

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ЭЛЕМЕНТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

Е.И. Ерлыкина¹, Л.М. Обухова^{1}, А.В. Алясова¹,
Т.Н. Горшкова¹, В.Г. Пименов², И.И. Евдокимов²*

¹ Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия

² Институт химии высокочистых веществ им. Г.Г. Девятовых Российской академии наук, г. Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ. Проведен анализ механизмов взаимосвязи минерального гомеостаза плазмы крови с процессами канцерогенеза. Исследовалась плазма крови 73 больных, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению. Контролем служила плазма крови 31 практически здорового человека.

При изучении содержания макроэлементов в плазме крови онкологических больных уже на начальных стадиях канцерогенеза обнаружено статистически значимое снижение уровня Na в плазме крови, повышение содержания Ca, P, Mg. Концентрации K и Cl имеют тенденцию к повышению в плазме крови онкологических больных, но различия этих показателей статистически не значимы. Анализ уровня микроэлементов в плазме крови показал снижение концентрации Cu, Li (в 2,5–5 раз), рост содержания Sr. Содержание Zn в плазме крови у онкологических больных достоверно снижалось, начиная со II стадии заболевания. Литий оказывает множественные эффекты на жизнедеятельность клеток, влияя на элементы систем мессенджеров. Наиболее важным для процессов клеточной пролиферации представляется ингибирование литием киназы гликогенсинтазы, регулирующей ряд сигнальных путей. Малигнизированные клетки более чувствительны к TRAIL-индуцированному апоптозу, который активируется под действием солей лития. Поскольку литий способен модулировать активность ДНК-полимеразы, его недостаток в условиях активации свободнорадикального окисления может стать пусковым механизмом для малигнизации клеток. Учитывая имеющиеся данные литературы о роли лития в работе сигнальных путей, регулирующих пролиферацию и апоптоз клеток, а также выявленное снижение концентрации этого микроэлемента в плазме крови уже на начальных стадиях онкологических заболеваний, представляется вероятным участие лития в процессах канцерогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макроэлементы, микроэлементы, злокачественные новообразования эпителиальных тканей, литий.

ВВЕДЕНИЕ

Роль элементного гомеостаза показана для процессов роста, дифференцировки, регенерации, апоптоза, некроза клеток и, как следствие, в патогенезе опухолевых заболеваний (Khuri, 2000; Gresner et al., 2009), однако молекулярные основы такого влияния не изучены. Предполагается, что одним из возможных механизмов является участие микроэлементов в работе сигнальных путей в стволовых клетках. Так, литий ингибирует β -киназу гликогенсинтазы, являющуюся центральным звеном сигнального пути Wnt, нарушение работы которого провоцирует возникновение злокачественных новообразований; β -киназа гликогенсинтазы регулирует активность белка p53, отвечающего за остановку клеточного цикла или апоптоз

(Watcharasi et al., 2002). Однако литературные данные о нарушении элементного гомеостаза плазмы крови при канцерогенезе достаточно противоречивы. Даже при оценке уровня содержания одного из микроэлементов – железа показано, что у больных раком легкого наблюдается его уменьшение, а в крови у пациентов с болезнью Ходжкина – увеличение (Gehring et al., 1998).

В связи с вышеизложенным, целью исследования стал анализ механизмов взаимосвязи минерального гомеостаза плазмы крови с процессами канцерогенеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовалась плазма крови 73 больных, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению: 46 мужчин (47–74 лет) и 27 женщин (34–67 лет). После оперативного вмешательства

* Адрес для переписки:

Обухова Лариса Михайловна,
E-mail: ObuhovaLM@yandex.ru

проводилось гистологическое исследование опухолевого материала методом иммуногистохимии. Анализ распределения больных по диагнозам и стадиям показал, что рак почки имел место у 16 человек (22%), рак мочевого пузыря – у 12 (16%), рак простаты – у 16 (22%), рак яичников – у 14 (19%), рак гортани – у 7 (10%), рак кишечника – у 3 (4%), рак тела матки – у 2 (3%), рак поджелудочной железы – у 2 (3%), рак желчного пузыря – у 1 (1%). Так, I стадия установлена у 18 % пациентов, II стадия – у 18 %, III стадия – у 46 %, IV стадия – у 18%. Контролем служила плазма крови 31 практически здорового человека: 12 мужчин (24 – 74 лет) и 19 женщин (25 – 65 лет).

