

к увеличению хромосомного материала. Проведенные, главным образом на мышах, исследования показали, что механизм импринтинга играет прямую роль в регуляции транскрипции онкогена, что предполагает наличие нового механизма клеточного контроля [21]. С помощью геномного импринтинга можно понять наследственный вклад отца, прослеживающийся в семейных случаях параганглиом.

Чтобы идентифицировать локализацию гена, ответственного за развитие параганглиом, был выполнен молекулярно-генетический анализ сцепления этой болезни с соответствующими полиморфными маркерами ДНК [11, 15]. В одной из семей с множественными случаями параганглиом каротидного тельца удалось обнаружить сцепление между этим заболеванием и q23 gter 11-й хромосомы [11]. В другом исследовании, проведенном в поисках геномной локализации предрасполагающего гена, в семье с наследственными параганглиомами была установлена более проксимальная локализация гена в регионе 11q22 [15]. Таким образом, в настоящее время картировано два гена, включающихся в развитие опухолей параганглиев, и предстоит доказать, существует ли действительно в этом случае генетическая гетерогенность и подвергаются ли этот ген/гены импринтингу.

Обобщенные данные о генетических особенностях параганглиом, локализующихся преимущественно в области головы и шеи, стали теоретическими предпосылками для прогнозирования этого заболевания в семьях. При отсутствии фенотипических различий семейных и спорадических форм этой опухоли решающее значение имеют генеалогические данные. Исходя из доминантного наследования этой опухоли риск для непораженных родственников довольно высок и может достигать 50%. Однако, учитывая несбалансированное участие отцовских и материнских аллелей у потомков, т. е. импринтинг, риск для потомков женского пола в этих семьях не превышает общепопуляционный. Следовательно, знание этого наследственного варианта параганглиом может быть использовано при медико-генетическом консультировании с целью выявления лиц с высоким риском развития заболевания и последующего их клинического наблюдения.

© Коллектив авторов, 1996
УДК 618.17-006:546.23

Н. А. Голубкина, Н. Е. Кушлинский, В. П. Лetyagin,
Н. П. Соловьева, Е. Н. Сотникова, Я. А. Соколов

ГОМЕОСТАЗ СЕЛЕНА В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Институт питания РАМН, НИИ клинической онкологии,
Научно-исследовательский онкологический институт
им. П. А. Герцена, Антидопинговый центр, Москва

Важнейший антиоксидант организма селен многие годы привлекает к себе внимание исследователей как возможный фактор, предупреждающий возникновение и развитие ряда онкологических заболеваний [14, 16]. Эпидемиологические исследования подтвердили наличие значительного отрицательного коэффициента кор-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шумке Р. Генетика и рак человека. — М., 1981.
2. Baars F. M. van., Cremers C. W., Broek P. van den et al. // Hum. Genet. — 1982. — Vol. 60. — P. 305—309.
3. Berdal P., Braaten M., Cappelen C. et al. // Acta med. scand. — 1962. — N 172. — P. 249—257.
4. Chase W. H. // J. Path. Bact. — 1933. — N 36. — P. 1—12.
5. Evans J., Prosser J. // Environ. Hlth Perspect. — 1992. — Vol. 98. — P. 25—37.
6. Ferguson-Smith A., Reak W., Surani M. // Cancer Surv. — 1990. — Vol. 9, N 3. — Pt 1. — P. 487—503.
7. Glennar G., Crout J., Roberts W. // Lancet. — 1961. — Vol 2. — P. 439.
8. Glenner G. G., Grimley P. M. Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 9. — Washington, 1974.
9. Grufferman S., Gillman M., Pasternak R. et al. // Cancer. — 1980. — Vol. 46, N 9. — P. 2116—2122.
10. Henry I., Bonaiti-Pellie C., Chehensse V. et al. // Nature. — 1991. — Vol. 351. — P. 665—667.
11. Heutink P., Mey A. G. L. van der, Sandkuijl L., Gils A. P. G. van et al. // Hum. molec. Genet. — 1992. — Vol. 1. — P. 7—10.
12. Jinno Y., Yun K., Nishiwaki K. et al. // Nature genetics. — 1994. — Vol. 6, N 3. — P. 305—309.
13. Junien C. // International Society of Paediatric Oncology, 26-th: Meeting. Symposium of Genetic Predisposition to Childhood Cancer. — Paris, 1994. — P. 14—16.
14. Li E., Beard C., Jaenisch R. // Nature. — 1993. — Vol. 366. — P. 362—365.
15. Mariman E. C., Beersum S. E. van, Cremers C. W. et al. // Hum. Genet. — 1993. — Vol. 91. — P. 357—361.
16. Mena J., Bowen J., Hollier L. // Surgery. — 1993. — Vol. 114, N 1. — P. 107—111.
17. Mey A. G. van der, Maaswinkel-Mooy P., Cornelise C. et al. // Lancet II. — 1989. — Vol. 8675. — P. 1291—1294.
18. Reik W., Collick A., Norris M. et al. // Nature. — 1987. — Vol. 328. — P. 48—51.
19. Schimke R. N. // The Genetics of Human Cancer / Eds J. Mulvihill, R. Miller, J. Fraumeni Jr. Chap. — New York, 1977. — P. 179—198.
20. Urguhart A., Johnson J., Myers E., Schechter G. // Laryngoscope. — 1994. — Vol. 104, N 4. — P. 440—445.
21. Villar A. J., Pedersen R. A. // Nature Genet. — 1994. — Vol. 8, N 4. — P. 373—379.

