

## Содержание химических элементов-антиоксидантов в тканях доброкачественных и злокачественных опухолей

Е.А. Луговая, К.И. Агеенко\*

Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения  
Российской академии наук, г. Магадан, Россия

### Реферат

**Актуальность.** Медь, цинк, марганец и селен играют роль кофакторов ферментативного звена антиоксидантной системы и могут быть выделены в особую группу элементов-антиоксидантов. Перестройки антиоксидантной системы в ходе канцерогенеза находят своё отражение в уровнях данных биоэлементов.

**Цель.** Анализ концентраций элементов-антиоксидантов в тканях доброкачественных и злокачественных опухолей для оценки возможности их использования в качестве маркёров новообразований.

**Материал и методы исследования.** Методами атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой были измерены концентрации Cu, Zn, Mn и Se в тканях доброкачественных и злокачественных новообразований (операционный материал) 131 жителя г. Магадана. Объектами исследования стали доброкачественные неоплазии кишечника, молочной железы и яичника, а также злокачественные неоплазии кишечника, молочной железы, матки и лёгкого. Применяли тест Шапиро–Уилка, U-критерий Манна–Уитни и корреляционный анализ. Изменения считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При доброкачественном процессе дифференцирующими оказались все элементы-антиоксиданты, при злокачественном — Cu и Zn. Максимальные уровни Cu, Zn, Mn и Se зафиксированы в доброкачественных и злокачественных опухолях кишечника (2,09 и 2,57; 62,99 и 22,22; 0,35 и 0,29; 0,33 и 0,30 мкг/г соответственно), минимальные — в доброкачественных и злокачественных опухолях молочной железы (0,58 и 0,88; 8,74 и 10,41; 0,08 и 0,19; 0,11 и 0,21 мкг/г). Величина соотношения Cu/Zn соответствовала интервалу 0,074–0,111 и достоверно преобладала при раке ( $p < 0,05$ ). Значимые корреляционные связи ( $p < 0,037$ ) зафиксированы только в опухолях кишечника и молочной железы и отличаются разнонаправленной динамикой. Их количество уменьшается при раке кишечника и возрастает при раке молочной железы.

**Вывод.** Злокачественные новообразования отличаются более высоким уровнем элементов-антиоксидантов и атипизмом микроэлементного профиля.

**Ключевые слова:** доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли, элементы-антиоксиданты, биоэлементные маркёры опухолей.

**Для цитирования:** Луговая Е.А., Агеенко К.И. Содержание химических элементов-антиоксидантов в тканях доброкачественных и злокачественных опухолей. *Казанский мед. ж.* 2023;104(2):216–223. DOI: 10.17816/KMJ112290.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ112290

### The content of chemical elements-antioxidants in the tissues of benign and malignant tumors

E.A. Lugovaya, K.I. Ageenko\*

Scientific Research Center “Arktika” of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences,  
Magadan, Russia

### Abstract

**Background.** Copper, zinc, manganese, and selenium play the role of cofactors in the enzymatic link of the antioxidant system and can be singled out as a special group of antioxidant elements. Reorganizations of the antioxidant system during carcinogenesis are reflected in the levels of these bioelements.

\*Для переписки: kir.ageenko@yandex.ru

Поступила 17.11.2022; принята в печать 19.12.2022;  
опубликована: 27.03.2023.

© Эко-Вектор, 2023. Все права защищены.

\*For correspondence: kir.ageenko@yandex.ru

Submitted 17.11.2022; accepted 19.12.2022;  
published: 27.03.2023.

© Eco-Vector, 2023. All rights reserved.

**Aim.** Analysis of the antioxidant element concentrations in benign and malignant tumor tissues and assessment of the possibility of their use as markers of neoplasms.

**Material and methods.** Using the methods of atomic emission and mass spectrometry with inductively coupled argon plasma, the concentrations of Cu, Zn, Mn and Se were measured in the tissues of benign and malignant neoplasms (surgical material) of 131 residents of Magadan. The objects of the study were benign neoplasia of the intestine, breast and ovary, as well as malignant neoplasia of the intestine, breast, uterus and lung. The Shapiro–Wilk test, the Mann–Whitney U test, and correlation analysis were used. Changes were considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** In a benign process, all antioxidant elements, in a malignant process, Cu and Zn turned out to be differentiating. The maximum levels of Cu, Zn, Mn and Se were recorded in benign and malignant tumors of the intestine (2.09 and 2.57; 62.99 and 22.22; 0.35 and 0.29; 0.33 and 0.30  $\mu\text{g/g}$ , respectively), minimal — in benign and malignant breast tumors (0.58 and 0.88; 8.74 and 10.41; 0.08 and 0.19; 0.11 and 0.21  $\mu\text{g/g}$ ). The value of the Cu/Zn ratio corresponded to the range of 0.074–0.111 and significantly prevailed in cancer ( $p < 0.05$ ). Significant correlations ( $p < 0.037$ ) were recorded only in tumors of the intestine and breast and differed in multidirectional dynamics. Their number decreased in bowel cancer and increased in breast cancer.