Определение концентрации макроэлементов проводили на анализаторе "КонеЛаб 20/20i" (Финляндия). Анализ уровня микроэлементов осуществляли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре iCAP6300Duo («Thermo Scientific», США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ BIOSTAT. При оценке массива данных биохимических показателей пациентов со злокачественными опухолями эпителиальных тканей по критерию Шапиро–Уилка нормальность распределения не была подтверждена, поэтому для оценки значимости различий с данными контрольной группы использовали методы непараметрической статистики: тест Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе содержания макроэлементов уже на начальных стадиях канцерогенеза обнаружено статистически значимое снижение уровня Na в плазме крови. Однако при терминальных стадиях уровень натрия в крови значимо от практически

здоровых людей не отличается (табл. 1). Понижение уровня натрия ниже уровня 133 мМ/л (гипонатриемия) встречается у 3–4% онкологических больных, причем часто это состояние предшествует выявлению злокачественных новообразований (Hoom et al., 2003). Причиной такого явления может быть эктопическая продукция вазопрессина, наблюдающаяся как компонент паранеопластического синдрома при плоскоклеточных раках головы и шеи, нейроэндокринных опухолях, мезотелиомах, опухолях мочеточников, мочевого пузыря, предстательной железы, эндометрия (Ellison, Berl, 2007). Также на возникновение гипонатриемии могут оказывать влияние цитокины и моноклональные антитела (Aargo, 2008). Следует учитывать, что элементный гомеостаз более корректно оценивать в комплексе, поскольку обмен одних элементов может зависеть от обмена других – в данном случае повышение уровня кальция и калия в плазме крови (табл. 1) может приводить к понижению уровня натрия (Скальный, Рудаков, 2004).

Концентрации К и Cl имеет тенденцию к повышению в плазме крови онкологических больных, но различия этих показателей статистически не значимы. По сравнению с показателями практически здоровых людей при злокачественных новообразованиях значимо повышается содержание Ca, P, Mg (табл. 1).

Фосфор играет фундаментальную роль во многих основных клеточных процессах, таких как биоэнергетика, внутриклеточная сигнализация и минерализация костей и зубов, входит в состав нуклеиновых кислот, клеточных мембран (Renkema et al., 2008). На сегодняшний день в качестве основных причин гиперфосфатемии при онкологических заболеваниях упоминается острая почечная недостаточность и перераспределение

Таблица 1. Содержание макроэлементов в плазме крови больных со злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей

Исследованные группы	Na, мМ/л	K, мМ/л	Ca, мМ/л	Cl, мМ/л	Mg, мМ/л	P, мМ/л	
Практически здоровые люди (контрольная группа)	142,31±0,75	4,21±0,09	2,21±0,02	103,98±0,35	0,82±0,02	1,10±0,03	
Онкологические больные	I стадия	137,93±1,67* <i>p</i> =0,037	4,36±0,16 <i>p</i> =0,576	2,51±0,20* <i>p</i> =0,107	101,97±2,09 <i>p</i> =0,6924	0,89±0,06* <i>p</i> =0,0485	1,24±0,03* <i>p</i> =0,0111
	II стадия	138,00±1,03* <i>p</i> =0,003	4,28±0,14 <i>p</i> =0,541	2,38±0,03* <i>p</i> =0,004	103,14±1,29 <i>p</i> =0,063	0,98±0,07* <i>p</i> =0,0125	1,22±0,02* <i>p</i> =0,0268
	III стадия	139,56±0,64* <i>p</i> =0,016	4,36±0,11 <i>p</i> =0,257	2,34±0,03* <i>p</i> =0,012	104,17±3,41 <i>p</i> =0,385	1,27±0,08* <i>p</i> =0,0473	1,27±0,09* <i>p</i> =0,0331
	IV стадия	140,12±0,99 <i>p</i> =0,122	4,38±0,08 <i>p</i> =0,153	2,49±0,11* <i>p</i> =0,013	104,20±1,51 <i>p</i> =0,3798	1,79±0,50 <i>p</i> =0,6111	1,79±0,5* <i>p</i> =0,0334

Примечание: * – различия с показателями контрольной группы достоверны (*p*<0,05).