Поступила 11.10.95 / Submitted 11.10.95

Н. А. Golubkina, N. E. Kushlinsky, V. P. Letyagin,
N. P. Solovyeva, E. N. Sotnikova, Ya. A. Sokolov

SELENIUM HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Institute of Nutrition RAMS, Research Institute of Clinical
Oncology, P.A. Hertsen Cancer Research Institute, Antidoping
Center, Moscow

Selenium, a human body most important antioxidant, is in the focus of attention as a potential cancer prevention agent [14,16]. Epidemiological studies have proven negative correlation between selenium consumption and mortality from cancer of various sites, in particular breast cancer [11]. Breast cancer is the most

реляции между уровнем потребления селена и наблюдаемой величиной смертности от рака различных органов, в частности от рака молочной железы [11]. Последний является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин [3] и характеризуется антиканцерогенным действием селена на стадиях инициации и промоции [12]. Отсутствие четкой картины механизма действия селена, в частности инертность микроэлемента по отношению к уже существующей опухоли [12], существование отдельных противоречивых данных относительно обеспеченности селеном организма больных при раке молочной железы [8, 15, 16] определили целесообразность исследования гомеостаза селена в организме при этом виде заболевания.

Характеристика гомеостаза проводилась нами по трем показателям: уровню поступления селена с пищей, величине накопления микроэлемента и параметрам, характеризующим уровень выведения селена из организма. В качестве критериев оценки были выбраны содержание селена в сыворотке крови — наиболее лабильный показатель, отражающий величину поступления в течение 1—2 сут [13]; содержание селена в опухолевой ткани — показатель накопления, наиболее характерный для злокачественных опухолей [10]; уровни селена в моче, волосах и ногтях, ответственных за выведение селена из организма [5]. Показатель активности селензависимой глутатионпероксидазы в работе не использовался, поскольку известно, что он не изменяется при уровне поступления микроэлемента в организм человека более 50 мкг/сут [13].

Материалы и методы. Обследовано 69 больных раком молочной железы в возрасте от 30 до 75 лет (средний возраст 49 лет). Содержание селена в образцах сыворотки крови, опухолевой ткани, моче, волосах и ногтях определяли микрофлюорометрически по величине флюоресценции пиразоселенола, образующегося при взаимодействии селенистой кислоты с 2,3-диаминонафталином [4]. В качестве референс-стандартов использовали лиофилизированную сыворотку крови № 23-КТ («Niprap», Осло), мочу Seronorm 108 («Nyscomed», Осло), мускульную ткань (сельскохозяйственный центр Финляндии) и образец волос (Институт питания РАМН) с содержанием селена соответственно 72, 50 мкг/л и 394, 725 мкг/кг. Результаты определений хорошо совпадали с регламентируемыми значениями.

Уровень селена в моче рассчитывали в наномолях селена на миллимоль креатинина [6]. Последний определяли спектрофотометрически с использованием реакции Яффе [2].