**Conclusion.** Malignant neoplasms are distinguished by a higher level of antioxidant elements and atypism of the microelement profile.

**Keywords:** benign tumors, malignant tumors, antioxidant elements, tumor bioelement markers.

**For citation:** Lugovaya YA, Ageenko KI. The content of chemical elements-antioxidants in the tissues of benign and malignant tumors. *Kazan Medical Journal*. 2023;104(2):216–223. DOI: 10.17816/KMJ112290.

## Актуальность

В настоящее время рак признан второй по значимости причиной смерти в мире [1]. Некоторые исследователи полагают, что к 2030 г. рак будет ведущей причиной смерти в развитых странах [2]. При изучении молекулярных механизмов канцерогенеза особого внимания заслуживают окислительный стресс и противостоящая ему антиоксидантная система [3].

Оксиданты (свободные радикалы) вследствие способности повреждать макромолекулы [4] имеют свойство вызывать генетические мутации, провоцирующие онкогенез [3]. Антиоксидантная система вовлекает свободные радикалы в ряд биохимических реакций (в том числе дисмутации супероксида, восстановления пероксида), чем нивелирует их действие.

Основными компонентами антиоксидантной системы служат следующие цитоплазматические ферменты и их кофакторы: супероксиддисмутаза (кофакторы — Cu, Zn, Mn, Fe), глутатионпероксидаза (кофактор — Se), цитохромоксидаза (кофакторы — Cu, Zn), каталаза (кофактор — Fe) [5]. Эссенциальные микроэлементы Se, Cu, Zn, Mn и Fe, таким образом, можно выделить в особую группу элементов-антиоксидантов (ЭА).

Определение уровней ЭА в биологических субстратах человека (волосах, крови, опухолевой ткани) на разных стадиях онкогенеза позволяет понять особенности трансформации антиоксидантной системы и может быть использовано для биомаркирования доброкачественных (ДНО) и злокачественных (ЗНО) новообразований [6]. При этом особый интерес

представляет установление профиля элементов антиоксидантной группы собственно поражённой ткани.

## Цель

Цель нашего исследования — анализ содержания ЭА в тканях ДНО и ЗНО и оценка возможности их использования в качестве биоэлементных маркёров опухолей.

## Материал и методы исследования

В образцах опухолевой ткани 131 пациента Магаданского онкологического диспансера Магаданской областной больницы определены концентрации Cu, Zn, Mn и Se. Исследование проведено в период с января по июнь 2022 г. Средний возраст пациентов составил  $58,44 \pm 14,25$  года. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения науки научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (заключение № 001/021 от 25.11.2021).

Критерии включения: наличие ДНО или ЗНО опухоли кишечника, молочной железы, яичника, матки, лёгкого; возраст от 40 до 81 года, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: регулярный приём препаратов, содержащих Cu, Zn, Mn и Se, вегетарианская диета.

Дизайн исследования — проспективное исследование девяти групп пациентов. Больные были распределены согласно представленным

критериям включения и исключения на следующие группы:

– первая группа — пациенты (n=15, 11,5%) с ДНО кишечника (ворсинчатая и тубулярная аденомы) в возрасте 60,3 [48,0; 66,0] года, 5 мужчин и 10 женщин;

– вторая группа — пациенты (n=20, 15,3%) с ДНО молочной железы (интраканаликулярная фиброаденома, фиброзно-кистозная мастопатия) в возрасте 56,0 [44,0; 69,0] лет, женщины;

– третья группа — пациенты (n=17, 13,0%) с ДНО яичника (серозная аденофиброма, серозная и муцинозная цистаденомы) в возрасте 62,2 [47,5; 73,0] года, женщины;

– четвертая группа — пациенты (n=24, 18,3%) со ЗНО кишечника (аденокарцинома, карциноид) в возрасте 67,6 [63,3; 72,8] года, 8 мужчин и 16 женщин;

– пятая группа — пациенты (n=17, 13,0%) с ЗНО молочной железы (инвазивный протоковый рак) в возрасте 60,0 [46,5; 71,5] лет, женщины;

– шестая группа — пациенты (n=18, 13,7%) со ЗНО матки (аденокарцинома эндометрия) в возрасте 59,8 [47,5; 72,3] года, женщины;

– седьмая группа — пациенты (n=20, 15,2%) со ЗНО лёгкого (бронхоальвеолярный рак, плоскоклеточный неороговевающий и ороговевающий рак, микропапиллярная аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома) в возрасте 59,6 [50,8; 67,0] года, 15 мужчин и 5 женщин.