фосфатов между внутриклеточным и внеклеточным пространством при распаде опухоли (Davidson et al., 2004). Содержание фосфора в клетках гораздо выше, чем в плазме и при лизисе клеток высвобождается большое его количество. Однако в нашем исследовании гиперфосфатемия наблюдалась (пусть и менее значительная, чем при терминальной стадии) уже на начальных стадиях заболевания, когда вышеуказанные факторы вряд ли играют значительную роль. Вероятно, стоит принимать во внимание синдром хакемии при онкологических заболеваниях, одна из причин которой – метаболическое «обкрадывание» организма опухолевыми клетками. Более вероятным представляется увеличение уровня фосфора в крови за счет разрушения немалигнизированных клеток в ходе развития опухолевого процесса. Причем увеличение в сыворотке крови неорганического фосфата, как правило, снижает сывороточные уровни кальция (Razzaque, 2011). В проведенном исследовании при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей наблюдалось как увеличение концентрации фосфора, так и кальция в плазме крови. Вероятно, это может быть связано с нарушением молекулярных механизмов транспорта фосфатов в клетку и из нее, причем этот транспорт может осуществляться и в виде переноса АТФ, глюкозо-6-фосфата и глицерол-3-фосфата.

Гиперкальциемия встречается у онкологических больных в 15–40%, чаще всего этот синдром ассоциирован с карциномами легких, головы, шеи, пищевода, почек, мочевого пузыря, поджелудочной железы, молочных желез, яичников, шейки матки (Meng, Wagar, 2014). Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях (даже без наличия костных метастазов) является результатом секреции в кровоток специфических веществ. Более чем в 80% случаев таким гуморальным фактором является паратгормон-родственный протеин (Hiraki et al., 2004), который имеет такую же по-

следовательность на N-конце, как и паратгормон, в связи с чем он может связываться с теми же рецепторами, что и гормон-рецепторы паратгормона I типа (Pioszak et al., 2009). Поэтому паратгормон-родственный протеин может вызывать аналогичные биохимические эффекты: усиление резорбции кости, реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах. В результате совместного действия этих факторов повышенные концентрации паратгормон-родственного протеина увеличивают концентрацию кальция в плазме. Гиперкальциемия индуцирует полиурию, следствием чего является дегидратация с повреждением почечных функций, что в свою очередь ведет к снижению экскреции кальция, замыкая патологический круг (Clines, 2011). Прочими гуморальными продуктами, способствующими развитию гиперкальциемии, являются простагландины, трансформирующие факторы роста, ряд цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α и TNF- β) – за счет активации остеокластов (Niizuma et al., 2007).

В литературных источниках показано снижение уровня магния в плазме крови онкологических больных (De Las Peñas et al., 2014), однако сами авторы причиной такого явления считают эффект от лекарственных препаратов. Несмотря на то, что магний является физиологическим антагонистом кальция (Скальный, Рудаков, 2004), наше исследование демонстрирует одновременное повышение уровней и того, и другого макроэлемента, что с большой долей вероятности свидетельствует о нарушении механизмов регуляции минерального гомеостаза при канцерогенезе.

Анализ уровня микроэлементов в плазме крови онкологических больных показал значимое снижение концентрации Cu (в среднем на 25%), Li (в 2,5–5 раз), рост содержания Sr (до 90%) (табл. 2). Ранее проведенные исследования также демонстрировали взаимосвязь содержания меди с возникновением новообразований (Скальная и др., 2009).

Таблица 2. Содержание микроэлементов в плазме крови больных со злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей, мкг/мл

Исследованные группы	Fe	Cu	Zn	Li	Ba	Sr	
Практически здоровые люди (контроль)	1,24±0,04	1,36±0,08	0,88±0,09	0,005±0,0011	0,007±0,003	0,043±0,008	
Онкологические больные	I стадия	1,95±0,19* <i>p</i> =0,028	1,02±0,07* <i>p</i> =0,031	0,74±0,14 <i>p</i> =0,534	0,002±0,0006* <i>p</i> =0,001	0,006±0,001 <i>p</i> =0,998	0,074±0,014* <i>p</i> =0,041
	II стадия	1,69±0,06* <i>p</i> =0,007	1,06±0,08* <i>p</i> =0,036	0,49±0,05* <i>p</i> =0,016	0,002±0,0006* <i>p</i> =0,026	0,012±0,003 <i>p</i> =0,081	0,082±0,017* <i>p</i> =0,001
	III стадия	1,28±0,18 <i>p</i> =0,513	1,10±0,10* <i>p</i> =0,049	0,51±0,11* <i>p</i> =0,034	0,002±0,0007* <i>p</i> =0,018	0,005±0,002 <i>p</i> =0,827	0,061±0,03 <i>p</i> =0,156
	IV стадия	1,31±0,12 <i>p</i> =0,909	1,25±0,09 <i>p</i> =0,139	0,47±0,09* <i>p</i> =0,023	0,001±0,0007* <i>p</i> =0,004	0,009±0,002 <i>p</i> =0,494	0,079±0,01* <i>p</i> =0,029

Примечание: см. табл. 1.

