

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПАРАМЕТРЫ ГОМЕОСТАЗА ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦАХ ПАЦИЕНТОВ, ЗАВЕРШИВШИХ ТЕРАПИЮ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Е.В. Жуковская^{1*}, А.А. Нор², А.Ф. Карелин¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава Российской Федерации, ул. Саморы Машела, д. 1, ГСП-7, 117997, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д.8/2, 119048, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Изучение метаболизма у детей с различными злокачественными новообразованиями обусловлено их высокой социальной значимостью, растущей заболеваемостью во всех возрастных группах. Предполагается возможная роль биоэлементов в канцерогенезе, вследствие чего увеличивается число исследований в области микроэлементологии. Целью настоящего пилотного исследования является определение содержания макро- и микроэлементов в биологических пробах пациентов, излеченных от злокачественных новообразований.

Исследование выполнено в лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле». Все пациенты находились в ремиссии острого лимфобластного лейкоза и лимфом, коды заболеваний по МКБ: С 91 и С 81-84. Были сформированы исследовательская и контрольная группы. Выявлены отклонения в содержании большинства тестируемых микро- и макроэлементов. Наиболее значимым является профицит отдельных эссенциальных микроэлементов и макроэлементов калия, кальция, фосфора, цинка, железа, меди у пациентов, завершивших противоопухолевую терапию по сравнению с группой контроля. Вместе с тем имеется дефицит такого жизненно важного микроэлемента, как селен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макро- и микроэлементы, лейкоз, лимфомы, противоопухолевая терапия, дети.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются серьезной проблемой здравоохранения во всем мире из-за их высокой заболеваемости и смертности. Несмотря на разработанные эффективные протоколы противоопухолевой терапии (ПОТ), ученые во всем мире продолжают заниматься поиском новых биомаркеров опухолей и расширением возможностей таргетной терапии (Silva et al., 2012; Gröber et al., 2016).

С целью определения роли макро- и микроэлементов в канцерогенезе неоднократно предпринимались исследования на экспериментальных и клинических моделях (Bosetti et al., 2007; Kukulij et al., 2010). Например, показано, что элементные профили образцов сыворотки, ликвора у пациентов со злокачественными опухолями центральной нервной системы были значительно изменены по сравнению с соответствующими кон-

трольными показателями и характеризовались более высоким содержанием микроэлементов (особенно селена) (Stojsavljević et al., 2020). Получены многочисленные, иногда противоречивые данные о содержании железа, калия, цинка, селена, магния, других эссенциальных и токсических химических элементов в опухоли, биологических образцах тканей организма (Amaral et al., 2012; Zhang, Zhang, 2015; Lastaioli et al., 2015; Jouybari et al., 2019; Khan et al., 2020).

Одним из факторов, влияющих на возникновение дисбаланса химических элементов, является их участие в составе ферментных систем в процессе уничтожения опухолевых или трансформированных клеток. Клетки-киллеры осуществляют свою активность, в том числе за счет использования микроэлементов (железо, цинк, селен, литий, кремний) или зависимых от них лигандов (трансферрин, металлотионеины) (Куд-

* Адрес для переписки:

Жуковская Елена Вячеславовна

E-mail: elena_zhukovskay@mail.ru

рин, Скальный, 2001; Шафран и др., 2011). Цитокины, выделяемые мононуклеарными фагоцитами в ответ на различные стимулы, действуют как регулирующие белки, управляющие иммунными реакциями, воспалительными процессами, метаболизмом в костях и гемопоэзом. В частности, ИЛ-1 связан с выделением коллагеназы и разрушением хряща, он потенцирует также действие других цитокинов, влияющих на костную резорбцию, гомеостаз кальция, фосфора, магния.

Причиной нарушения гомеостаза химических элементов у пациентов со ЗНО, помимо этиопатогенетических механизмов канцерогенеза, являются осложнения ПОТ (Kaba et al., 2014; Крутикова и др., 2017). Использование в качестве цитостатических препаратов мышьяка, платины, йода, ванадия, лития, радиоактивных изотопов также оказывает токсический эффект. После достижения ремиссии ЗНО и прекращения специфической терапии у большинства пациентов детей и взрослых имеются проявления поздних токсических эффектов ПОТ. Поэтому большинство пациентов нуждается в реабилитации.