Результаты и обсуждение. Данные литературы по содержанию селена в сыворотке крови больных раком молочной железы весьма противоречивы: одни авторы указывают на низкие значения этого показателя по сравнению с контролем [8], другие таких различий не отмечают [15, 16]. Представленные в таблице данные проведенного нами обследования свидетельствуют об относительно высокой обеспеченности микроэлементом: уровень селена в сыворотке крови больных был всего на 8% ниже соответствующей величины, найденной для доноров Москвы. Из 24 обследованных женщин лишь у одной уровень селена в сыворотке крови был близок к среднему значению этого показателя для больных раком желудка — 68 ± 8 мкг/л ($n = 15$), а максимальная зарегистрированная концентрация — 138 мкг/л — оказалась даже выше, чем уровень селена, принятый

Таблица 1

Table 1

Гомеостаз селена у больных раком молочной железы
Selenium content in various tissues in breast cancer patients

Ткани и жидкие среды	Число обследованных	Содержание селена		
		$M \pm m$	интервал концентрации	в контрольной группе $M \pm m$
Сыворотка крови, мкг/л Serum Se, mcg/l	24	101 ± 11	73—138	$109 \pm 15(70)$
Моча, нМ селена/мМ креатинина Urine Se, nmol Se/mmol creatinine	14	$14,8 \pm 0,9$	10,1—19,3	$21,5 \pm 6,3(11)$
Опухолевая ткань, мкг/кг Tumor Se, mcg/kg	29	243 ± 54	154—364	$76 \pm 10^*(2)$
Ногти ног, мкг/кг Toe nail Se, mcg/kg	16	471 ± 29	410—587	$809 \pm 59(14)$
Ногти рук, мкг/кг Finger nail Se, mcg/kg	16	758 ± 37	624—892	$960 \pm 98(15)$
Волосы, мкг/кг Hair Se, mcg/kg	16	501 ± 49	316—657	$690 \pm 75(70)$
Selenium supply characteristic	No. of cases	Mean + SD	concentration range	control, mean + SD
Selenium content				

* Содержание селена в листовидной фиброаденоме. В скобках указано число обследованных.

* Selenium content in fibroadenoma. Numerals in parentheses show the number of cases.

common female oncological disease [3] responsive to selenium at initiation and promotion stages [12]. As mechanism of selenium action is yet unknown, in particular as concerns its inertness to already existing tumors [12], and there are some contradictory data about selenium content in breast cancer patients [8,15,16] we attempted to study selenium homeostasis in patients with this lesion.

Homeostasis study was carried out by three parameters, i. e. selenium dietary consumption, accumulation and excretion. Characteristics chosen for the parameter evaluation were serum selenium concentration as the most labile characteristic reflecting selenium consumption during 1 to 2 days [13], selenium content in tumor tissue as the most common accumulation characteristic for malignant tumors [10], selenium levels in urine, hair and nails responsible for selenium excretion [5]. We did not evaluate selenium-dependant glutathione-peroxidase as it is known not to change if selenium consumption is more than 50 mcg per day [13].

Materials and Methods. The study was performed in 69 patients with breast cancer at the age ranging from 30 to 75 years (mean 49 ± 10 years). Serum, tumor tissue, urine, hair and nails selenium

за показатель оптимальной обеспеченности — 115—120 мкг/л [9].

Проведенные эпидемиологические исследования обеспеченности селеном населения 16 регионов России выявили низкий коэффициент корреляции между этим показателем и величиной смертности от рака молочной железы. В отличие от данных литературы [11] он составил всего $-0,16$ ($p < 0,1$). В то же время при поражении желудочно-кишечного тракта наблюдаемые коэффициенты корреляции были выше и равнялись, например, для рака желудка $-0,471$ ($p < 0,1$) и рака прямой кишки $-0,382$ ($p < 0,1$).

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии преобладающего значения обеспеченности селеном среди группы факторов [12], определяющих риск заболевания раком молочной железы. Напротив, при раке желудка содержание селена в сыворотке крови более показательно и отражает, по-видимому, с одной стороны, значительные изменения в диете при этом виде заболевания, с другой, — возможное перераспределение микроэлемента внутри организма.

Интенсивность метаболических процессов в опухолевой ткани в значительной степени определяется содержанием в ней селена [1]. Данные таблицы показывают, что уровень накопления селена при раке молочной железы составляет более 200 мкг/кг, что почти в 3,2 раза больше уровня селена в доброкачественной опухоли — листовидной фибroadеноме. С другой стороны, средняя концентрация селена в злокачественной опухоли оказалась сравнимой с величиной содержания микроэлемента в молочной железе при мастите (315 ± 20 ; $n = 3$), что свидетельствует об активности протекаемых окислительно-восстановительных процессов в обоих случаях.

Наличие в регионарных лимфоузлах метастазов приводило к снижению концентрации селена в опухолевой ткани в 1,2—1,4 раза. Увеличение размеров опухоли характеризовалось возрастанием этого показателя в 1,2—1,3 раза.