Содержание Zn в плазме крови у онкологических больных достоверно снижалось лишь начиная со II стадии заболевания (см. табл. 2). Zn^{2+} может выступать кофактором онкобелков и продуктов опухоли-супрессорных генов, протеиназ, участвующих в метастазировании опухолей (Кудрин, Скальный, 2001), что, вероятно, и приводит к активному потреблению этого микроэлемента опухолью и снижению его уровня в крови при раке.

Особый интерес представляют выявленные изменения концентрации Li. Литий оказывает множественные эффекты на жизнедеятельность клеток организма, опосредуя свое влияние путем регулирования систем вторичных посредников и через различные сигнальные пути (Karlović, Buljan, 2008). Литий влияет на ряд элементов систем мессенджеров: G-белки, протеинкиназы, аденилатциклазы, инозитолтрифосфат, 3β -киназу гликогенсинтазы (см. рис. 1).

Литий оказывает пролонгированное действие на субъединицы G-белков, меняя их конформацию, что приводит к инактивации G-белка и долгосрочно ингибирует действие нейротрансмиттера, который связывается с рецептором. При этом снижается активность фосфолипазы C, которая катализирует гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата мембран до диацилглицерола и инозитол-1,4,5-трифосфата. Поскольку диацилглицерол увеличивает сродство протеинкиназы C к ионам кальция, активируя ее, то данная цепь событий приводит к ингибированию протеинкиназы C. Кроме того, литий ингибирует инозитолмонофосфатазу – фермент катаболизма инозитолфосфата, препятствуя тем самым регенерации фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (Williams, Harwood, 2000).

Следует отметить, что литий оказывает ингибирующее действие на аденилатциклазу, снижая уровень цАМФ. Однако наиболее важным для процессов клеточной пролиферации представляется ингибирование литием фермента киназы гликогенсинтазы, α - и β -серин/треонин протеинкиназы, которые помимо роли в метаболизме гликогена регулируют ряд сигнальных путей, включая инсулиновый и Wnt/ β -катенин пути (Woodgett, 2001). В отсутствие связи с рецептором белка Wnt деструктивный комплекс, в состав которого входит и 3β -киназа гликогенсинтазы, фосфорилируют β -катенин, что формирует сигнал для его убиквитинирования и разрушения в протеасомах (Попов, 2010). При инактивации 3β -киназы гликогенсинтазы не происходит деградации β -катенина, он проникает в ядро и активирует гены циклин D1, WISP-1 и c-Мус, которые являются протоонкогенами (He et al., 1998; Xu et al., 2000) (см. рис. 2).

Нарушение сигнального пути Wnt является характерной чертой многих злокачественных заболеваний у человека: рака прямой кишки, легких, кожи, молочной железы и меланомы (Mazieres et al., 2005). Но 3β -киназа гликогенсинтазы может контролировать активность белков, не входящих в состав пути Wnt, например, опухолевого супрес-

сора p53. Такая активация 3β -киназой гликогенсинтазы белка p53 имеет место в основном при повреждениях ДНК. Белок p53 контролирует активность генов, продукты которых способны вызвать остановку клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза клеток, которые являются потенциально онкогенными. Однако следует учитывать, что имеющиеся сведения о том, что в зависимости от концентрации литий может оказывать прямо противоположное действие на апоптоз и пролиферацию клеток (Suganthi et al., 2012).

Малигнизированные клетки более чувствительны к TRAIL-индуцированному апоптозу (Wu, Lippman, 2011) (см. рис. 3). TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) – цитокин семейства факторов некроза опухоли, который связывается с рецепторами клеточной смерти DR4 и DR5. При связывании лигандов они активируют каспазу-8, образуя индуцирующий смерть сигнальный комплекс, содержащий рецепторы, адаптер FADD (Fas-associated protein with death domain) и профермент каспазы-8. Активированная каспаза-8 высвобождается в цитоплазму и там инициирует протеазный каскад, активирующий эффекторные каспазы, в частности каспазу-3. Каспаза-3 инактивирует белок – ингибитор нуклеазы CAD (caspase-activated deoxyribonuclease), вызывая фрагментацию ДНК. Каспаза-8 расщепляет цитозольный белок Bid, после чего он, превращаясь в активный белок tBid, активирует путем частичного расщепления другой проапоптозный белок – Вах. Тот, взаимодействуя с митохондриальным белком порином, образует во внешней мембране канал, по которому выходит цитохром c. Цитохром c формирует комплекс с цитозольными белками Araf-1, Smac/DIABLO и прокаспазой-9, приводя к образованию активной каспазы-9. Она, в свою очередь, активирует прокаспазу-3 и -7.

