

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В ОНКОЛОГИИ. ЧАСТЬ 1. МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В ОПУХОЛЯХ

TRACE ELEMENTS IN ONCOLOGY. PART 1. TRACE ELEMENTS IN TUMORS

А.В. Кудрин, А.В. Скальный
A.V. Kudrin, A.V. Skalny

Автономная некоммерческая организация “Центр Биотической Медицины”, а/я 56; Москва 125047 Россия.
Independent non-profit organization “Center of Biotic Medicine”, Post Box 56, Moscow 125047 Russia.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроэлементы, опухоль, онкогены.

KEY WORDS: trace elements, tumor, oncogenes.

РЕЗЮМЕ: Определены возможности применения диеты и отдельных нутриентов для профилактики онкологических заболеваний. Микроэлементы (МЭ), как важная составная часть пищи, способны выступать кофакторами онкобелков, регулировать активность онкогенов, рост и развитие опухолевых клеток. Развитие опухоли вызывает значительный дисбаланс МЭ как в окружающих тканях, так и в целом организме.

SUMMARY: Opportunities to use the diet and separate nutrients in prevention of oncological diseases are documented. Trace elements as an important part of foodstuff could act as cofactors of oncoproteins, regulate both oncogenes activity and growth and development of tumor cells. Development the tumor results in significant dysbalance of trace elements both in surrounding tissues and in whole organism.

Введение

В век дорогостоящих технологий медицины чрезвычайно актуальна проблема поиска естественных лекарственных средств в борьбе с раком. Проблема микроэлементов и опухолей известна давно. Она достаточно сложная и неясная. С одной стороны, микроэлементы способны потенцировать противоопухолевый иммунитет, повышать резистентность организма, обладают антиканцерогенными и антимутagenными свойствами (Singh et al., 1992). Однако, многие из них (Zn, Se, Mn) активно аккумулируются и опухолевыми клетками. Какую же роль они выполняют в опухолях? Об этом и пойдет речь в данном обзоре.

Часть 1. Микроэлементы в опухолях

Высокий рост онкологической заболеваемости и смертности во всем мире заставляет международное научное сообщество изыскивать меры для его сдерживания. Большинство онкологов склоняется к мнению, что ведущую роль в сдерживании онкологической смертности к 2004 году будет играть не синтез новых препаратов и новые тактики лечения, а совершенствование ранней клинической диагностики, повышение сознательности и самоконтроля больных, снижение курения и изменение образа питания.

Возможности в области изменения навыков питания, а также последствия применения диеты как профилактики онкологических заболеваний уже достаточно документированы. К диетозависимым новообразованиям относятся: рак молочной железы, рак желудка, рак толстого кишечника, рак поджелудочной железы. Некоторые онкологи возлагают надежды на прогресс в области молекулярной биологии и, прежде всего, открытия ингибиторов ангиогенеза опухолей (g nm-23), противоопухолевой активности ретиноидов, аналогов витамина D₃, интерферона и целого ряда цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО-α), препаратов цис-платины. Противоречивые отклики вызывают исследования в области молекулярной биологии и, прежде всего, открытия ингибиторов ангиогенеза опухолей и иммунотерапии. Исследования N. Cascinelli (1994) доказали целесообразность применения интерферонов у больных после операции по поводу местной меланомы с метастазами в региональные лимфоузлы, а также у больных раком почки с метастазами в легкие (ис-

ключительно), в комплексном лечении рака толстого кишечника, при миеломной болезни и т.д.

Бум исследований в молекулярной онкологии последних лет связан с разработкой способов ингибции фермента теломеразы, которая обеспечивает элиминацию терминальных фрагментов хромосом-теломеров и обеспечивает поддержание бесконечности клеточных делений. Теоретическая возможность блокирования данного фермента, как предполагает первооткрыватель теломеразы Х.Уорнер (1995), могла бы означать почти неограниченные возможности влияния на протекание онкологического процесса независимо от его гистологической природы.

Вместе с тем, в век чрезвычайно дорогостоящих технологий медицины, становится актуальной проблема своевременной профилактики новообразований и, прежде всего, изменение образа питания людей с увеличением потребления эссенциальных антиоксидантов, каротиноидов, микроэлементов (МЭ), клетчатки, ω -ненасыщенных жирных кислот и т.д. В данном контексте роль МЭ в регуляции противоопухолевого иммунитета является чрезвычайно актуальной.