Также проанализированы данные по двум обобщённым группам, в одну из которых были включены все пациенты с ДНО (n=52, 39,8%; 5 мужчин и 47 женщин) в возрасте 56,3 [46,0; 69,3] года, в другую — все пациенты со ЗНО (n=79, 60,2%; 23 мужчины и 56 женщин) в возрасте 62,8 [53,0; 72,0] года.

Образцы тканей были получены при оперативном вмешательстве посредством иссечения из центральной части новообразований. У каждого пациента брали один образец опухолевой ткани. После забора материал замораживали.

Определение концентраций Cu, Zn, Mn и Se осуществляли методами атомно-эмиссионной спектроскопии (АЭС-ИСП) и масс-спектрометрии (МС-ИСП) с индуктивно связанной аргонной плазмой на приборах Optima 2000 DV и ELAN 9000 (Perkin Elmer Corp., США) в ООО «Микронутриенты» (г. Москва).

Данные были обработаны в программах MS Excel 2010 и SPSS 23. Нормальность распределения полученных количественных данных определяли с использованием теста Шапиро–Уилка. Для анализа корреляционных взаимосвязей между уровнями ЭА применяли ранго-

вую корреляцию Спирмена. Статистическую значимость различий выявляли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

## Результаты

Средние значения концентраций Cu, Zn, Mn и Se в тканях ДНО и ЗНО у пациентов Магаданского областного онкодиспансера представлены в табл. 1 и 2.

Среди ДНО максимальные концентрации всех ЭА были характерны для опухолей кишечника, минимальные — для опухолей молочной железы (см. табл. 1). При этом различия в уровнях рассматриваемых элементов между ДНО кишечника и молочной железы подтверждены достоверно — Cu (p=0,037), Zn (p=0,025), Mn (p=0,034), Se (p=0,014). Cu и Mn оказались дифференцирующими элементами для ДНО кишечника и ДНО яичника (p=0,025 в обоих случаях). Средние концентрации Cu, Zn и Se были достоверно выше (p=0,008, p=0,040 и p=0,003 соответственно) в тканях ДНО яичника по сравнению с ДНО молочной железы.

Для различных вариантов рака (кишечника, молочной железы, матки и лёгкого) концентрации только двух элементов (Cu и Zn), совместно входящих в молекулярную структуру одной из форм фермента супероксиддисмутаза (Cu-Zn-супероксиддисмутаза), оказались статистически значимыми (см. табл. 2). Se не проявил себя в качестве дифференцирующего элемента, Mn — единожды (при сопоставлении ЗНО молочной железы и ЗНО лёгкого, p=0,028). Минимальные значения концентраций исследуемых элементов установлены в ткани рака молочной железы. Рак кишечника, рак лёгкого и рак матки имели сопоставимый уровень всех четырёх микроэлементов. Также следует обратить внимание на тот факт, что самое высокое содержание Zn при сравнении всех форм ДНО и ЗНО отмечено в ДНО кишечника.

Полученные данные свидетельствуют о том, что уровни ЭА в объединённых группах, в которые мы включили все случаи соответствующих форм патологии, выше при ЗНО по сравнению с ДНО. В ЗНО оказалось достоверно более высоким содержание всех элементов — Cu (p=0,001), Zn (p=0,012), Mn (p=0,001) и Se (p=0,001).

Соотношение Cu/Zn по нашим данным достоверно (p < 0,05) преобладает при ЗНО по сравнению с ДНО (табл. 3).

В ходе исследования были рассчитаны коэффициенты корреляции значений Cu, Zn, Mn и Se при ДНО и ЗНО (табл. 4, 5).

Согласно полученным данным, достоверные корреляционные связи между их уровня-

**Таблица 1.** Содержание элементов-антиоксидантов в тканях доброкачественных новообразований (ДНО) у пациентов Магаданского областного онкодиспансера, мкг/г

Элемент	ДНО				p
	Кишечник (1), n=15	Молочная железа (2), n=20	Яичник (3), n=17	Общая группа, n=52	
Cu	2,09±0,55	0,58±0,08	0,87±0,03	0,88±0,14	p <sub>1-2</sub> =0,037* p <sub>1-3</sub> =0,025* p <sub>2-3</sub> =0,008*
Zn	62,99±16,31	8,74±1,92	13,12±2,70	17,48±4,86	p <sub>1-2</sub> =0,025* p <sub>1-3</sub> =0,053 p <sub>2-3</sub> =0,040*
Mn	0,35±0,11	0,08±0,01	0,11±0,01	0,12±0,03	p <sub>1-2</sub> =0,034* p <sub>1-3</sub> =0,025* p <sub>2-3</sub> =0,076
Se	0,33±0,08	0,11±0,02	0,20±0,02	0,18±0,03	p <sub>1-2</sub> =0,014* p <sub>1-3</sub> =0,099 p <sub>2-3</sub> =0,003*

Примечание: \*достоверные различия (U-критерий Манна-Уитни).