В исследованиях Yan Lan с соавторами (2013) была показана повышенная экспрессия рецепторов клеточной смерти, сопровождающаяся активацией каскада каспаз под действием солей лития.

Обнаруженное в нашем исследовании снижение концентрации лития в плазме крови в несколько раз уже на начальных стадиях злокачественных новообразований может являться одним из пусковых патогенетических механизмов канцерогенеза. При недостатке данного микроэлемента возможна такая ситуация, при которой под действием ДНК-повреждающих агентов (активных форм кислорода или ионизирующей радиации) не будет развиваться апоптоз клетки с нарушенной ДНК по причине нарушения активности TRAIL-индуцированного апоптоза. Принимая во внимание тот факт, что литий может модулировать активность ДНК-полимеразы, становится ясным, что недостаток данного микроэлемента особенно в условиях активации свободнорадикального окисления, может стать пусковым механизмом для малигнизации клеток (см. рис. 4).

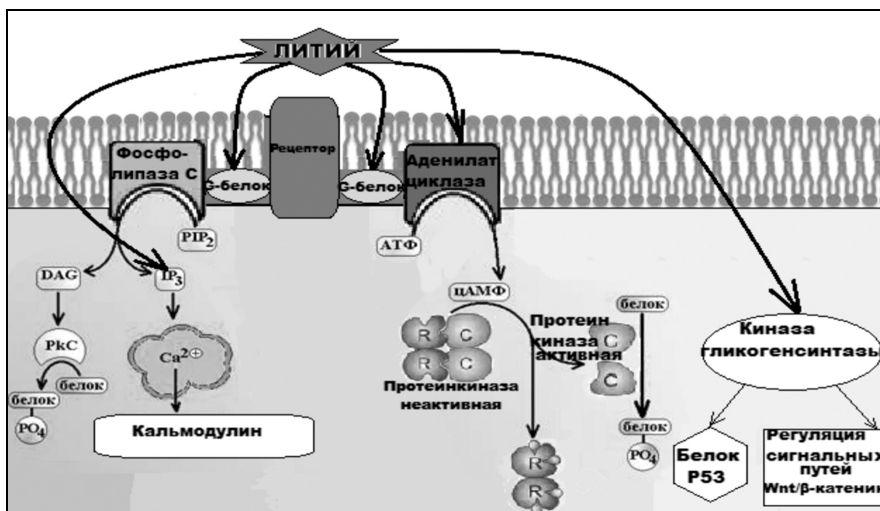


Рис. 1. Механизм действия лития (модифицировано по Gould et al., 2002)

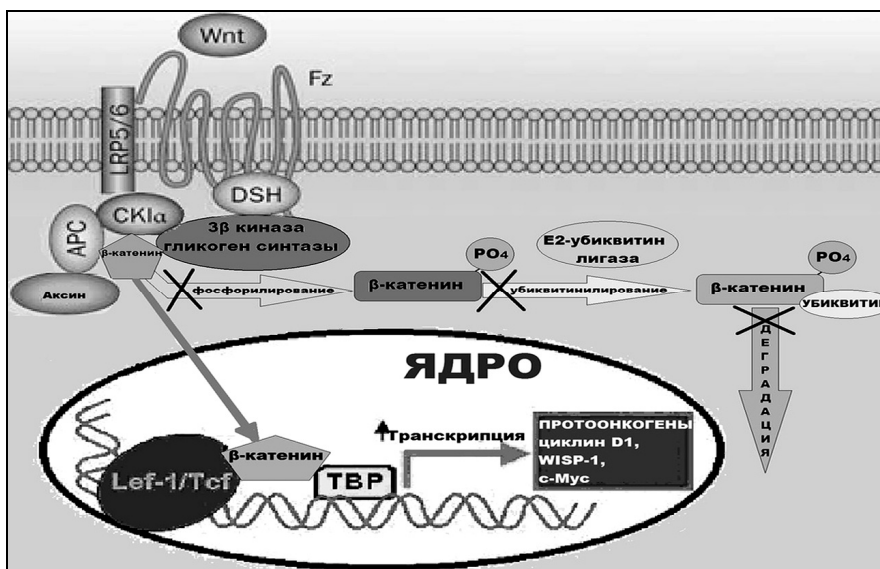


Рис. 2. Wnt/β-катенин сигнальный путь (модифицировано по He et al., 1998; Xu et al., 2000; Попов, 2010)

