

А.А. Юсупбеков<sup>1</sup>, А.Т. Худайкулов<sup>1</sup>, Е.А. Данилова<sup>2</sup>

## Анализ содержания микроэлементов в волосах у больных раком молочной железы

<sup>1</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии МЗ РУз,  
<sup>2</sup>Институт ядерной физики АН РУз, г. Ташкент

В последние 15 лет активно развиваются методики оценки содержания микроэлементов в организме человека по анализу волос. Содержание МЭ в волосах отражает их уровень в организме человека и является интегральным показателем, характеризующим его элементный статус.

**Цель:** анализ содержания микроэлементов в волосах у больных раком молочной железы (РМЖ). **Объект и методы исследования:** Для определения содержания микроэлементов исследованы волосы 30 женщин со 2-ой стадией рака молочной железы, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии МЗ РУз в 2016 г. Исследование образцов волос на содержание МЭ (кальций, калий, натрий, хлор, железо, цинк, медь, марганец, кобальт, хром, селен, йод, бром) проводилось в лаборатории активационного анализа института ядерной физики АН Республики Узбекистан (ИЯФ АН РУз) методом инструментального нейтронно-активационным анализом (ИНАА). Полученные данные о содержании МЭ в волосах пациентов сравнивали с референтными показателями для населения Узбекистана, принятыми в ИЯФ АН РУз (Ташкент).

**Результаты:** у больных РМЖ выявлено пониженное содержание железа, цинка, меди, кобальта и повышенное — хлора по сравнению с референтными значениями.

**Выводы:** Проведенные исследования показали возможность использования полученных результатов для первичной профилактики и выявления групп риска среди женщин, а также целесообразность проведения коррекции специализированного лечения медикаментозными комплексами с добавлением микроэлементов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, микроэлементы, волосы, нейтронно-активационный анализ

### Введение

Последние 15 лет активно развиваются методики оценки содержания МЭ в организме

человека по анализу волос. Содержание МЭ в волосах отражает их уровень в организме человека и является интегральным показателем, характеризующим его элементный статус [7].

Волосы являются наиболее информативным биологическим субстратом по сравнению с другими (кровь, моча, слюна, слезная жидкость и др.) и отличаются простотой забора материала, неинвазивностью, возможностью длительного хранения, более высокой информативностью микроэлементов. Микроэлементный анализ волос человека дает возможность оценки экологического состояния окружающей среды (жилище, вода, пища и т. д.), что позволяет своевременно провести санитарно-эпидемиологические и профилактические мероприятия. В результате изучения микроэлементного статуса появляется возможность раннего прогнозирования онкологического риска в популяции населения, особенно в зонах с неблагоприятной экологической ситуацией и наличием больших промышленных предприятий с вредными условиями производства [3, 12, 14]. Волосы по сравнению с другими биологическими субстратами депонируют и аккумуляруют процессы, длительно протекающие в человеческом организме под воздействием комплекса эколого-физиологических факторов, поэтому анализ их элементного состава может служить средством диагностики и тестом для определения предрасположенности к некоторым заболеваниям, а также позволяет выяснить возможные причины неэффективного лечения. [2, 8]. Однако до сих пор в литературе встречаются лишь единичные фрагментарные сообщения о мультиэлементном анализе и содержании микроэлементов в волосах при такой распространенной онкологической патологии, как рак молочной железы [13, 15, 19].

**Цель исследования** – анализ содержания микроэлементов в волосах у больных раком молочной железы.

### Материалы и методы

Для определения содержания микроэлементов исследованы волосы 30 женщин со 2-ой стадией рака молочной железы, находившихся на стационарном лечении в Респу-

бликанским специализированным научно-практическим медицинским центре онкологии и радиологии МЗ РУз в 2016 г.

В исследование не включены пациентки с первично-множественными злокачественными опухолями, предоперационной химиолучевой и/или гормонотерапией, органным метастазированием, тяжелой соматической патологией с органной дисфункцией, воспалительными заболеваниями и старше 70 лет. Средний возраст пациенток составил  $50 \pm 2,9$  лет. Наличие данной патологии было подтверждено проведением общеклинических, ультразвуковых, маммографических, цитологических и гистологических исследований. Исследование образцов волос на содержание микроэлементов: кальция, калия, натрия, хлора, железа, цинка, меди, марганца, кобальта, хрома, селена, йода и брома проводилось в лаборатории активационного анализа института ядерной физики АН Республики Узбекистан (ИЯФ АН РУз) инструментальным нейтронно-активационным анализом (ИНАА). Методика подготовки и проведения ИНАА подробно описана в работах [5, 6]. Приводимые данные разных авторов о нормальном диапазоне содержания большинства микроэлементов в волосах переменны, так как разные регионы находятся на различных уровнях антропогенной нагрузки, поэтому элементный состав волос людей в каждом регионе имеет свои особенности. Концентрация микроэлементов в составе волос может изменяться в зависимости от расы, состояния здоровья, диеты и цвета волос [2]. 95% доверительный интервал (ДИ) [6] полученных данных о содержании МЭ в волосах пациенток сравнили с референтными показателями для населения Узбекистана, полученными в ИЯФ АН РУз (Ташкент). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы MS Excel 2010 и STATISTICA 6.