**Таблица 2.** Содержание элементов-антиоксидантов в тканях злокачественных новообразований (ЗНО) у пациентов Магаданского областного онкодиспансера, мкг/г

Элемент	ЗНО					p
	Кишечник (4), n=24	Молочная железа (5), n=17	Матка (6), n=18	Лёгкое (7), n=20	Общая группа, n=79	
Cu	2,57±0,54	0,88±0,17	1,82±0,56	2,07±0,25	2,07±0,24	p <sub>4-5</sub> =0,004* p <sub>4-6</sub> =0,146 p <sub>4-7</sub> =0,804 p <sub>5-6</sub> =0,100 p <sub>5-7</sub> =0,003* p <sub>6-7</sub> =0,439
Zn	22,22±1,69	10,41±2,10	21,54±2,06	28,88±5,00	22,08±1,71	p <sub>4-5</sub> =0,015* p <sub>4-6</sub> =0,963 p <sub>4-7</sub> =0,155 p <sub>5-6</sub> =0,011* p <sub>5-7</sub> =0,006* p <sub>6-7</sub> =0,366
Mn	0,29±0,05	0,19±0,06	0,21±0,06	0,32±0,04	0,27±0,03	p <sub>4-5</sub> =0,102 p <sub>4-6</sub> =0,174 p <sub>4-7</sub> =0,241 p <sub>5-6</sub> =0,646 p <sub>5-7</sub> =0,028* p <sub>6-7</sub> =0,081
Se	0,30±0,03	0,21±0,06	0,30±0,03	0,30±0,03	0,29±0,02	p <sub>4-5</sub> =0,206 p <sub>4-6</sub> =0,925 p <sub>4-7</sub> =0,915 p <sub>5-6</sub> =0,273 p <sub>5-7</sub> =0,082 p <sub>6-7</sub> =0,795

Примечание: \*достоверные различия (U-критерий Манна-Уитни).

ми выявлены как в тканях ДНО (кишечник, молочная железа), так и в тканях, подвергшихся злокачественной трансформации (кишечник, молочная железа). Для новообразований яичника, матки и лёгкого значимых корреляций между элементами антиоксидантной системы не установлено. Корреляции при ДНО кишечника характерны для следующих пар элемен-

тов — Cu-Zn ( $r=0,926$ ;  $p < 0,01$ ), Cu-Mn ( $r=0,980$ ;  $p < 0,01$ ) и Zn-Mn ( $r=0,980$ ;  $p < 0,01$ ); при ДНО молочной железы — для пары Cu-Mn ( $r=0,933$ ;  $p=0,001$ ); при ЗНО кишечника — для пары Cu-Zn ( $r=0,608$ ,  $p=0,036$ ), при ЗНО молочной железы — для пар Cu-Zn ( $r=0,900$ ;  $p=0,037$ ), Cu-Mn ( $r=0,900$ ;  $p=0,037$ ), Cu-Se ( $r=0,900$ ;  $p=0,037$ ) и Mn-Se ( $r=0,980$ ;  $p < 0,01$ ).

**Таблица 3.** Соотношение концентраций меди и цинка (Cu/Zn), содержащихся в тканях доброкачественных (ДНО) и злокачественных (ЗНО) неоплазий у пациентов Магаданского областного онкодиспансера

Локализация опухоли	Уровень Cu/Zn		p
	ДНО	ЗНО	
Кишечник	0,097±0,002 (n=15)	0,111±0,006 (n=24)	p=0,047*
Молочная железа	0,076±0,002 (n=20)	0,084±0,003 (n=17)	p=0,030*
Общая группа	0,074±0,008 (n=52)	0,094±0,005 (n=79)	p=0,011*

Примечание: \*достоверные различия между ЗНО и ДНО аналогичной локализации (U-критерий Манна-Уитни).

**Таблица 4.** Значения коэффициентов корреляции уровней элементов-антиоксидантов, содержащихся в тканях доброкачественных неоплазий (ДНО) у пациентов Магаданского областного онкодиспансера

Элементы сравнения	ДНО		
	Кишечник (n=15)	Молочная железа (n=20)	Яичник (n=17)
Cu-Zn	0,926 (p < 0,01)*	0,571 (p=0,139)	0,600 (p=0,285)
Cu-Mn	0,980 (p < 0,01)*	0,933 (p=0,001)*	0,200 (p=0,747)
Cu-Se	0,500 (p=0,667)	0,566 (p=0,143)	0,359 (p=0,553)
Zn-Mn	0,980 (p < 0,01)*	0,663 (p=0,073)	0,600 (p=0,285)
Zn-Se	0,500 (p=0,667)	0,012 (p=0,977)	0,051 (p=0,935)
Mn-Se	0,500 (p=0,667)	0,286 (p=0,493)	0,564 (p=0,322)

Примечание: \*значимые корреляции (ранговая корреляция Спирмена).