Известно, что накопление селена опухолью при злокачественных новообразованиях происходит за счет уменьшения концентрации микроэлемента в мозге, сердце и мышцах [1]. Нами показано, что у больных раком молочной железы также наблюдается снижение экскреции микроэлемента. Как видно из таблицы, концентрация селена в моче у больных раком молочной железы была почти в 1,5 раза ниже нормы. Принимая во внимание тот факт, что большая часть потребляемого с пищей селена выводится именно с мочой [5], обнаруженное снижение этого показателя кажется особенно значимым. В норме уровень выведения селена с мочой пропорционален содержанию микроэлемента в сыворотке крови [5], а соотношение селен сыворотки/селен мочи приблизительно равно 5. Для больных раком молочной железы это соотношение составляет 6,8 и, по-видимому, является более информативным показателем гомеостаза селена, чем концентрация микроэлемента в сыворотке крови.

Другим показателем интенсивности выведения селена может служить содержание последнего в ногтях

contents were determined by fluorescence of piasoselenol resulting from interaction of selenic acid and 2,3-diaminonaphthalene [4]. Reference standard used in the study were lyophilized blood serum No.23-KT (Nippan, Oslo), urine Seronorm 108 (Nycomed, Oslo), muscular tissue (Agricultural Center, Finland) and hair specimens (Institute of Nutrition, RAMS) with selenium contents 72 mcg/l, 50 mcg/l, 394 mcg/kg and 725 mcg/kg. Investigation results were in a good agreement with given values.

Urine selenium was calculated in nmol selenium per ml creatinine [6]. Creatinine was measured by spectrophotometry using the Jaffe reaction [2].

Results and Discussion. Published data of serum selenium content in patients with breast cancer are equivocal: some authors report decreased concentrations as compared to control [8], while others detect no difference [15,16]. The table summarizing our findings shows a rather high selenium content in the patients: serum selenium concentration was only 8% lower than in Moscow donors. Of 24 women studied serum selenium content was close to mean level for breast cancer 68 ± 8 mcg/l ($n = 15$) in 1 case only, while maximum concentration detected 138 mcg/l was even higher than optimal selenium level 115-120 mcg/l [9].

Epidemiological study of selenium supply in 16 Russian regions demonstrated low correlation of this parameter and mortality from breast cancer. Unlike published values [11] the correlation coefficient was -0.16 ($p < 0.1$) only. While as concerns gastrointestinal lesions the correlation coefficients were -0.471 ($p < 0.1$) for gastric cancer and -0.382 ($p < 0.1$) for rectal cancer.

Our findings show that selenium does not play any significant part among factors determining breast cancer risk [12]. In gastric cancer, on the contrary, serum selenium is a more indicative factor which reflects, on the one hand, considerable dietary changes, and on the other hand, possible selenium redistribution in the body.

Selenium determines to a considerable degree metabolism intensity in tumor tissue [1]. The table shows that selenium accumulation in breast cancer is more than 200 mcg/kg, i.e. about 3.2-fold greater than in benign fibroadenoma. On the other hand, mean selenium concentration in malignant tumors appeared compatible with that in mastitis (315 ± 20 , $n = 3$) which is evidence of intense redox processes in both cases.

The presence of lymph node metastases led to a 1.2-1.4-fold reduction in tumor selenium concentration, while tumor augmentation was characterized by a 1.2-1.3-fold increase in this parameter.

Selenium accumulation in malignant tumors is known to be at the expense of brain, heart and muscles, where selenium concentration decreases [1]. We demonstrated that selenium excretion was also decreased in breast cancer patients. The table shows that urine selenium concentration was 1.5-fold lower than the normal level. As the largest portion of selenium dietary consumption is excreted in urine [5] this finding is of especial significance. Normal level of selenium urine excretion is proportional to serum selenium content [5], while ratio serum selenium/urine selenium is about 5. This ratio in the breast cancer patients was 6.8 and seemed to be more informative characteristic of selenium homeostasis than serum selenium concentration.

рук, ног и в волосах [13]. Ранее [7] было показано снижение концентрации селена в ногтях ног у больных раком молочной железы. При сравнении с контролем мы отмечали уменьшение выведения селена с ногтями ног в 1,7 раза, ногтями рук — в 1,3 раза, с волосами — в 1,4 раза. Содержание селена в этих тканях часто рассматривают как показатель уровня поступления микроэлемента с пищей за длительный период — от нескольких месяцев до года [13]. Для больных раком молочной железы эти показатели скорее характеризуют снижение величины выведения микроэлемента из организма.

Таким образом, гомеостаз селена у больных раком молочной железы характеризуется незначительным снижением концентрации микроэлемента в сыворотке крови, накоплением в опухолевой ткани и снижением уровня выведения селена с мочой, ногтями и волосами.

