирует SH-группы белков [34], хром подавляет глутатионредуктазу, восстанавливающую окисленную форму глутатиона [8].

Особое значение этот негативный процесс может иметь вследствие резкого уменьшения концентрации селена в волосах (организме) при опухолях пищеварительного тракта, отмеченного в сыворотке крови [27]. SH-группам и глутатиону принадлежит решающая роль в сохранении энергетики клетки, предохранении ферментов от инактивации, белков – от окислительного денатурирования и мембран – от воздействия перекисей [15].

В связи с этим сравнение уровней микроэлементов в волосах с другими лабораторными показателями в качестве прогностических признаков неблагоприятного исхода патологического

процесса представляло несомненный интерес. Оценка 52 индексов гомеостаза, частично отраженных в табл.6, показала, что у пациентов со злокачественными эпителиальными опухолями желудка и кишечника на 72–76 % увеличивался уровень CD95 на лейкоцитах крови (табл. 6).

CD95 (Fas, APO-1) является рецептором для Fas-лиганда, который принадлежит к семейству факторов некроза опухоли (ФНО), примерно на 30 % гомологичен ФНО- α и ФНО- β . Экспрессия ФНО- α ассоциируется с повышенным риском рака желудка [31] и ухудшением прогноза заболевания [16]. В нашем исследовании отмечалась прямая корреляция экспрессии CD95 на лейкоцитах крови со стадией опухолевой патологии ($r = 0,48$; $p < 0,013$; $n = 26$).

В настоящее время продолжают поиски специфических онкомаркеров для ранней диагностики и прогностики опухолевой патологии, в том числе пищеварительного тракта. В нашей работе были изучены уровни онкомаркеров CA19-9 и CA242. Согласно полученным нами данным, только у 6 из 42 больных раком (14 %) отмечалось превышение рекомендуемых уровней онкомаркеров, максимально достигавшее 394 ЕД/мл. Исследованные показатели не несли прогностического значения, поскольку их значения не коррелировали со стадией заболевания и клинической группой пациентов.

С другой стороны, статистически значимыми критериями перехода больных из 3-й в 4-ю клиническую группу оказались следующие неспецифические показатели: общее количество лейкоцитов в периферической крови (коэффициент корреляции $r = 0,28$; $p < 0,039$; $n = 54$); скорость оседания эритроцитов ($r = 0,32$; $p < 0,025$; $n = 49$); общее содержание белка в крови ($r = 0,33$; $p < 0,016$; $n = 54$); концентрация селена в волосах ($r = -0,48$; $p < 0,002$; $n = 38$); соотношение уровня Cr^{6+} в волосах к его содержанию в опухолевой ткани ($r = 0,54$; $p < 0,011$; $n = 21$).

Таким образом CD95 и микроэлементы могут рассматриваться в качестве достаточно информативных маркеров прогрессирования злокачественных неоплазий ЖКТ. Известна отрицательная корреляция между концентрацией селена в сыворотке крови и величиной смертности от различных форм онкологических заболеваний [9].

В литературе дискутируется вопрос, является ли пониженное содержание селена (и других микроэлементов) в сыворотке крови фактором, способствующим канцерогенезу, или результатом развития опухоли [1]. На наш взгляд, имеет место «порочный круг», предупредить который или затормозить развитие опухолевой патологии возможно с помощью своевременной неинвазивной диагностики, применения профилактических и лечебных доз микронутриентов. По крайней мере, назначение селена в селенодефицитных регионах США на 50 % снижало смертность от рака, на 63, 58 и 46 % – частоту возникновения рака предстательной железы, прямой и ободочной кишки, а также легких соответственно [22].