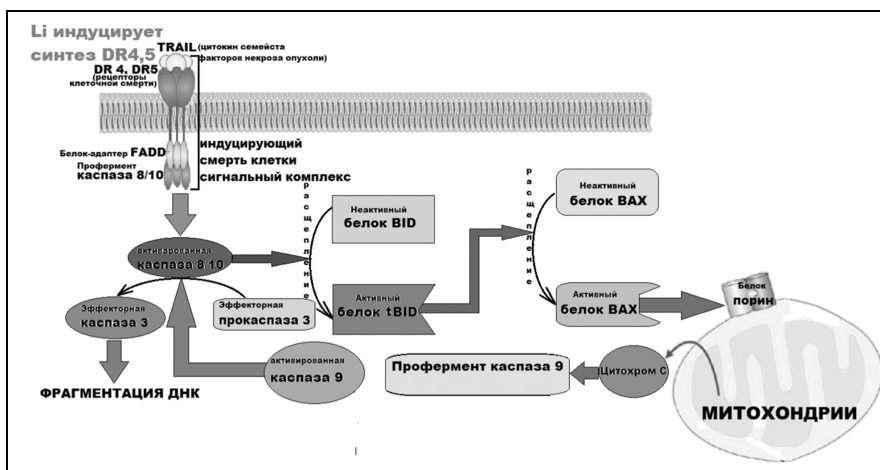


Рис. 3. Схема влияния лития на TRAIL-индуцированный апоптоз малигнизированных клеток (модифицировано по Hirata et al., 1998; Salvesen, Dixit, 1999; Kamata, Hirata, 1999)

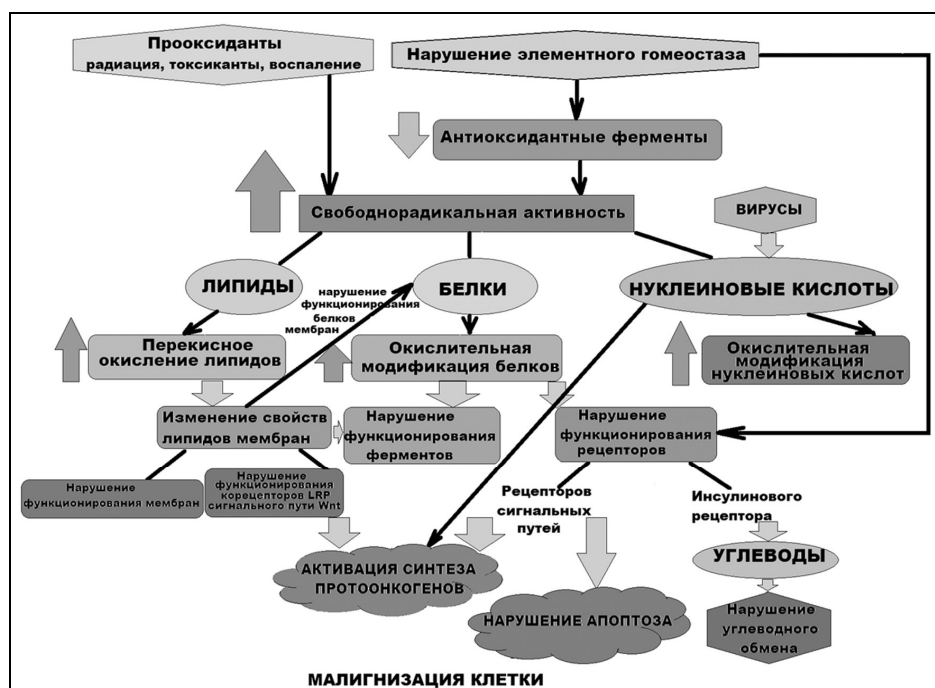


Рис. 4. Схема предполагаемого участия микроэлементов в процессах канцерогенеза

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая имеющиеся литературные данные о роли лития в работе сигнальных путей, регулирующих пролиферацию и апоптоз клеток и обнаруженное в нашем исследовании уже на начальных стадиях онкологических заболеваний снижение концентрации этого микроэлемента в плазме крови, вероятным представляется участие лития в процессах канцерогенеза.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена за счет средств регионального гранта правительства Нижегородской области в сфере науки, технологий и техники за 2014 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Кудрин А.В., Скальный А.В. Микроэлементы в онкологии. Часть 1. Микроэлементы в опухолях. Микроэлементы в медицине. 2001. 2(1):6–10.
(Kudrin A.V., Skalny A.V. [Trace elements in oncology. Part 1. Trace elements in tumors]. Trace Elements in Medicine (Moscow). 2001, 2(1):6–10. (in Russ.))