Авторы благодарят д-ра Алфтана (Институт здравоохранения, Хельсинки) и д-ра Кумпулайнена (сельскохозяйственный центр Финляндии) за любезное предоставление референс-стандартов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Рущ М. А. и др. Микроэлементозы человека. — М., 1991. — С. 218.
2. Биохимические методы исследования в клинике / Под. ред. А. А. Покровского. — М., 1969. — С. 103—104.
3. Двойрин В. В. // Вестн. ВОНЦ. — 1992. — № 4. — С. 3—14.
4. Alfthan G. // Ann. Chim. Acta. — 1984. — Vol. 165. — P. 187—194.
5. Combs G. F., Combs S. B. // The Role of Selenium in Nutrition. — New York, 1986. — P. 440.
6. Hasumura R. // Bull. Environm. Contam. Toxicol. — 1990. — Vol. 44. — P. 501—507.
7. Hunter D. J., Morris J. S., Stampfer M. J. et al. // J. A. M. A. — 1990. — Vol. 264. — P. 1128—1131.
8. McConnell K. P., Jager R. M., Bland K. I. et al. // J. surg. Oncol. — 1980. — Vol. 15. — P. 67.
9. National Research Council. Recommended Dietary Allowances. — 10-th Ed. — Washington, 1989.

© Коллектив авторов, 1996
УДК 616.74-006.6-089

Г. Р. Цихисели, Н. С. Андросов, М. И. Нечушкин

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

НИИ клинической онкологии

В литературе мы не встретили публикаций, анализирующих причины осложнений после радиохирургического лечения больных с саркомами мягких тканей и предлагающих лечебные мероприятия для профилактики и лечения этих осложнений.

Определенный интерес вызывает изучение частоты осложнений после терморадיותרпии, уточнение сроков и дозы внутритканевой лучевой терапии, вида интрастатов, источников излучения и других факторов, влияющих на процесс заживления раны.

Another characteristic of selenium excretion is its content in nails and hair [13]. As shown earlier [7] selenium content in toe nails of breast cancer patients was decreased. In this study selenium concentration reduced 1.7-fold in toe nails, 1.3-fold in finger nails, 1.4-fold in hair. Selenium concentration in these tissues is often studied as an indicator of selenium dietary consumption during a long period ranging from several months to a year [13]. In breast cancer patients this parameter is rather indicative of decrease in selenium excretion from the body.

Thus, selenium homeostasis in breast cancer patients is characterized by a slight decrease in serum selenium concentration, selenium accumulation in tumor tissue and reduction in selenium excretion in urine, nails and hair.

Acknowledgment. The authors thank Dr. Alfthan (Institute of Health, Helsinki) and Dr. Kumpulainen (Agricultural Center, Finland) for supply of reference standard

10. Schrauzer G. N., White D. A., Chneider C. J. // Bioinorg. Chem. — 1977. — Vol. 7. — P. 23—24.
11. Schrauzer G. N. Inorganic and Nutritional Aspects of Cancer. — New York, 1978. — P. 330.
12. Shamberger R. J. // International Symposium on Industrial Uses of Selenium and Tellurium, 3-rd: Proceedings. — Stockholm, 1984. — P. 570—584.
13. Van't Veer P., Van der Wielen P. J., Kok F. J. et al. // Amer. J. Epidemiol. — 1990. — Vol. 131. — P. 987—994.
14. Van't Veer P., Alfthan G. // Meeting on Nutritional Epidemiology, 3-rd: Proceedings. — London, 1991. — P. 106—109.
15. Vernie L. M., Vries M., Beckhuijsen C. et al. // Cancer Letts. — 1983. — Vol. 18. — P. 283.
16. Willett W. C., Morris J. S., Pressel S. et al. // Lancet. — 1983. — N 7. — P. 130—134.

Поступила 23.05.95 / Submitted 23.05.95

G. R. Tsikhiseli, N. S. Androsov, M. I. Nechushkin

COMPLICATIONS OF RADIOSURGERY IN PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMA

CRC RAMS

We failed to find publications analyzing causes of complications of radiosurgery in patients with soft tissue sarcoma and presenting proposals for prevention and treatment of these complications.

Information on frequency of thermoradiotherapy complications, time and dosage of interstitial radiotherapy, implant types, radiation sources and other factors influencing wound healing is of great interest for specialists.

In 1987 a study of efficacy of radiosurgery for soft tissue sarcoma was started at the Radiosurgery De-