### Результаты и обсуждение

Полученные данные о содержании МЭ в волосах больных РМЖ по сравнению с диапазоном содержания для населения РУз представлены в табл. 1. Анализ элементного состава волос наглядно демонстрирует наличие дисбаланса у пациентов с РМЖ 2-ой стадии. Имеет место снижение содержания для железа, цинка, меди, кобальта и повышение содержания хлора.

ДИ концентрации кальция, калия и натрия в волосах пациентов РМЖ были в пределах референтных значений. Кальций оказывает прямое воздействие на энергетический баланс организма. Изменения в показателях транспорта клеточного АТФ зависит от концентрации кальция, что может наблюдаться в клетках злокачественной опухоли [11]. По результатам анализов нижняя граница ДИ содержания хлора в волосах у больных РМЖ находилась на 51,4% выше верхнего предела референтного значения (3028 мкг/г). Рассматривая физиологическую роль натрия, калия и хлора следует отметить, что эти элементы являются составными элементами всех клеток и тканей. В организме они находятся в определенном соотношении, что обеспечивает постоянство внутренней среды. Хлориды натрия и калия являются сильными электролитами и участвуют в генерации и проведении электрических и нервных импульсов. Избыточное содержание ионов калия и натрия вызывает изменение гомеостаза и нарушение метаболических процессов в организме.

При определении содержания меди в волосах у больных с РМЖ оказалось, что верхняя граница ДИ концентрации этого биоэлемента на 54% меньше по сравнению с нижним пределом референтных значений (9,2 мкг/г). Медь присутствует во многих ферментах (тирозидаза, церулоплазмин, аминоксидаза, цитохромоксидаза), участвующих в окислении. Введение солей меди также защищает печень, от повреждающего воздействия ряда канцерогенов. Вместе с тем медь обладает селен-антагонистическими свойствами: симптомы дефицита селена были получены у животных, получавших большие дозы меди. При дефиците меди под воздействием диметилгидразина у крыс наблюдается высокая частота опухолей почек по сравнению с животными, которые полу-

Таблица 1. Содержание микроэлементов в волосах больных раком молочной железы, мкг/г

Элемент	Больные РМЖ (n=30)			Референтные значения	
	M±m	95% доверительный интервал		Нижняя граница	Верхняя граница
		Нижняя граница	Верхняя граница		
Кальций	1100±280	551,2	1648,8	1500	2500
Калий	1700±220	1268,8	2131,2	1000	1500
Натрий	1700±440	837,6	2562,4	500	900
Хлор	4400±700	3028	5772	1000	2000
Железо	19±1.3	16,4	21,5	25	40
Цинк	110±13	84,5	135,5	150	250
Медь	7.5 ±0.89	5,7	9,2	20	35
Марганец	0.51 ±0.036	0,43	0,58	0.40	1.0
Кобальт	0.040±0.0075	0,025	0,054	0.070	0.12
Хром	0.32±0.16	0,006	0,633	0.40	1.0
Селен	0.38±0.038	0,305	0,454	0.40	1.0
Йод	6.6±2.8	1,1	12,1	1.0	2.0
Бром	2.3±0.31	1,69	2,90	1.5	3.5

чали дополнительные дозы меди [16]. Большие концентрации меди и железа были отмечены в печени и селезенке у пациентов с раком дыхательной путей, мочеполовой системы и молочной железы. В тканях злокачественных опухолей пищевода, бронхов, желудочно-кишечного тракта и молочной железы часто увеличивается содержание меди, по сравнению с тканями доброкачественных опухолей [17].

При оценке содержания микроэлементов было обнаружено, что у пациенток с РМЖ верхняя граница ДИ концентрации железа была на 14% ниже, чем нижний предел нормальных значений (32,2 мкг/г). Железо играет важную роль в процессах выделения энергии, в ферментативных реакциях, в обеспечении иммунных функций. Железодефицитные состояния ведут к нарушению функций важнейших систем организма: кровяной, нервной, иммунной и систем адаптации. Верхняя граница ДИ содержания цинка в волосах больных РМЖ оказалась на 9,7% ниже, нижнего предела референтных значений (135,5 мкг/г). Цинк является кофактором около 80 ферментов и необходим для роста, развития, размножения, заживления ран и других важных физиологических функций. В тех странах, где пища богата цинком смертность от рака выше, чем в странах, где в национальной диете содержание цинка меньше. Ионы цинка существуют, главным образом, в виде комплексов с белками и нуклеиновыми кислотами и участвуют во всех аспектах промежуточного метаболизма, передаче и регуляции экспрессии генетической информации, хранении, синтезе и действии пептидных гормонов, и структурном поддержании хроматина и биомембран [20]. Ключевая роль цинка в синтезе белка и нуклеиновых кислот. Он участвует в механизмах, связанных с процессами регуляции экспрессии генов. Дефицит цинка в первую очередь связан с нарушениями функций иммунной системы.