Реабилитация пациентов, излеченных от ЗНО является активно развивающимся направлением современной медицины (Mix et al., 2017; Taguchi et al., 2018). Однако изучения содержания эссенциальных и токсических химических элементов у детей и подростков со ЗНО в периоде ремиссии практически не проводились.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – определение содержания макро и микроэлементов в биологических пробах пациентов, излеченных от злокачественных новообразований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие дети и подростки обоих полов возрастной категории от 4 до 17 лет, пациенты Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» (ЛРНЦ РП) НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ России. Все пациенты находились в ремиссии острого лимфобластного лейкоза и лимфом (коды заболеваний по МКБ С 91 и С 81–84). Географическое распределение пациентов чрезвычайно широкое и объединяет жителей 32 российских регионов. Основная группа сформирована по принципу обращаемости, лишена эффекта селективности, а полученные результаты характеризуют параметры пациентов с онкогематологическими заболеваниями населения России.

Для комплексной оценки использовались три биосубстрата: волосы, слюна и сыворотка крови. Количество девочек в группе контроля с биосубстратом «волосы» составило 206, а мальчиков – 241 человек, при этом число больных девочек и мальчиков в возрастной и половой группах – 59 и 91 соответственно. Общее число пациентов в возрастной и половой группах с биосубстратами «слюна» и «сыворотка» составило 191 и 234 пациента, а именно 44 пациента в группе контроля (20 девочек и 24 мальчика) и 147 пациентов (55 девочек и 92 мальчика), сдавших слюну. Сдавших сыворотку здоровых мальчиков и девочек соответственно – 35 и 48, больных – 58 и 93 человека.

Образцы волос в количестве 0,05–0,1 г забирали с затылочной части головы с использованием ножниц из нержавеющей стали, предварительно обработанных этанолом. Для анализа использовали только проксимальные части прядей, менее подверженные экзогенному загрязнению. Образцы волос до момента анализа хранили при 25 °С в бумажных конвертах. Образцы цельной крови, полученные из локтевой вены, подвергали центрифугированию при 1600 g в течение 10 мин для получения сыворотки. Для анализа использовали лишь образцы сыворотки без признаков гемолиза. Образцы сыворотки до момента проведения анализа хранили при –70 °С.

Статистический анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (Statsoft, ОК, США). Достоверность подгрупповых различий оценивали с использованием непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney *U*-test) для данных, характеризующихся отличными от нормального распределениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ сравнения элементного статуса между пациентами и детьми из группы группы контроля, а также сравнение результатов между мальчиками и девочками по каждому биосубстрату. В таблицах наглядно продемонстрирован расчет медианы и референтных интервалов (указаны в круглых скобках), а также достоверность различий (*p*-value) между двумя группами больных и контрольной группой по трём сданным биосубстратам. Полужирным начертанием выделены значения, параметр *p* которых меньше 0,05, а курсивом – значения, параметр *p* которых лежит в интервале 0,05–0,1 на уровне статистической тенденции (табл. 1 и 2)