Центральной проблемой современной онкологии является понимание на молекулярном уровне различий доброкачественного и злокачественного фенотипов клетки. Одним из самых значительных открытий в области молекулярной онкологии является установление того факта, что белки — продукты протоонкогенов — это факторы роста, их рецепторы, а также белки, участвующие в работе рецепторов и передаче митогенного сигнала от плазматической мембраны в ядро. В целом можно считать, что протоонкогены образуют систему генов, регулирующих рост, деление и дифференцировку клеток. В настоящее время, исходя из свойств известных онкобелков, кодируемых вирусными и клеточными онкогенами, выделяют четыре группы онкогенов; 1) протеинкиназы; 2) GTP-связывающие белки; 3) факторы роста; 4) ядерные белки. В первую наиболее обширную группу объединены онкогены, белковые продукты которых обладают или могут обладать протеинкиназной активностью. Они имеют определенную гомологию в первичной структуре и локализуются в основном на плазматических мембранах трансформированных клеток. Онкогены этой группы подразделяются на три подгруппы: тирозинспецифические фосфопроteinкиназы нерецепторного типа (*src*, *yes*, *lck*, *fgr*, *hck*, *lyn*, *syn*, *ltn*, *tkl*, *fps*, *fes*, *abl*, *tco*, *pim-1*, *crk*, *rel*, *ros*); рецепторы факторов роста (*erb B*, *fms*, *neu*, *kit*, *flg*, *met*, *ret*, *trk*, *sea*) и нетирозиновые фосфопроteinкиназы (*mos*, *raf*, *A-raf*, *mil*, *dbl*). Во вторую группу объединены онкогены, основными свойствами белковых продуктов которых являются их способность связываться с ГТФ и наличие у них ГТФ-азной активности (семейства *ras*, *rho* и *gab*). В третью группу объединены онкогены, которые кодируют белки, гомологичные факторам роста (*sis*, *hst*, *int-2*). И, наконец, в четвертую группу объединены онкогены, белковые продукты которых локализуются в ядре клет-

ки. Онкогены этой группы подразделяются на две подгруппы: регуляторы транскрипции (*fos*, *jun*) и ДНК-связывающие белки (*myc*, *mub*, *ets*, *ski*, *erb A*) (Талако, 1998).

Таким образом, превращение нормальной клетки в опухолевую можно рассматривать как последовательность двух сопряженных процессов: изменений в ее генетическом аппарате и генетически обусловленных биохимических и физиологических изменений в системе регуляции деления и дифференцировки клетки, сопряжение которых осуществляют онкобелки. Важной задачей молекулярной онкологии на современном этапе является выявление роли онкобелков и их нормальных аналогов в такой регуляции. Решение этой задачи, очевидно, во многом будет определяться достижениями в изучении процессов деления и дифференцировки клеток и механизмов их регуляции. Более того, поскольку, как известно, исключительно важная роль в регуляции клеточного деления принадлежит рецепторам плазматических мембран, можно предположить, что именно выявление механизмов функционирования рецепторных молекул в плазматических мембранах может иметь ключевое значение для понимания молекулярных механизмов канцерогенеза.

Нормальную ткань взрослого организма можно рассматривать как квазиравновесную динамическую гетерогенную по степени зрелости клеток систему, где происходит медленное увеличение доли зрелых клеток при постоянстве их общего количества (Талако, 1998).

Такое постоянство общего количества клеток в популяции поддерживается существованием реципрокных аутокринных и паракринных взаимоотношений, балансом экспрессии протоонкогенов и антипротоонкогенов, балансом апоптоза и анти-апоптоза. Активация онкогенов (*abl*, *erb B*, *ets*, *mos*, *myb*, *mys*, *raf*, *H-ras* и *sis*) играет ведущую роль в развитии и прогрессии различных опухолей. Значительный объем экспериментального материала доказывает также важный вклад в многоэтапный процесс канцерогенеза постепенной утраты активности различных опухоле-супрессорных генов (*Rb*-гена, *p53*, *1p*, *1q*, *3p*, *5q*, *10q*, *11p*, *13q*, *17q*, *18q*, *22q*) (Талако, 1998).