**Таблица 5.** Значения коэффициентов корреляции уровней элементов-антиоксидантов, содержащихся в тканях злокачественных неоплазий (ЗНО) у пациентов Магаданского областного онкодиспансера

Элементы сравнения	ЗНО			
	Кишечник (n=24)	Молочная железа (n=17)	Матка (n=18)	Лёгкое (n=20)
Cu-Zn	0,608 (p=0,036)*	0,900 (p=0,037)*	-0,371 (p=0,468)	0,524 (p=0,183)
Cu-Mn	0,538 (p=0,071)	0,900 (p=0,037)*	0,257 (p=0,623)	0,190 (p=0,651)
Cu-Se	0,340 (p=0,280)	0,900 (p=0,037)*	0,714 (p=0,111)	-0,108 (p=0,798)
Zn-Mn	0,399 (p=0,199)	0,700 (p=0,188)	0,257 (p=0,623)	0,619 (p=0,102)
Zn-Se	0,382 (p=0,221)	0,700 (p=0,188)	-0,486 (p=0,329)	0,048 (p=0,910)
Mn-Se	0,049 (p=0,880)	0,980 (p < 0,01)*	-0,143 (p=0,787)	-0,181 (p=0,668)

Примечание: \*значимые корреляции (ранговая корреляция Спирмена).

### Обсуждение

Значимая роль Cu, Zn, Mn и Se в защите клеток от свободных радикалов, стабилизации структуры макромолекул дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот («цинковые пальцы»), экспрессии генов, апоптозе, иммунных процессах [1, 7–9] делает их незаменимыми участниками поддержания гомеостаза в организме человека. Однако как дефицит, так и избыток данных элементов критичны для организма.

E. Rodriguez-Tomas и соавт. [1] отмечают, что дефицит Cu, Zn, Mn и Se провоцирует канцерогенез, а избыток Se ведёт себя как прооксидант. A. Gurte и R.J. Mumper [10], а также A. Pramanik и соавт. [11] пришли к выводу, что высокие

концентрации Cu усиливают окислительный стресс, воспаление и ангиогенез, способствуя тем самым канцерогенезу. Возможна и ситуация, когда микроэлемент ведёт себя по-разному в условиях здоровой и опухолевой тканей. Так, например, Zn в норме защищает клетки от цито- и генотоксичности пероксида водорода, а при раке усиливает её [12].

Изменение системного статуса и распределения микроэлементов при злокачественных новообразованиях позволяет использовать их в ранней диагностике рака [6]. В 2007 г. группа И.А. Хлусова, исследовавшая микроэлементный статус волос и опухолевой ткани больных при онкологической патологии

желудка и толстой кишки, предложила рассматривать содержание микроэлементов в организме человека в качестве маркера опухолей [5]. А. Woźniak и соавт. [13] к химическим элементам, концентрации которых следует учитывать для определения состояния пациента при раке, отнесли Ca, Mg, Fe, Cu, Zn и Mn. В качестве биологического материала польские исследователи использовали сыворотку крови, волосы и ногти пациентов, имевших ЗНО гортани, слюнных желёз, полости рта и языка [13].

В магаданском регионе уже проводили исследования микроэлементного статуса в волосах онкологических больных [14] и условно здоровых жителей [15, 16]. Из рассматриваемых нами четырёх элементов-кофакторов ферментов антиоксидантной системы для «здоровых» жителей был характерен дефицит Se, для онкологических больных — дефицит Cu и Zn. Причём дефицит Cu отмечен при раке матки, а дефицит Zn — при раке яичника, молочной железы и лёгкого. При раке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) средние концентрации ЭА находились в норме.

Однако следует иметь в виду, что определение уровня микроэлементов в волосах не позволяет исчерпывающе охарактеризовать процессы малигнизации тканей, хотя и признано наиболее адекватным показателем их содержания в организме человека [8]. Также немаловажно, что в волосах и крови при раке, в отличие от самой опухолевой ткани, уровни эссенциальных микроэлементов, к которым относят Cu, Zn, Mn и Se, могут быть ниже, чем в случае нормы [1, 5]. Это обстоятельство не позволяет безусловно экстраполировать данные о концентрациях микроэлементов в одних биосубстратах на другие биологические материалы.

Результаты нашего исследования подтверждают возможность использования концентраций ЭА в качестве биоэлементного маркера ЗНО (этапов онкогенеза). Бесспорно, такого рода диагностика требует создания нормативной базы по концентрациям микроэлементов в здоровой и опухолевой тканях. Однако эту задачу ещё только предстоит осуществить.

Нами установлено, что дифференцирующими элементами для тканей ДНО разной локализации следует признать все микроэлементы антиоксидантной группы, для ЗНО — только Cu и Zn.

Более высокие средние концентрации всех четырёх микроэлементов, присутствующие в тканях ЗНО (при сравнении с ДНО) у пациентов Магаданского онкодиспансера, подтверждаются литературными данными. Анало-

гичная нашей динамика содержания Se и Zn зафиксирована М. Kucharzewski и соавт. [7] при сопоставлении полипов толстой кишки и колоректального рака. Уровень Cu, по данным польских исследователей, значимо не различался. М. Sohrabi и соавт. определили, что уровень Cu и Zn в ткани толстой кишки, поражённой раком, выше, чем в здоровой ткани [17].