Попов Б.В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток. СПб: Спецлит. 2010. 319 с.
(Popov B.V. [Introduction in cell biology of stem cells]. Saint Petersburg: SpetsLit. 2010. (in Russ.))

Скальная М.Г., Демидов В.А., Лакарова Е.В. Элементный статус и заболеваемость населения. Микроэлементы в медицине. 2009. Т. 10. № (3–4). С. 58–62.
(Skalnaya M.G., Demidov V.A., Lakarova E.V. [Mineral status and morbidity of people]. Trace Elements in Medicine (Moscow). 2009. 10(3–4):58–62. (in Russ.))

Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. 272 с.

(Skalny A.V., Rudakov I.A. [Bioelements in medicine]. Moscow: Izdatel'skiy dom «ONIKS 21 vek: Mir. 2004 (in Russ.))

Aapro M.S. Editorial: anemia management with erythropoiesis-stimulating agents: a risk benefit update. Oncologist. 2008. 13(3):1-3.

Clines G.A. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. Current Opinion in Endocrinology. Diabetes&Obesity. 2011. 18:339–346.

Davidson M.B., Thakkar S., Hix J.K., Bhandarkar N.D., Wong A., Schreiber M.J. Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome. Am J Med. 2004. 116(8):546–554.

De Las Peñas R., Escobar Y., Henao F., Blasco A., Rodríguez C.A. SEOM guidelines on hydroelectrolytic disorders. Clin Transl Oncol. 2014. Oct 11.

Ellison D.H., Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2007. 336(20): 2064–2072.

Gehring L., Leonhardt P., Bigl H., Loser T. Serum trace elements in lung cancer. Metal ions in Biology and Medicine, 1998. 5:583–587.

Gould T.D., Chen G., Manji H.K. Mood stabilizer psychopharmacology. Clin Neurosci Res. 2002. 2:193–212.

Gresner P., Gromadzinska J., Jablonska E., Kaczmarski J., Wasowicz W. Expression of selenoprotein-coding genes SEPP1, SEP15 and hGPX1 in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2009. 65(1):34–40.