P.C. Nowell (1976) разработал концепцию клональной эволюции опухолевых клеток, сущностью которой является поэтапная автономная трансформация популяции с увеличением степени дедифференцировки. Позднее появились многочисленные данные о генетической гетерогенности опухолей (Талако, 1998; Zaman et al., 1994). В ходе клональной экспансии опухоли происходит увеличение генетической нестабильности и возрастает амплификация определенных аномальных *myc*-форм, что обеспечивает положительную селекцию определенных клеточных популяций. Концепция клональной эволюции опухоли подразумевает многоступенчатую трансформацию экспрессии генов *myc*, *ras*, *mal* и т.д. в ходе канцерогенеза. В частности, высокодифференцированные чешуйчато-клеточные карци-

номы шеи и головы содержат высокий уровень ретинол-связывающего белка, выступающего в качестве дифференцирующего стимула. В процессе канцерогенеза происходит снижение экспрессии данного белка с соответствующим снижением степени дифференцировки опухолей (Талако, 1998).

Активация AP-1 фактора, обусловленная действием многочисленных гормонов и факторов роста, обеспечивает клональную экспансию и процесс метастазирования вследствие индукции фактором AP-1 экспрессии генов *c-jun*, стромелизина, коллагеназы, металлотионеина II_A. Прогрессирующая утрата супрессорных и дифференцировочных генов (*Rb*, *p53*, *K-ras*) и амплификация стимулирующих митозы генов (*c-*, *N-*, *L-mys*, *neu*, *mal* и др.) открывает путь к дальнейшей экспансии и росту опухоли (Rossi & Zetter, 1995).

Дисрегуляция процессов апоптоза, обусловленная увеличением экспрессии аномальных форм *p53* и других супрессорных генов, а также сверхэкспрессией гена *bcl-2* способствует блокаде механизма “самоликвидации” клетки, что является обязательным условием для клональной эволюции, поскольку промощение сроков существования клетки выступает фоном для дальнейшей многоэтапной трансформации. Многочисленные продукты онкогенов являются металлозависимыми ферментами. Продукт *H-ras*-гена белок *p21* является важнейшей внутриклеточной GTP-азой, участвующей в контроле клеточного роста (Wittinghofer et al., 1991). Аномальные, мутантные аллели гена *H-ras* кодируют экспрессию мутантных *p21* изоформ, обеспечивающих прогрессию опухолевого роста. Как и все фосфорил-трансферазы, *p21* содержит по крайней мере, один сайт, связывающий двухвалентный катион, обеспечивающий каталитическую активность фермента. Этот сайт в *p21* способен связывать Mg^{2+} , Zn^{2+} и катионы других металлов. Многочисленные Mg^{2+} , Zn^{2+} -зависимые фосфопротеины участвуют в поддержании экспансии (*ras*, *neu*, *mal*), так и супрессии опухолевого роста (*Rb*, *p53*). Экспрессия тканевых металлопротеиназ (интерстициальные коллагеназы, коллагеназы IV типа и стромелизинов) обеспечивает деградацию базальных мембран и внеклеточного матрикса, локальный протеолиз, что открывает путь опухолевым клеткам к метастазированию. Zn^{2+} и Mn^{2+} -зависимые интегрин участвуют в процессах адгезии и пенетрации опухолевых клеток к эндотелиоцитам мишеневых органов и тканей, а Zn^{2+} — является важным кофактором ангиогенеза растущей опухоли (Wittinghofer et al., 1991).

В последние годы сделано важное открытие, которое продемонстрировало роль свободных радикалов, продуцируемых в процессе металл-индуцированного ПОЛ, в повреждении молекул *p53* и отмене апоптоза трансформированных клеток (Polyak et al., 1997). Кроме опосредованного повреждения гена *p53* свободными радикалами, некоторые металлы могут непосредственно блокировать экспрессию данного гена. Подобными свойствами

обладает кадмий, который не только подавляет экспрессию *p53*, но и тормозит активность ЕКК (Кудрин, Скальный и др., 2000).