Таблица 1. Содержание элементов в биосубстратах у мальчиков

Элемент	Волосы		Сыворотка крови		Слюна	
	Больные	Контроль	Больные	Контроль	Больные	Контроль
Ca	426 (351-987)	313 (214-690)	105 (98-110)	104 (99-109)	75 (44-132)	42 (30-57)
K	141 (48-430)	283 (56-593)	173 (167-199)	172 (161-177)	682 (170-1035)	828 (664-934)
Mg	44 (30-113)	28 (17-70)	23 (21-23)	23 (21-23)	12 (6-23,4)	7 (4,7-7,2)
Na	152 (67-330)	226 (72-709)	Нет данных	Нет данных	251 (130-419)	195 (172-344)
P	175 (128-202)	150 (129-181)	165 (145-185)	145 (118-151)	163 (41-247)	208 (190-282)
As	0,028 (0,017-0,055)	0,025 (0,021-0,086)	0,0019 (0,0015-0,0026)	0,0019 (0,0015-0,0028)	0,0015 (0,00032-0,00254)	0,0008 (0,00073-0,00306)
B	0,7 (0,36-1,35)	1,05 (0,35-2,03)	0,021 (0,015-0,045)	0,023 (0,018-0,057)	0,036 (0,0062-0,0467)	0,027 (0,016-0,039)
Cr	0,12 (0,061-0,195)	0,19 (0,086-0,569)	0,0017 (0,00046-0,00125)	0,0008 (0,00042-0,00128)	0,022 (0,00042-0,01828)	0,009 (0,0071-0,0338)
Cu	11 (9,2-14,3)	11 (11-29)	1,2 (1-1,3)	1,1 (0,91-1,31)	0,034 (0,0064-0,0575)	0,047 (0,035-0,082)
Fe	12 (9,3-29)	14 (9,6-25,2)	2 (1,8-3,9)	1,3 (1-1,8)	0,0000	0,65 (0,45-0,98)
I	0,32 (0,29-1,12)	0,44 (0,23-1,22)	0,058 (0,05-0,065)	0,058 (0,052-0,069)	0,21 (0,066-0,505)	0,13 (0,13-0,21)
Li	0,018 (0,0086-0,0464)	0,018 (0,013-0,05)	0,0012 (0,00065-0,00204)	0,0079 (0,083-0,135)	0,0000	0,0075 (0,003-0,0092)
Ni	0,15 (0,094-0,285)	0,18 (0,12-0,44)	0,0029 (0,0021-0,0045)	0,0022 (0,0018-0,0039)	0,016 (0,0071-0,0266)	0,012 (0,012-0,022)
Se	0,47 (0,33-0,54)	0,41 (0,27-0,56)	0,085 (0,067-0,099)	0,086 (0,078-0,096)	0,012 (0,0012-0,0074)	0,015 (0,0018-0,0098)
Si	21 (11-43)	16 (11-29)	Нет данных	Нет данных	13 (3,9-11)	11 (9,1-15,5)
V	0,026 (0,0074-0,0387)	0,025 (0,014-0,072)	0,00053 (0,00054-0,00216)	0,00495 (0,0019-0,0066)	0,0015 (0,00047-0,00678)	0,0003 (0,00023-0,00179)
Zn	170 (99-233)	163 (77-213)	1,7 (1,3-2)	1 (0,87-1,05)	1 (0,3-3)	0,5 (0,39-1,08)