Концентрации Cu и Zn в опухолевой ткани пациентов с ДНО и ЗНО ЖКТ исследовала также группа И.А. Хлусова [5]. Было установлено, что у пациентов с раком ЖКТ содержание Cu и Zn в поражённой ткани выше, чем при ДНО ЖКТ. Л.Л. Зубкова и соавт. [18] выявили в опухоли лёгких превышение в 2,5–3 раза содержания Se по сравнению с непоражённой тканью. Однако, в то же время, в научной литературе встречаются и данные о том, что уровни Cu и Mn в раковой и здоровой ткани ЖКТ могут быть идентичными [19].

Разница в содержании ЭА в тканях ДНО и ЗНО — следствие специфичности их морфофункциональных перестроек. Клетки ДНО стремятся сохранить сродство со своими предшественниками, раковые клетки отличаются атипизмом (в том числе метаболическим [20]). Повышенная аккумуляция Se, Cu, Zn и Mn — характерный признак раковых клеток, свидетельствующий об адаптации клеток ЗНО «на фоне ухудшения состояния интегральных противоопухолевых систем, вызванного дефицитом эссенциальных элементов в организме» [5].

Содержание ЭА в неоплазиях различных тканей неодинаково и, по всей видимости, обусловлено степенью интенсивности и разнообразия метаболизма. Так, Л. Зубкова и соавт. [18], характеризуя распределение Se в организме человека, предложили следующую последовательность уменьшения концентрации данного микроэлемента, исходя из активности окислительно-восстановительных процессов: «почки >печень >поджелудочная железа >лёгкие >сердечная мускулатура >скелетная мускулатура». Применив данный подход к нашим данным по ЭА, мы получили следующий вариант их уровней: кишечник, лёгкое >матка >яичник >молочная железа.

Заметим также, что соотношение Cu/Zn названо некоторыми авторами более чувствительным маркером рака, чем их концентрации по отдельности [7], и чаще всего возрастает при онкологической патологии. Подобная динамика параметра зафиксирована при раке ЖКТ [21–23], лёгкого [24], шейки матки [23]. Причина перемены значения Cu/Zn заключается в увеличении содержания Cu и уменьшении

содержания Zn в ситуации прогрессирования малигнизации [21]. Результаты нашего исследования показали, что величина соотношения Cu/Zn при ЗНО достоверно больше, чем при ДНО. У здоровых жителей региона его величина, рассчитанная нами, исходя из существующих региональных норм содержания ЭА в волосах жителей зрелого и пожилого возраста [25], оказалась равной 0,06.

Анализ выявленных корреляционных связей между уровнями ЭА свидетельствует о наличии разнонаправленной динамики при малигнизации тканей кишечника и молочной железы. В раковых тканях кишечника в данной ситуации выявлено сокращение количества достоверных корреляционных связей до одной (Cu-Zn), для которой отмечено снижение степени её значимости (от 0,926 при ДНО до 0,608 при ЗНО), в ЗНО молочной железы количество корреляционных связей, наоборот, возрастает (Cu-Zn, Cu-Mn, Cu-Se, Mn-Se).

Все выявленные корреляции могут быть охарактеризованы как весьма высокие ( $r > 0,9$ ), за исключением корреляционной связи между уровнями Cu и Zn ( $r = 0,608$ ) при раке кишечника, которая, тем не менее, также достаточно значима.

Особенности корреляционных взаимоотношений между элементами антиоксидантной системы при малигнизации эпителия кишечника могут свидетельствовать о разбалансировке микроэлементного гомеостаза, при раке молочной железы — о его сохранении. Данные корреляционного анализа для всех прочих представленных нами вариантов новообразований доброкачественного и злокачественного характера требуют дальнейшего изучения.

### Выводы

1. Более высокие концентрации элементов-антиоксидантов отмечены в тканях злокачественных опухолей, что может быть отражением метаболического (биоэлементного) атипизма раковых клеток.

2. Дифференцирующими элементами для тканей доброкачественных опухолей разной локализации оказались все исследованные микроэлементы (Cu, Zn, Mn, Se), для опухолей злокачественного характера — Cu и Zn.

3. Достоверные корреляционные связи ( $0,001 < p < 0,037$ ) сильного и среднего уровня установлены только в опухолях кишечника и молочной железы, они отличаются разнонаправленной динамикой. Их количество уменьшается при раке кишечника и возрастает при раке молочной железы.

**Участие авторов.** Е.А.Л. — руководство исследованием и администрирование проекта, анализ полученных данных, написание текста рукописи; К.И.А. — обзор публикаций по теме, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

**Благодарность.** Выражаем глубокую признательность врачу Магаданского областного онкодиспансера А.М. Ибрагимовой за патологоанатомическое описание образцов ткани и консультирование.