Таким образом, металлы — Zn^{2+} , Mn^{2+} — могут выступать кофакторами онкобелков и продуктов опухоли-супрессорных генов; протеиназ, участвующих в метастазировании опухолей; Fe^{2+} , Pb^{2+} и т.д. — индукторы свободнорадикальных процессов, лежащих в основе повреждения опухоли-супрессорных генов. Метаболизм металлов в опухолевых клетках тесно связан с продукцией металлотионеинов (MT) и MDR-белка, участвующих в формировании лекарственной резистентности опухоли. MT обеспечивают элиминацию свободных радикалов, продукция которых возрастает под действием противоопухолевых средств. MT являются ловушкой NO^* , O_2^* , CO^* и других свободных радикалов, а также связывают Pt^{2+} (препараты цис-платины) и тем самым обеспечивают формирование резистентности опухолей к препаратам. Предобработка мышей с опухолями мочевого пузыря (*nude*-мышь с трансплантированными опухолями) солями цинка вызывало синтез в опухолевых клетках MT, что снижало эффективность назначаемых препаратов: цис-платины, адриамицина и мелфалана (Ebady & Iversen, 1994; Lazo & Pitt, 1995).

Таким образом, система MT причастна к формированию первичной лекарственной резистентности опухолей. Специфическая экспрессия MT в мочевыделительной системе обеспечивает резистентность опухолей этой системы к химиотерапии. MT участвуют в поддержании внутриклеточного баланса цинка в опухолях. MT выступают донорами Zn^{2+} Zn -зависимым пальцевым генам и, в частности, *ras*-гену (Philcox et al., 1994). MT — являются маркером злокачественности некоторых опухолей, в частности, меланом, т.к. они ко-экспрессированы с *c-ras* (Elmes et al., 1993).

Уровень цинка в плазме опухоль-несущих организмов зависит от экспрессии MT в опухоли и окружающих тканях: рост опухоли с повышенной экспрессией MT способствует снижению концентрации цинка, а некроз опухоли стимулирует высвобождение цинка в системный кровоток и индуцирует синтез MT в тканях (Philcox et al., 1994). Таким образом, MT является внутриклеточной системой белков, которая в опухолях регулирует баланс, что важно для экспрессии метал-зависимых транскрипционных факторов и процессов репликации. Очевидно, что уровень ионизированного цинка также обеспечивает подавление программированной клеточной смерти опухолей (Koudrine, 1998).

MDR-белок является фактором реализации полилекарственной резистентности опухолей и устойчивости к металлам, т.к. функционирует по типу помпы, изгоняющей препарат или металл из внутриклеточной среды. Активность MDR или P-гликопротеина обнаруживается не только в опухолях: ее определили в эндотелиоцитах мозгах, клетках коры надпочечников, в $CD8^+$ лимфоцитах и части $CD4^+$ лимфоцитов и др. (Bommhardt et al., 1994).

Очевидно, что функции Р-гликопротеина выходят далеко за рамки ускользания опухоли от поражения лекарственным препаратом и тесно связаны с метаболизмом переходных металлов и оптимизацией их внутриклеточной концентрации (Zaman et al., 1994). S.C. Hyde et al. (1990) экспериментально доказали роль Р-гликопротеина в трансмембранном переносе металлов и низкомолекулярных пептидов. Поэтому применение веществ, вызывающих MDR-реверсию (верапамил, антагонисты кальмодулина, стероиды, циклоспорин А, ингибиторы протеинкиназы С, некоторые ПАВ, АТФ-блокаторы и т.д.) оказывает выраженное токсическое действие на нормальные клетки организма (Кудрин и др., 2000). Очевидно, что функции Р-гликопротеина также тесно связаны с дифференцировкой клеток, поскольку наблюдается его коэкспрессия с CD34 в долговременных культурах стволовых клеток костного мозга (Zaman et al., 1994).

Исследования микроэлементного состава дали неоднозначные результаты. Оказалось, что у женщин, больных раком молочной железы отличается умеренное снижение концентрации цинка в сыворотке крови, а у страдающих мастопатией дефицит цинка более выражен, причем с нарастанием дисплазии усугубляется и дефицит (Magalova et al., 1998). Содержание Fe, Zn, Se и Ge в сыворотке больных раком легких, которое определялось в группе из 281 человека ICP-MS методом, было снижено, в то время как Cu — повышено. Концентрации Zn и Ge коррелировали с колебаниями в сыворотке больных различных маркеров бронхиальной карциномы — CYFRA-21-1, CEA, NSE и др. (Gehring et al., 1998). Изучение статуса селена у 86 детей, страдающих нейробластомами, герминальными опухолями и остеосаркомами, выявило значительное снижение концентрации селена в плазме: $0,74 \pm 0,15$ мкмоль/л против $0,01 \pm 0,18$ мкмоль/л у здоровых или выживших детей. Снижалась концентрация Se-зависимой глутатионпероксидазы и содержание ретинола и α -токоферола в плазме (Cser et al., 1998).