Исследования частично финансировались из средств проекта № 5228 программы «СТАРТ» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере и инновационного гранта администрации Томской области (государственный контракт № 90, 2006–07 гг.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Сирочкова А.С. Микроэлементозы человека: Этиология, классификация, органопатология. М., 1991.
2. Анализы: Полный справочник / Под ред. Ю.Ю. Елисеева. М., 2006.
3. Бгатов А.В., Бгатов В.И., Новоселова Т.Н. // Природные минералы на службе здоровья человека. Новосибирск, 1999. С. 40–50.
4. Быстрых В.В., Тиньков А.Н., Макианцев С.С. и др. // Вестник ОГУ. 2004. № 4. С. 21–22.
5. Вайнштейн С.Г., Зверихановский Ф.А. // Вопросы онкологии. 1984. Т. 30, № 10. С. 39–41.
6. Василевская Л.С., Орлова С.В., До Тхи Ким Лиен и др. // Микроэлементы в медицине. 2004. Т. 5, № 4. С. 25–26.
7. Введение в методы культуры клеток, биотехнологии органов и тканей / Под ред. В.В. Новицкого, В.П. Шахова, И.А. Хлусова, Г.Ц. Дамбаева. Томск, 2004.
8. Гаврилов О.К., Козинец Г.И., Черняк Н.Б. Клетки костного мозга и периферической крови. М.: Медицина, 1985.
9. Голубкина Н.А., Тутельян В.А. // Пища. Экология. Человек: Тез. междунар. научно-техн. конф. М., 1995. С. 149.
10. Громова О.А. // Эстетическая медицина. 2006. Т. V, № 2. С. 216–225.
11. Диксон М., Уэбб И.Э. Ферменты. М., 1961.
12. Зырянов Б.Н., Коломиец Л.А., Тузиков С.А. Рак желудка: профилактика, ранняя диагностика, комбинированное лечение, реабилитация. Томск, 1998.
13. Лушиников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М., 2001.
14. Малахова Н.А., Чернышева А.В., Брайнина Х.З. // ЖАХ. 1987. Т. 42, № 9. С. 1636–1640.
15. Новицкий В.В., Степоява Е.А., Гольдберг В.Е. и др. Эритроциты и злокачественные новообразования. Томск, 2000.

16. Окулов В.Б., Зубова С.Г. // Вопросы онкологии. 2000. Т. 46, № 5. С. 505–511.
17. Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Бояркина А.П. и др. // Бюллетень сибирской медицины. 2003. № 4. С. 86–96.
18. Преображенский В.Н., Ушаков И.Б., Лядов К.В. Активационная терапия в системе медицинской реабилитации лиц опасных профессий. М., 2000.
19. Скальный А.В., Быков А.Т. Эколого-физиологические аспекты применения макро- и микроэлементов в восстановительной медицине. Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2003.
20. Скальный А.В., Быков А.Т., Серебрянский Е.П., Скальная М.Г. Медико-экологическая оценка риска гипермикроэлементозов у населения мегаполиса. Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2003.
21. Слепченко Г.Б., Захарова Э.А., Черемней Е.Г. // Известия вузов: Химия и хим. технология. 2002. Т. 45, № 3. С. 89–94.
22. Стейн Дж. // Вопросы питания. 2000. № 3. С. 50–53.
23. Тимакин Н.П., Шеметова И.И., Иванова Е.В. // Вопросы радиобиологии и биологического действия цитостатических препаратов. 1974. Т. 6. С. 44–54.
24. Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М.И. Давыдова. М., 2004. 1456 с.
25. Borella P., Bargellini A., Caselgrandi E., Piccinini L. // J. Trace. Elem. Med. Biol. 1997. Vol. 11, № 3. P. 162–165.
26. Choi J.W., Kim S.K. // Ann. Clin. Lab. Sci. 2005. Vol. 35, № 4. P. 428–434.
27. Federico A., Iodice P., Federico P. et al. // Eur. J. Clin. Nutr. 2001. Vol. 55, № 4. P. 293–297.
28. Fox J.G., Wang T.C. // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117. P. 60–69.
29. Granchi D. et al. // J. Mater. Sci. Mater. Med. 1998. Vol. 9, № 1. P. 31–37.
30. Hartwig A. // Toxicol Lett. 1998. Vol. 102–103. P. 235–239.
31. Lin W.W., Karin M. // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117. P. 1175–1183.
32. Magalova T., Bella V., Brtkova A. et al. // Neoplasma. 1999. Vol. 46. P. 100–104.
33. Snow ET. // Pharmacol Ther. 1992. Vol. 53, № 1. P. 31–65.
34. Valko M., Morris H., Cronin M.T. // Curr. Med. Chem 2005. Vol. 12, № 10. P. 1161–1208.
35. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J. et al. // Chem. Biol. Interact. 2006. Vol. 160. № 1. P. 1–40.

Поступила 29.04.07