### ЛИТЕРАТУРА

- Rodriguez-Tomas E, Baiges-Gaya G, Castane H, Arenas M, Camps J, Joven J. Trace elements under the spotlight: a powerful nutritional tool in cancer. *J Trace Elem Med Biol.* 2021;(68):126858. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126858.
- Mattiuizi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health.* 2019;9(4):217–222. DOI: 10.2991/jegh.k.191008.001.
- Муравлева Л.Е., Сирота В.Б., Жумакаева С.С., Понамарева О.А., Кабилдина Н.А., Ключев Д.А. Окислительный стресс при раке молочной железы. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;(1):69–77. [Muravleva LYe, Sirota VB, Zhumakaeva SS, Ponamareva OA, Kabildina NA, Klyuev DA. Oxidative stress in breast cancer. *Modern problems of science and education.* 2019;(1):69–77. (In Russ.)] EDN: YYHRRJ.
- Sieas H. Oxidative stress: concept and some practical aspects. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(9):852. DOI: 10.3390/antiox9090852.
- Хлусов И.А., Некрасова А.М., Слепченко Г.Б., Жерлов Г.К., Коломиец С.А., Карпович А.В., Радзивил Т.Т. Баланс микроэлементов и показатели гомеостаза как прогностические критерии при прогрессировании рака пищеварительного тракта. *Сибирский онкологический журнал.* 2007;24(4):70–79. [Khlusov IA, Nekrasova AM, Slepchenko GB, Zherlov GK, Kolomiets SA, Karpovich AV, Radzivil TT. Microelement balance and homeostasis parameters as prognostic criteria for digestive tract cancer progression *Siberian journal of oncology.* 2007;24(4):70–79. (In Russ.)] EDN: KJAMGR.
- Lossow K, Schwarz M, Kipp AP. Are trace element concentrations suitable biomarkers for the diagnosis of cancer? *Redox Biol.* 2021;(42):101900. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101900.
- Dreab A, Bayse CA. Molecular dynamics simulations of reduced and oxidized TFIIIA zinc fingers free and interacting with 5S RNA. *J Chem Inf Model.* 2022;62(4):903–913. DOI: 10.1021/acs.jcim.1c01272.
- Kucharzewski M, Braziewisz J, Majewska U, Gozdz S. Selenium, copper and zinc concentrations in intestinal cancer tissue and in colon and rectum polyps. *Biol Trace Elem Res.* 2003;92(1):1–10. DOI: 10.1385/BTER:92:1:1.
- Юсупбеков А.А., Хайдакулов А.Т., Данилова Е.А. Анализ содержания микроэлементов в волосах у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2019; 65(1):110–113. [Yusupbekov AA, Khudaykulov AT, Danilova EA. Analysis of the content of microelements in hair in patients with breast cancer. *Voprosy onkologii.* 2019;65(1):110–113. (In Russ.)] DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-1-110-113.
- Gupte A, Mumper RJ. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(1):32–46. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.07.004.