Многоцентровое исследование NHANES (I и II) — National Health and Nutrition Examination Surveys — показало, что из всех МЭ и макроэлементов ведущую роль в профилактике рака ободочной кишки является оптимизация кальциевого баланса в диете (Nelson et al., 1998). Содержание других МЭ (Fe, Zn, Cu) слабо коррелирует с частотой возникновения тех или иных опухолей (Bratter et al., 1998; Nelson et al., 1998).

Помимо кальция, неблагоприятным с прогностических позиций является также снижение содержания селена в плазме и диете. Соединения селена оказывают превентивное действие на клональную прогрессию опухолей молочных желез у крыс (Ronai et al., 1995).

Опухоль выступает “ловушкой” антиоксидантов, в том числе, и селена. Поэтому концентрации данного МЭ в опухолях значительно выше, чем в окружающих тканях, причем, как будет отмечаться ниже,

функция селена в активации ЕКК является ведущей. H.J. Naas и G. Meisel (1998) определили в клетках человеческой гепатомы повышенную экспрессию Se-связывающих белков. Данные результаты были получены еще J.A. Milner (1984). Однако при повышении содержания селена в опухолях, его концентрации в крови раковых больных и нормальных людей могут не иметь статистически достоверных различий (Кудрин и др., 2000). Исследованиями А.В. Скального (Skalny, 1993) показана роль уровня загрязнения местности соединениями мышьяка в повышении онкологической заболеваемости и, особенно, рака легких и, в меньшей степени, рака кожи. Доказана роль этого МЭ в индукции рака кожи и гемангиоэндотелиом печени (Скальный, 1997; Skalny, 1993). Уровни токсичных и потенциально-токсичных МЭ (Al, Se, Y, Ni, U) повышаются в крови больных со злокачественными новообразованиями (Horovitz, 1990).

Опухоли синтезируют повышенное количество трансферрина (ТФ), причем утилизация железа происходит как ТФ-зависимым, так и ТФ-независимым путями. При иммунотерапии опухолей ИЛ-2 происходит подавление синтеза ферритина и активизация синтеза ТФ, что приводит к увеличению концентрации сывороточного железа и снижению его тканевого депо. ТФ-селективный фактор роста клеток рака простаты и некоторых видов мелкоклеточного рака легких (Rossi & Zetter, 1995).

Описано 5 фракций изоферритина (2-основные; 2-кислые и 1-нейтральная). Ученые показали, что именно кислые изоформы, которые преобладают в иммунocyтах и опухолевых клетках у больных злокачественными новообразованиями, могут играть роль в развитии дисфункции лимфоцитов, поскольку редуцируют митоген-зависимый ответ лимфоцитов. В сыворотке больных болезнью Ходжкина обнаружено повышенное содержание ферритина, обогащенного Н-субъединицами (ММ = 2100 Да). Установлено, что ТФ поддерживает пролиферацию, обеспечивая клетки железом. Причем в условиях дефицита ТФ опухолевые клетки переключаются на ТФ-независимые пути утилизации железа. Поэтому попытки использовать моноклональные антитела к ТФ-рецепторам на опухолевых клетках заканчивались лишь некоторым торможением роста опухолей (Selligman et al., 1992). Среди анализированных А. Salmeron et al., (1991) Т-клеточных линий: HSB-2, Peer, Molt-4 и Jurkat применение анти-ТФ-рецепторных моноклональных антител оказалось эффективным лишь в случае CD3⁺ Jurkat и Peer-клеток.