Таблица 2. Содержание элементов в биосубстратах у девочек

Элемент	Волосы		Сыворотка крови		Слюна	
	Больные	Контроль	Больные	Контроль	Больные	Контроль
Ca	414 (216-811)	415 (266-836)	106 (99-112)	105 (99-110)	68 (54-90)	45 (37-56)
K	94 (77-426)	184 (64-613)	176 (170-203)	175 (164-181)	701 (479-1033)	848 (555-994)
Mg	38 (25-90)	37 (28-177)	23 (22-23)	22 (22-23)	9,1 (6,1-19)	7,8 (5,6-11,7)
Na	163 (91-347)	196 (75-517)	Нет данных	Нет данных	209 (112-328)	274 (152-311)
P	183 (109-199)	149 (127-175)	164 (136-181)	145 (121-157)	170 (137-243)	235 (168-289)
As	0,03 (0,021-0,064)	0,025 (0,022-0,062)	0,0019 (0,0016-0,003)	0,002 (0,0016-0,0027)	0,001 (0,00066-0,00169)	0,0008 (0,00078-0,00167)
B	0,7 (0,53-1,91)	0,9 (0,29-1,61)	0,02 (0,014-0,055)	0,023 (0,014-0,052)	0,052 (0,005-0,04)	0,03 (0,0035-0,0225)
Cr	0,16 (0,057-0,275)	0,2 (0,095-0,412)	0,0018 (0,00061-0,00118)	0,0011 (0,00052-0,00159)	0,015 (0,0026-0,0207)	0,011 (0,011-0,032)
Cu	11 (8,6-16,3)	13 (12-30)	1,2 (0,99-1,44)	1,1 (0,99-1,27)	0,031 (0,016-0,073)	0,042 (0,02-0,057)
Fe	13 (11-22)	13 (10-27)	1,8 (1,7-2,9)	1,3 (0,93-1,47)	0,6 (0,26-0,82)	0,49 (0,3-0,74)
I	0,45 (0,18-1,14)	0,32 (0,25-1,4)	0,059 (0,052-0,07)	0,059 (0,055-0,064)	0,22 (0,11-0,58)	0,14 (0,15-0,58)
Li	0,018 (0,012-0,033)	0,018 (0,01-0,038)	0,0012 (0,0011-0,0031)	0,0913 (0,083-0,108)	0,0045 (0,002-0,0092)	0,0041 (0,0016-0,0039)
Ni	0,15 (0,097-0,384)	0,19 (0,12-0,4)	0,0033 (0,0021-0,005)	0,0029 (0,0024-0,0042)	0,012 (0,01-0,03)	0,013 (0,011-0,019)
Se	0,45 (0,35-0,73)	0,41 (0,25-0,5)	0,078 (0,066-0,097)	0,089 (0,078-0,101)	0,0066 (0,0011-0,0082)	0,015 (0,0078-0,0143)
Si	22 (11-35)	18 (10-30)	Нет данных	Нет данных	13 (3,9-11,1)	12 (10-14)
V	0,028 (0,013-0,04)	0,029 (0,013-0,064)	0,00051 (0,00052-0,00194)	0,00439 (0,0017-0,0037)	0,0017 (0,0013-0,0072)	0,0002 (0,00011-0,00143)
Zn	190 (63-266)	164 (84-234)	1,6 (1,4-2)	0,9 (0,88-1,03)	0,85 (0,54-3,35)	0,38 (0,46-1,16)

МАКРОЭЛЕМЕНТЫ

Кальций. У мальчиков выявлен достоверный избыток в волосах ($p = 0,0004$) и слюне ($p = 0,0001$), в то время как у девочек избыток наблюдается только в слюне ($p = 0,0009$). У мальчиков в слюне кальций повышен на 80%, а у девочек – на 53%. В сыворотке крови обнаружено незначительное повышение медианы кальция у детей обоих полов, завершивших терапию. Повышенное содержание кальция в виде отклонений содержания от нормы микроэлементного состава слюны, сыворотки наблюдалось у пациентов ЛРНЦ РП (Обухов и др., 2015). После завершения лечения на 1-м году ремиссии нарушения содержания кальция отмечено во многих других органах и тканях (Marinovic et al., 2005).

Калий. Достоверный дефицит элемента обнаружен у мальчиков ($p = 0,00001$) и девочек ($p = 0,03$) в волосах, при этом наблюдается значительная разница содержания калия в волосах у мальчиков по сравнению с девочками, как у группы контроля, так и у детей после терапии. Интересно, что пациенты обоих полов характеризуются достоверным 49%-ным снижением уровня калия в волосах. В сыворотке крови напротив выявлен достоверный незначительный профицит калия у мальчиков ($p = 0,047$), а у девочек достоверность профицита на уровне статистической тенденции ($p = 0,08$). В слюне выражен недостаток калия у детей, но только у девочек это снижение подтверждено с достоверностью на уровне тенденции ($p = 0,059$).

Магний. У мальчиков выявлен достоверный профицит магния в волосах ($p = 0,00001$) и слюне ($p = 0,0003$), в то время, как у девочек показатели в норме.

Натрий. Только у мальчиков наблюдалось достоверное снижение натрия в волосах у больных с уровнем достоверности $p = 0,0047$. У девочек небольшой дефицит натрия также присутствовал, но не на достоверном уровне.

Фосфор. У мальчиков и девочек по всем трём биосубстратам обнаружены достоверные отклонения содержания этого элемента. И у мальчиков, и у девочек наблюдался избыток фосфора в волосах ($p = 0,00001$ и $p = 0,00001$ соответственно) и сыворотке крови ($p = 0,00001$ и $p = 0,0002$ соответственно), при этом в слюне, наоборот, – дефицит ($p = 0,0645$ и $p = 0,0411$ соответственно). Изменения содержания фосфора находились в тесной взаимосвязи с содержанием кальция.