- He T.C., Sparks A.B., Rago C., Hermeking H., Zawel L., da Costa L.T., Morin P.J., Vogelstein B., Kinzler K.W. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science*. 1998. 281(5382):1509–1512.
- Hiraki A., Ueoka H., Takata I., Gemba K., Bessho A., Segawa Y., Kiura K., Eguchi K., Yoneda T., Tanimoto M., Harada M. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer*. 2004. 43: 301–307.
- Hirata H., Takahashi A., Kobayashi S., Yonehara S., Sawai H., Okazaki T., Yamamoto K., Sasada M. Caspases are activated in a branched protease cascade and control distinct downstream processes in Fas-induced apoptosis. *J Exp Med*. 1998. 187(4):587–600.
- Hoorn E.J., Halperin M.L., Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology based options. *QJM*. 2003. 98(7):329–340.
- Kamata H., Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. *Cell. Signal*. 1999. 11(1):1–14.
- Karlović D., Buljan D. Apoptosis – the potential pathophysiological mechanism in mood disorders modifiable by lithium salts. *Biochemia Medica*. 2008. 18(3):291–310.
- Khuri F.R. Lung cancer chemoprevention. *Semin. Surg. Oncol*. 2000. 18(2):100–105.
- Lan Y., Liu X., Zhang R., Wang K., Wang Y., Hua Z.-C. Lithium enhances TRAIL-induced apoptosis in human lung carcinoma A549 cells. *Biometals*. 2013. 26(2):241–254.
- Mazieres J., He B., You L., Xu Z., Jablons D.M. Wnt signaling in lung cancer. *Cancer Lett*. 2005. 22(1):1–10.
- Meng Q.H., Wagar E.A. Laboratory approaches for the diagnosis and assessment of hypercalcemia. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014. 20:1–13.
- Niizuma H., Fujii K., Sato A., Fujiwara I., Takeyama J., Imaizumi M. PTHrP-independent hypercalcemia with increased proinflammatory cytokines and bone resorption in two children with CD19-negative precursor B acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007. 49(7):990–993.
- Pioszak A.A., Parker N.R., Gardella T.J., Xu H.E. Structural basis for parathyroid hormone-related protein binding to the parathyroid hormone receptor and design of conformation-selective peptides. *J Biol Chem*. 2009. 284:28382–28391.
- Razzaque M.S. Phosphate toxicity: new insights into an old problem. *Clin. Sci. (Lond)*. 2011. 120(3):91–97.
- Renkema K.Y., Alexander R.T., Bindels R.J., Hoenderop J.G. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *Ann Med*. 2008. 40:82–91.
- Salvesen G.S., Dixit V.M. Caspase activation: the induced-proximity model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. 96 (20):10964–10967.
- Suganthi M., Sangeetha G., Gayathri G., Ravi Sankar B. Biphasic dose-dependent effect of lithium chloride on survival of human hormone-dependent breast cancer cells (MCF-7). *Biological Trace Element Research*, 2012. 150(1-3):477–486.
- Watcharasit P., Bijur G.N., Zmijewski J.W., Song L., Zmijewska A., Chen X., Johnson G.V., Jope R.S. Direct, activating interaction between glycogen synthase kinase-3beta and p53 after DNA damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. 99(12):7951–7955.
- Williams R.S.B., Harwood A.J. Lithium therapy and signal transduction. *TIPS*. 2000. 21:61–64.
- Woodgett J.R. Judging a protein by more than its name: GSK-3. *Sci.STKE*. 2001. 2001(100):RE12.
- Wu X., Lippman S.M. An intermittent approach for cancer chemoprevention. *Nature Reviews Cancer*. 2011. 11(12):879–885.
- Xu L., Corcoran R.B., Welsh J.W., Pennica D., Levine A.J. WISP-1 is a Wnt-1- and beta-catenin-responsive oncogene. *Genes Dev*. 2000. 14(5):585–595.

ELEMENTAL HOMEOSTASIS OF BLOOD PLASMA IN MALIGNANT TUMORS OF EPITHELIAL TISSUES

*E.I. Erlykina*¹, *L.M. Obukhova*¹, *A.V. Alyasova*¹, *T.N. Gorshkova*¹,
*V.G. Pimenov*², *I.I. Evdokimov*²

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky sq. 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

² G.G. Devyatikh Institute of Chemistry of High-Purity Substances of the Russian Academy of Sciences, Tropinina str. 49, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

ABSTRACT. The goal of the work was to analyze the relationship between mineral homeostasis in blood plasma and the processes of carcinogenesis. Blood plasma was studied in 73 patients not previously exposed to antineoplastic treatment. Blood plasma of 31 actually healthy people was used as the control. The concentration of macro elements was determined on the analyzer "KoneLab 20/20i" (Finland). Determination of trace elements was carried out by atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma using the spectrometer iSAR6300Duo (Thermo Scientific, the USA).

When studying the content of macro elements in the blood plasma of cancer patients, even at the early stages of carcinogenesis there were revealed a statistically significant reduction in the level of Na in the blood plasma, an increase in the content of Ca, P, Mg. K and Cl concentrations tend to increase in the blood plasma of cancer patients, but these differences were not statistically significant. Analysis of trace elements in the blood plasma showed a decrease in the concentration of Cu, Li (by 2.5-5 times), and the growth of Sr content. The content of Zn in the blood plasma of cancer patients was reliably reduced starting with stage II of the disease. Lithium has multiple effects on the life of cells affecting elements of the messenger systems. Inhibition of glycogen synthase kinase, regulating some signaling pathways, by lithium is considered to be the most important process for cell proliferation. On the other hand, the malignant cells are more sensitive to TRAIL-induced apoptosis which is activated under the effect of lithium salts. Since lithium is able to modulate the activity of DNA polymerase, its lacking under the conditions of activated free radical oxidation may be the trigger mechanism for cell malignancy. Accounting for available literature data on the role of lithium in the signaling pathways that regulate cell proliferation and apoptosis as well as the identified decrease in the concentration of this trace element in the blood plasma even at the early stages of cancer, the participation of lithium in the processes of carcinogenesis seems to be quite probable.

KEYWORDS: macronutrients, micronutrients, malignant neoplasm of epithelial tissues, lithium.