Таким образом, попытки ингибировать метаболизм железа посредством блокады рецепторов к ТФ не увенчались успехом. Гораздо более перспективным стало манипулирование ТФ-зависимыми сигнальными путями трансдукции и транспорта с целью целенаправленного транспорта различных противоопухолевых токсинов и препаратов в опухолевые клетки. E.W. March et al. (1995) показали, что перекрестная олигомеризация поверхностных рецепторов к трансферрину является поверхностным

сигналом для длительного хранения ТФ в перичентриолярных компартаментах типа эндоцитозных рециклирующих везикул. Следовательно, насыщение ТФ иными металлами Ga, Al, Pt или конъюгирование ТФ с противоопухолевыми токсинами: эквинотоксином, рицином и т.д. позволит блокировать опухолевые клетки. Насыщенный алюминием или галлием ТФ блокирует высвобождение железа из ТФ, и тормозят утилизацию последнего с поверхностных рецепторов (Kovar et al., 1990; March et al., 1995; McGregor et al., 1990). Именно с ТФ-опосредованным механизмом связывают цитотоксические свойства нитрата галлия в отношении мелкоклеточной карциномы легких, мочевого пузыря и злокачественных лимфом (Baselga et al., 1993). Конъюгация ТФ с токсином неокарциностатином позволяла выделять ТФ с противоопухолевыми свойствами (Nutsi et al., 1990). Цитолизин, выделенный из морского животного *Actinia equina* L. — эквинотоксин II, конъюгированный с ТФ посредством гетеробифункционального перекрестного реагента ((N-сукцинимидил-3-/2-пиридил-тио) пропионат — SPDP) вызывал апоптоз клеток Raji и Jurkat в культурах *in vitro* (Pederzoli et al., 1995). Подобными свойствами обладают конъюгаты ТФ с рибосомальными токсинами из *Saponaria officinalis*-рицином и сапорином (Ippoliti et al., 1995). Сшивание ТФ с пенетрирующими белками вирусов, в частности, с G-белком вируса везикулярного стоматита увеличивало кинетику проникновения конъюгатов в лейкоидные клетки в 15 раз (Boldwin, 1993).

Таким образом, все вышесказанное свидетельствует о специфике минерального и микроэлементного обменов в опухолях. Особенности метаболизма связаны с интенсификацией клонирования и репопуляции клеток при подавлении высокоспециализированных функций клеток опухоли, поэтому происходит перераспределение пула эссенциальных МЭ в ферменты и белки, которые обслуживают реплицирующийся геном (полимеразы, пальцевые гены, онкобелки, БТШ, МТ) при снижении пула МЭ в ферментах митохондрий и эндоплазматического ретикулума. Чтобы глубже познать степень микроэлементных нарушений в опухолях мало определять суммарную концентрацию МЭ в тканях — необходимы измерения металл-зависимых белков и ферментов в опухоли и в окружающих тканях.

Список литературы

Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. 2000. Иммунофармакология микроэлементов. М.: изд-во КМК. 537 с.
Скальный А.В. 1997. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение): Практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов. М. 71 с.
Талако С.А. 1998. Ключевая роль рецепторных доменов плазматических мембран в механизме канцерогенеза // Биофизика. Т.43. Вып.1. С.92–102.
Alesse E., Santoni A., Guilino A., Citone M.G. 1995. Effects of cadmium on p53 levels in human lymphocytes // J.