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

Мышьяк. По данному элементу только у мальчиков в слюне выявлен достоверный профицит ($p = 0,0008$), в остальных субстратах содержание в пределах допустимого.

Бор. Только у мальчиков в волосах обнаружен достоверный дефицит бора ($p = 0,0024$).

Хром. В волосах у детей, завершивших терапию, наблюдался достоверный дефицит хрома ($p = 0,00001$) – у мальчиков и на уровне статистической тенденции ($p = 0,0791$) – у девочек. Интересно, что в сыворотке крови ситуация противоположная: у обоих полов достоверный избыток хрома ($p = 0,00001$ и $p = 0,0267$ соответственно). Учитывая напряженность обмена глюкозы, частое проявление инсулинорезистентности у лиц, излеченных от ЗНО, считаем, что аномалии содержания хрома заслуживают дальнейшего изучения (Vincent, 2019).

Медь. Дефицит меди в волосах обнаружен у мальчиков на уровне статистической тенденции ($p = 0,0949$) и у девочек на достоверном уровне ($p = 0,0214$). По остальным биосубстратам достоверных отклонений не выявлено.

Железо. Достоверный избыток железа найден только в сыворотке крови у мальчиков и девочек, завершивших лечение ($p = 0,00001$ и $p = 0,00001$ соответственно).

Йод. На уровне статистической тенденции выявлен избыток йода в слюне у мальчиков ($p = 0,958$) и в волосах у девочек ($p = 0,0751$).

Литий. У мальчиков и девочек в сыворотке крови наблюдалось низкое содержание лития с очень высоким уровнем достоверности ($p = 0,00001$ и $p = 0,00001$ соответственно), при этом в волосах отличия от контрольной группы практически нет. Также в слюне у мальчиков обнаружен дефицит этого элемента на достоверном уровне ($p = 0,0059$).

Никель. У обоих полов в волосах отмечался дефицит никеля в волосах, но только у мальчиков на достоверном уровне ($p = 0,0199$). При этом в сыворотке крови просматривался избыток элемента у обоих полов, но только у мальчиков на достоверном уровне ($p = 0,0214$).

Селен. У детей в волосах выявлен достоверный избыток селена ($p = 0,0027$ и $p = 0,0020$ соответственно). Однако у девочек обнаружен достоверный дефицит этого элемента в сыворотке крови ($p = 0,0178$) и слюне ($p = 0,0157$), в то время как у мальчиков по этим биосубстратам значения в пределах нормы.

Кремний. В волосах у мальчиков и девочек выявлен достоверный избыток кремния ($p = 0,0035$ и $p = 0,0167$ соответственно).

Ванадий. В волосах детей, завершивших терапию, содержание элемента практически не отличалось от его значений в контрольной группе, однако в сыворотке крови (дефицит) и слюне (профицит) у обоих полов обнаружены различия с высоким уровнем достоверности ($p = 0,00001$).

Цинк. У детей обоих полов в волосах содержание цинка в пределах нормы, но в сыворотке

крови и слюне выявлен явный избыток элемента с высоким уровнем достоверности ($p = 0,00001$). Обсуждается участие цинка в поддержании иммунного статуса у пациентов с острым лейкозом (Wazewska-Czyzewska, et al., 1978).

На рисунке наглядно продемонстрированы отклонения медианы значений элементов исследуемой группы по сравнению с медианами контрольной группы. Данные приведены по волосам, сыворотке крови и слюне для комплексной оценки.