11. Pramanik A, Laha D, Dash SK, Chattopadhyay S, Roy S, Das DK, Pramanik P, Karmakar P. An *in vivo* study for targeted delivery of copper-organic complex to breast cancer using chitosan polymer nanoparticles. *Materials Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;(68):327–337. DOI: 10.1016/j.msec.2016.05.014.
12. Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms. *Nutrients*. 2019;11(10):2273. DOI: 10.3390/nu11102273.
13. Woźniak A, Kujawa A, Seńczuk-Przybyłowska M, Kulza M, Gawecki W, Szybiak B, Herman M, Czarnywojtek A, Kurhańska-Flisykowska A, Chesy P, Szyfter W, Walas S, Golusiński W, Szyfter K, Krejpcio Z, Piekoszewski W, Parczewski A, Florek E. Physiological metals in the serum, hair and nails of patients with head and neck cancer. *Przegl Lek*. 2012;69(10):785–797. (In Pol.) PMID: 23421034.
14. Луговая Е.А., Степанова Е.М., Панченко М.А. Некоторые особенности дисбаланса химических элементов в организме больных онкологического профиля. *Чтения памяти академика К.В. Симакова. Материалы докладов Всероссийской научной конференции*. Магадан: ООО «Типография»; 2015. с. 197–199. [Lugovaya EA, Stepanova EM, Panchenko MA. Chemical element imbalance characteristics in cancer patients. In: *Чтения памяти академика К.В. Симакова. Материалы докладов Всероссийской научной конференции*. (Readings in memory of Academician K.V. Simakov. Proceedings of All-Russian Scientific Conference.) Magadan: ООО «Типография»; 2015. p. 197–199. (In Russ.)]
15. Горбачев А.Л., Ефимова А.В., Луговая Е.А., Булбан А.П. Особенности элементного статуса различных природно-географических территорий магаданского региона. *Экология человека*. 2003;(6):12–16. [Gorbachev AL, Efimova AV, Lugovaya EA, Bulban AP. Features of element's status of inhabitants of different natural-geographic territories of Magadan region. *Ekologiya cheloveka*. 2003;(6):12–16. (In Russ.)] EDN: HRTKUV.
16. Аверьянова И.В., Луговая Е.А. Возрастные изменения функциональных резервов организма мужчин-европеоидов уроженцев Севера. *Успехи геронтологии*. 2021;34(6):814–822. [Averyanova IV, Lugovaya YeA. Age-related readjustments of Caucasian men's functional reserves in the North. *Advances in gerontology*. 2021;34(6):814–822. (In Russ.)] DOI: 10.34922/AE.2021.34.6.001.
17. Sohrabi M, Gholami A, Azar MH, Yaghoobi M, Shahi MM, Shirmardi S, Nikkhah M, Kohi Z, Salehpour D, Khoonsari MR, Hemmasi G, Zamani F, Sohrabi M, Ajdarkosh H. Trace element and heavy metal levels in colorectal cancer: comparison between cancerous and non-cancerous tissues. *Biol Trace Elem Res*. 2018;183(1):1–8. DOI: 10.1007/s12011-017-1099-7.
18. Зубкова Л.Л., Каюков В.А., Дремина Г.А., Прудеева Е.Б. Распределение селена в организме человека при различных патологиях (острая пневмония, рак лёгкого, инфаркт миокарда, панкреатит и рак шейки матки). *Сибирское медицинское обозрение*. 2008;(4):43. [Zubkova LL, Kayukov VA, Dremina GA, Prudeeva EB. The distribution of selenium in humans body in the presence of different diseases (acute pneumonia, lung cancer, heart attack, pancreatitis, cervical cancer). *Siberian Medical Review*. 2008;(4):43 (In Russ.)] EDN: JVMKDT.
19. Sohrabi M, Nikkhah M, Sohrabi M, Farimani AR, Shahi MM, Ziaie H, Shirmardi S, Kohi Z, Salehpour D, Tameshkel FS, Hajibaba M, Zamani F, Ajdarkosh H, Sohrabi M, Gholami A. Evaluating tissue levels of the eight trace elements and heavy metals among esophagus and gastric cancer patients: A comparison between cancerous and non-cancerous tissues. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;(68):126761. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126761.
20. Jeong KY. Cancer-specific metabolism: promising approaches for colorectal cancer treatment. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(10):768–772. DOI: 10.4251/wjgo.v11.i10.768.
21. Mimata Y, Ujiie S, Himori T, Wakui A. Serum copper and the copper: zinc ratio in patients with gastric cancer. *Gan No Rinsho*. 1986;32(12):1533–1539. PMID: 3783978.
22. Lin Y, Wu C, Yan W, Guo S, Liu B. Five serum trace elements associated with risk of cardia and noncardia gastric cancer in a matched case-control study. *Cancer Manag Res*. 2020;12:4441–4451. DOI: 10.2147/CMAR.S250592.
23. Ribeiro SM, Moya AM, Braga CB, Domenici FA, Feitosa MR, Feres O, Rocha JJ, Cunha SF. Copper-Zinc ratio and nutritional status in colorectal cancer patients during the perioperative period. *Acta Cir Bras*. 2016;31(Suppl 1):24–28. DOI: 10.1590/S0102-86502016001300006.
24. Zhang L, Shao J, Tan SW, Ye HP, Shan XY. Association between serum copper/zinc ratio and lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*. 2022;74:127061. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.127061.
25. Луговая Е.А., Степанова Е.М. Региональные показатели содержания макро- и микроэлементов в организме жителей г. Магадана. *Научно-практические рекомендации*. Магадан: Экспресс-полиграфия; 2019. 27 с. [Lugovaya EA, Stepanova EM. *Regional'nye pokazateli sodержaniya makro- i mikroelementov v organizme zhiteley g. Magadana. Nauchno-prakticheskie rekomendatsii*. (Regional variables of macro- and trace element amounts in residents of Magadan city. Scientific and practical recommendations.) Magadan: Ekspress poligrafija; 2019. 27 p. (In Russ.)]

## Сведения об авторах

**Луговая Елена Александровна**, канд. биол. наук, доц., директор, Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, г. Магадан, Россия; elena\_plant@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6583-4175>

**Агеенко Кирилл Игоревич**, канд. биол. наук, научный сотрудник, группа биоэлементологии и функциональной морфологии, Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, г. Магадан, Россия; kir.ageenko@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8297-931X>

## Author details

**Elena A. Lugovaya**, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Director, Scientific Research Center “Arktika”, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia; elena\_plant@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6583-4175>

**Kirill I. Ageenko**, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Bioelementology and Functional Morphology Research Group, Scientific Research Center “Arktika”, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia; kir.ageenko@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8297-931X>