Trace Elem. Exp. Med. Vol.8. № 2. P.64.
Baselga J., Kris M.G., Scher H.I. 1993. Phase II trial of gallium nitrate in previously treated patients with small cell lung cancer // Invest. New Drugs. Vol.11. No.1. P.85–86.
Boldwin G.S. 1993. Comparison of transferrin sequences from different species // Comp. Biochem. Physiol. B. Vol.106. No.1. P.203–218.
Bommhardt U., Cerottini J.-Ch., MacDonald H.R. 1994. Heterogeneity in P-glycoprotein (multidrug resistance) activity among murine peripheral T cells: Correlation with surface phenotype and effector function // Eur. J. Immunol. Vol.24. No.12. P.2974–2981.
Ebady M., Iversen P.L. 1994. Metallothionein in carcinogenesis and cancer chemotherapy // Gen.-Pharmacol. Vol.25. No.7. P.1297–1310.
Elmes M.E., Shkla V.K., Jerler B., Laider P., Morgan K., Schmid K.W., Lasani B. 1993. Metallothionein immunoreactivity as a prognostic marker in human malignant melanoma // Trace Elements in Man and Animals-TEMA-8. M. Anke, D. Meissner, C.F. Mills (eds.). Dresden. P.759–762.
Gehring L., Leonhardt P., Bigl H., Loser Th., Poetzsch M., Keller Th. 1998. Serum trace elements in lung cancer // Metal Ions in Biology and Medicine. Ph. Collery, P.Bratter, V.Negretti de Bratter, L. Khassanova, J.C.Etienne (eds.). Paris: John Libbey Eurotext. Vol.5. P.583–587.
Horovitz C.T. 1990. Why are most trace elements considered as non-essential for life? // Trace Elements in Man and Animals.-TEMA-7. Abstr. Zagreb. P.37.
Ippoliti R., Lendaro E.D., Agostino I. 1995. A chimeric saporin-transferrin conjugate compared to ricin toxin: role of the carrier in intracellular transport and toxicity / FASEB. J. Vol.9. No.12. P.1220–1225.
Koudrine A.V. 1998. Gallium nitrate influence on zinc content in peripheral blood lymphocytes of patients with lung cancer // Metal Ions in Biology and Medicine. Ph. Collery, P.Bratter, V.Negretti de Bratter, L.Khassanova, J.C.Etienne (eds.). Paris: John Libbey Eurotext. Vol.5. P.594–596.
Kovar J., Seligman P., Gelfand E.W. 1990. Differential growth-inhibitory effects of gallium on B-lymphocyte lines in high versus low iron concentrations // Cancer Res. Vol.50. No.18. P.5727–5730.
Lazo J.S., Pitt B.R. 1995. Metallothioneins and cell death by anticancer drugs // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. Vol.35. P.635–653.
Magalova T., Bella V., Brtkova A., Babinska K., Bederova A. 1998. Dietary intake and serum levels of copper and zinc in breast benign and malignant diseases // Metal Ions in Biology and Medicine. Ph. Collery, P.Bratter, L.Khassanova, J.C.Etienne (eds.). Paris: John Libbey Eurotext. Vol.5. P.608–612.
March E.W., Leopold P.L., Jones N.L., Maxfield F.R. 1995. Oligomerized transferrin receptors are selectively retained by a luminal sorting signal in a long-lived endocytic recycling compartments // J. Cell. Biol. Vol.129. No.6. P.1509–1522.
McGregor S.J., Naves M.L., Oria R. 1990. Effect of aluminum on iron uptake and transferrin-receptor expression by human erythroleukemia K562 cells // Biochem. J. Vol.272. No.2. P.377–382.
Nutsi Y., Watanabe N., Kondo H., Kanisawa Y. 1990. Receptor-mediated cancer therapy — tumoricidal cytokines,

- adoptive therapy of LAK, TIL // *Gan. To. Kagaku. Tyoho*. Vol.17. No.6. P.1134–1141.
- Pederzolli C., Belmonte G., Dalla-Serra M. 1995. Biochemical and cytotoxic properties of conjugates of transferrin with equinatoxin II, a cytolytic toxin from a sea anemone // *Bioconjug. Chem.* Vol.6. No.2. P.166–173.
- Philcox J.C., Tilley M.H., Coyle P., Rote A.M. 1994. Metallothionein and zinc homeostasis during tumor progression // *Biol. Trace Elem. Res.* Vol.40. No.3. P.295–308.
- Rossi M.C., Zetter B.R. 1995. Selective stimulation of prostatic carcinoma cell proliferation by transferrin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.89. P.6197–6201.
- Seligman P.A., Kovar J., Gelfand E.W. 1992. Lymphocyte proliferation is controlled by both iron availability and regulation of iron uptake pathways // *Pathobiol.* Vol.60. No.1. P.19–26.
- Singh K.P., Zaidi S.I., Ratsuddin S., Saxena A.K., Murthy R.C., Ray P.K. 1992. Effect of zinc on immune functions and host resistance against infection and challenge // *Immunopharmacol. – Immunotoxicol.* Vol.14. P.813–840.
- Skalny A. 1993. Inter-elementary relationships and oncological morbidity in the extremely As-polluted area // *Trace Elements in Man and Animals-TEMA-8*. M.Anke, D.Meisner, C.F.Mills (eds.). Dresden. P.794–797.
- Wittinghofer F., Krengel U., John J., Kabsch W., Pai E.F. 1991. Three-dimensional structure of p21 in the active conformation and analysis of an oncogenic mutant // *Environ. Health Perspect.* Vol.93. P.11–15.
- Zaman G.J.R., Flens M.J., Leusden M.R. 1994. The human multidrug resistance-associated protein MRP is a plasma membrane drug-efflux pump // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* Vol.91. No.19. P.8822–8826.