Элемент/Биосубстрат	Макроэлементы					Микроэлементы											
	Ca	K	Mg	Na	P	As	B	Cr	Cu	Fe	I	Li	Ni	Se	Si	V	Zn
Волосы	↑	↓	↑	↓	↑	↑	↓	↓	~	↓	↓	~	↓	↑	↑	~	↑
Сыворотка	~	~	~	-	↑	~	↓	↑	↑	↑	~	↓	↑	~	-	↓	↑
Слюна	↑	↓	↑	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↓	↑	↓	↑	↑	↑

а)

Элемент/Биосубстрат	Макроэлементы					Микроэлементы											
	Ca	K	Mg	Na	P	As	B	Cr	Cu	Fe	I	Li	Ni	Se	Si	V	Zn
Волосы	~	↓	~	↓	↑	↑	↓	↓	↓	~	↑	~	↓	↑	↑	~	↑
Сыворотка	~	~	~	-	↑	~	↓	↑	↑	↑	~	↓	↑	↓	-	↑	↑
Слюна	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↑	~	↓	~	↑	↑

б)

Рисунок. Отклонение медианы исследуемой группы по сравнению с контрольной группой:

а – мальчики; б – девочки

(' ' – незначительное отклонение медиан исследуемой и контрольной групп;

'↓' – медиана исследуемой группы снижена по сравнению с контрольной группой;

'↑' – медиана исследуемой группы повышена по сравнению с контрольной группой)

Сравнительная оценка содержания макро- и микроэлементов у пациентов ЛРНЦ «Русское поле», излеченных от острого лимфобластного лейкоза и лимфом, и детей, и подростков без онкологической патологии показала существенные различия изучаемых параметров. Эти изменения могут быть следствием ПОТ.

Выявленные изменения химического состава образцов сыворотки крови, слюны и волос обследуемых и представителей контрольной группы являются разнонаправленными: повышенное содержание мышьяка, цинка сочетается со снижением содержания калия, селена. Обнаружены некоторые гендерные различия. Это касается содержания одних и тех же элементов в отдельных биосубстратах, например, йод повышен в волосах у девочек и снижен у мальчиков. Но в целом значимых различий между мальчиками и девочками нет. Вероятно, потому, что средний возраст заболевших 6,5 лет, в этом периоде гендерные различия только формируются.

Наиболее значимым является профицит отдельных эссенциальных макроэлементов – калия,

кальция, фосфора. Аномалия содержания кальция, магния, фосфора обуславливает нарушения строения костного скелета, твердых тканей, проявлениями остеопороза. Повышение цинка во всех биосубстратах отражает напряженность иммунитета после окончания цитостатической терапии.

Повышение содержания железа в сыворотке, может быть следствием проводимой заместительной терапии препаратами крови во время интенсивной фазы ПОТ. Снижение выделения меди через волосы, слюну и высокий уровень меди в сыворотке у пациентов, завершивших ПОТ, по сравнению с группой контроля, можно рассматривать как адаптивный механизм поддержания гомеостаза металла для обеспечения активного функционирования ферментных систем. Одновременно имеется дефицит такого жизненно важного микроэлемента, как селен, что может расцениваться как эффект потребления или, что также возможно, отражает исходный статус пациента с опухолевой патологией (Vinceti et al., 2017).

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что наиболее значимым является профицит калия, кальция, фосфора, цинка, железа, меди у пациентов, завершивших противоопухолевую терапию по сравнению с группой контроля. Вместе с тем имеется дефицит такого жизненно важного микроэлемента, как селен.

Дальнейшая стратификация пациентов в зависимости от сроков ремиссии, токсичности

ПОТ позволит определить не только краткосрочные, но и долгосрочные тенденции в изменении элементного статуса обследованных лиц (Skalna, Skalny, 2018). Исследование содержания микро- и макроэлементов, металлотионинов Zn^{2+} , Cu^{+} (Krężel, Maret, 2017; Zi, Lang, 2018) и других может открыть новые возможности для профилактики опухолевой патологии, диагностики, лечения и реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

Крутикова Н.Ю., Тихонова О.А., Лопалева Ю.В. Актуальность проблемы снижения прочности костей у детей с онкопатологией (клинический случай). Педиатрический Вестник Южного Урала. 2017; 2:105–110 (Krutikova N.Ju., Tihonova O.A., Lopaeva Ju.V. Aktual'nost' problemy snizhenija prochnosti kostej u detej s onkopatologiej (klinicheskij sluchaj). *Pediatrichestkij Vestnik Juzhnogo Urala*. 2017; 2:105–110 (In Russ.)).

Кудрин А.В., Скальный А.В. Микроэлементы в онкологии. Часть 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет. Микроэлементы в медицине. 2001; 2(2): 31–33 (Kudrin A.V., Skalny A.V. Mikrojelementy v onkologii. Chast' 2. Mikrojelementy i protivopuholevoj immunitet. *Mikrojelementy v medicine*. 2001; 2(2): 31–33 (In Russ.)).

Обухов Ю.А., Жуковская Е.В., Карелин А.Ф. Проблематика диагностики и коррекции патологического состояния твердых тканей зубов у детей и подростков, излеченных от злокачественных новообразований. Онкопедиатрия. 2015; 2(4): 420–423 (Obuhov Ju.A., Zhukovskaja E.V., Karelin A.F. Problematika diagnostiki i korrekcii patologicheskogo sostojanija tverdyh tkanej zubov u detej i podrostkov, izlechennyh ot zlokachestvennyh novoobrazovanij. *Onkopediatrija*. 2015; 2(4): 420–423 (In Russ.)).

Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотионеины. Одесса: Изд-во «Черномор'я». 2011, 428 с. (Shafran L.M., Pyhteeva E.G., Bol'shoj D.V. *Metallotioneiny*. Odessa: Izd-vo «Chornomor'ja». 2011, 428 s. (In Russ.)).

Amaral A.F., Porta M., Silverman D.T., Milne R.L., Kogevinas M., Rothman N., Cantor K.P., Jackson B.P., Pumarega J.A., López T., Carrato A., Guarner L., Real F.X., Malats N. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. *Gut*. 2012; 61(11): 1583–1588. doi:10.1136/gutjnl-2011-301086

Bosetti C., Scotti L., Maso L.D., Talamini R., Montella M., Negri E., Ramazzotti V., Franceschi S., Vecchia C.L. Micronutrients and the risk of renal cell cancer: A case-control study from Italy. *Int J Cancer*. 2007; Feb 15; 120(4): 892–896.

Gröber U., Holzhauser P., Kisters K., Holick M.F., Adamietz I.A. Micronutrients in Oncological Intervention. *Nutrients*. 2016; 8(3): 163. Published 2016 Mar 12. doi:10.3390/nu8030163

Jouybari L., Kiani F., Akbari A., Sanagoo A., Sayehmiri F., Aaseth J., Chartrand M.S., Sayehmiri K., Chirumbolo S., Bjørklund G. A meta-analysis of zinc levels in breast cancer. *J Trace Elem Med Biol*. 2019; 56: 90–99. doi:10.1016/j.jtemb.2019.06.017

Kaba M., Pirinççi N., Yüksel M.B., Gecit İ., Güneş M., Demir M., Akkoyun H., Demir H. Serum Levels of Trace Elements in Patients with Testicular Cancers. *Int. Braz. J. Urol*. 2015; 41(6): 1101–1107. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0460

Khan K.M., Chakraborty R., Bundschuh J., Bhattacharya P., Parvez F. Health effects of arsenic exposure in Latin America: An overview of the past eight years of research. *Sci. Total. Environ*. 2020; 710: 136071. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.136071

Krężel A., Maret W. The Functions of Metamorphic Metallothioneins in Zinc and Copper Metabolism. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18(6): 1237. Published 2017 Jun 9. doi:10.3390/ijms18061237

Kukulj S., Jaganjac M., Boranic M., Krizanac S., Santic Z., Poljak-Blazi M. Altered iron metabolism, inflammation, transferrin receptors, and ferritin expression in non-small-cell lung cancer. *Med. Oncol*. 2010; 27: 268–277.

Lastaioli E., Lottini T., Bencini L., Bernini M., Arcangeli A. hERG1 Potassium Channels: Novel Biomarkers in Human Solid Cancers. *Biomed. Res. Int*. 2015; 2015: 896432. doi:10.1155/2015/896432

Marinovic D., Dorgeret S., Lescoeur B., Alberti C., Noel M., Czernichow P., Sebag G., Vilmer E., Léger J. Improvement in bone mineral density and body composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a 1-year prospective study. *Pediatrics*. 2005 Jul; 116(1): e102-8. doi: 10.1542/peds.2004-1838

Mix J.M., Granger C.V., LaMonte M.J., Niewczyk P., DiVita M.A., Goldstein R., Yates J.W., Freudenheim J.L. Characterization of Cancer Patients in Inpatient Rehabilitation Facilities: A Retrospective Cohort Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017; 98(5): 971–980. doi:10.1016/j.apmr.2016.12.023

Si M, Lang J. The roles of metallothioneins in carcinogenesis. *J. Hematol. Oncol*. 2018; 11(1): 107. Published 2018 Aug 23. doi:10.1186/s13045-018-0645-x

Silva M.P., Soave D.F., Ribeiro-Silva A., Poletti M.E. Trace elements as tumor biomarkers and prognostic factors in breast cancer: a study through energy dispersive x-ray fluorescence. *BMC Res. Notes*. 2012; 5: 194. Published 2012 Jul 6. doi: 10.1186/1756-0500-5-194

Skalnaya M.G., Skalny A.V. Essential trace elements in human health: a physician's view. Publishing House of Tomsk State University, Tomsk, 2018.

Stojsavljević A., Vujotić L., Rovčanin B., Borković-Mitić S., Gavrović-Jankulović M., Manojlović D. Assessment of trace metal alterations in the blood, cerebrospinal fluid and tissue samples of patients with malignant brain tumors. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 3816. Published 2020 Mar 2. doi:10.1038/s41598-020-60774-0

Taguchi K., Ueno T., Shimizu Y., Ishimoto R., Hada Y. Effect of inpatient rehabilitation on activities of daily living in pediatric cancer patients in Japan. *Int J Rehabil Res.* 2018; 41(2): 146–151. doi:10.1097/MRR.0000000000000280

Vincent J.B. Effects of chromium supplementation on body composition, human and animal health, and insulin and glucose metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2019; 22(6): 483–489. doi: 10.1097/MCO.0000000000000604

Vinceti M., Filippini T., Cilloni S., Crespi C.M. The Epidemiology of Selenium and Human Cancer. *Adv. Cancer Res.* 2017; 136: 1–48. doi: 10.1016/bs.acr.2017.07.001

Wazewska-Czyzewska M., Wesierska-Gadek J., Legutko L. Immunostimulatory effect of zinc in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Folia Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch.* 1978; 105(6): 727–732.

Zhang C., Zhang F. Iron homeostasis and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Protein Cell.* 2015; 6(2): 88–100. doi:10.1007/s13238-014-0119-z

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CONTENT OF MACROELEMENTS AND MICROELEMENTS IN BIOLOGICAL SAMPLES OF PATIENTS WHO COMPLETED THERAPY FOR MALIGNANT NEOPLASMS

E.V. Zhukovskaya¹, A.A. Nor², A.F. Karelin¹

¹ National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation, Samory Mashela str.1, 117997, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya str. 8/2, 119048, Moscow, Russia

ABSTRACT. The relevance of studying the content of macro and microelements in children with various malignant neoplasms is due to their high social significance, growing morbidity in all age groups. Considering the possible role of trace elements in carcinogenesis, the number of studies in the field of trace elementology is growing.

The aim of this pilot study is to determine the content of macro and microelements in biological samples from patients cured of malignant neoplasms.

Materials and methods. The research was carried out at the "Russian Field" Medical and Rehabilitation Research Center. All patients were in remission of acute lymphoblastic leukemia and lymphomas, ICD disease codes C 91 and C 81–84. Research and control groups were formed. The results revealed deviations in the content of most of the tested micro and macro elements.

Conclusion The most significant is the surplus of certain essential microelements and macroelements K, Ca, P, Zn, Se, Fe, Cu in patients who completed PT compared with the control group. At the same time, there is a deficiency of such vital trace elements as Se.

KEYWORDS: content of macro- and microelements, leukemia, lymphomas, children.