Верхняя граница ДИ концентрации кобальта в волосах больных РМЖ была на 28,6% ниже по сравнению с нижним пределом референтных значений (0,05 мкг/г). Снижение содержания этого микроэлемента в волосах у больных РМЖ на наш взгляд можно объяснить интенсивным использованием его опухолевыми клетками, так как, по данным А.П. Авцина (1991) кобальт оказывает стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию на фоне тканевой гипоксии, характерной для опухоли. У больных раком молочной железы ДИ содержание хрома в волосах было в пределах референтных показателей. По мнению ряда авторов [17, 21], дисбаланс химических элементов лежит в основе инициации и промоции опухолевой патологии не только через модуляцию метаболизма и репарацию ядерной и митохондриальной ДНК, но и различных ферментативных и

белковых молекул, включая лизосомный аппарат иммунных клеток и активность антиоксидантной системы (АОС). С другой стороны, хром в любых концентрациях вызывает гибель клеток путем активации процессов апоптоза [1].

При определении содержания селена в волосах у больных РМЖ было установлено, что верхняя граница ДИ концентрации этого МЭ на уровне, нижнего предела референтного показателя (0,45 мкг/г). Учитывая антиканцерогенный эффект селена [7] можно предположить, что низкий уровень этого микроэлемента является фактором риска, так как данный МЭ необходим для поддержания более стабильного состояния клеточных мембран, подавления метаболической активации проканцерогенов в клетке, стимуляции репаративного синтеза ДНК, поврежденной канцерогеном, а также для поддержания высокого антиоксидантного потенциала [8]. Мультиэлементный анализ волос больных РМЖ показал, что ДИ содержание йода находилось в пределах референтных значений. Йод — необходимый элемент для синтеза гормонов щитовидной железы. Действие йода на синтез этих гормонов зависит от его дозы. В основе влияния нарастающих доз на гормоногенез лежит принцип двухфазности (избыток йода — повышение органификации йода, а при достижении определенной критической концентрации — блок органификации). Высокие дозы йода ингибируют поглощение йодида, его органификацию, синтез и секрецию тиреоидных гормонов, поглощение глюкозы и аминокислот [10]. Исследования, проводимые K.L. Streicher et al. показали, что уровень селена и активность селен-тиреоредоксинредуктазы регулируют ангиогенез; действия на эндотелиальный фактор роста опухоли молочной железы. В целом нормальный баланс йода тесно связан с балансом селена и с заболеваниями молочной железы [18].

ДИ концентрации марганца и брома в волосах больных РМЖ находились в диапазоне нормальных значений. Таким образом, представленные результаты показывают, что одним из важных механизмов патогенеза рака молочной железы является наличие дисбаланса микроэлементов в организме больных. Можно предположить, что на содержание микроэлементов в волосах у больных раком молочной железы оказывает влияние развивающийся злокачественный опухолевый процесс. Из-за интенсивного использования МЭ в метаболизме опухолевых клеток происходит перераспределение пула микроэлементов, отражающееся на их уровне в циркуляции.

## Выводы

1. Анализ содержания элементов в волосах больных РМЖ со 2-ой стадией позволил вы-

явить пониженные содержания железа, цинка, меди, кобальта и повышенные содержания хлора по сравнению с диапазоном нормальных содержаний.

2. Проведенные исследования показали возможность использования полученных результатов для обсуждения подходов к первичной профилактике и выявлению групп риска среди женщин, а также целесообразность проведения коррекции специализированного лечения медикаментозными комплексами с добавлением микроэлементов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. — М: Медицина, 1991. — 496 с.
2. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. — М: КМК, 2001. — 83 с.
3. Громова О.А. Значение нутрициологии в профилактике и лечении мастопатии // Эстетическая медицина. — 2006. — № 2. — С. 216-225.
4. Данилова Е.А., Кист А.А., Осинская Н.С. и соавт. Применение нейтронно-активационного анализа для оценки элементного статуса организма человека // Медицинская физика. — 2008. — Т. 36. — С. 73-77.
5. Жук Л.И., Кист А.А. Картирование элементного состава волос // В кн.: "Активационный анализ. — Методология и применение". Ташкент: Фан, 1990. — С. 190-201.
6. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. — СПб ООО Издательство ФОЛИАНТ, 2003. — 432 с.
7. Кудрин А.В. Микроэлементы в онкологии. Ч. 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет / А.В. Кудрин, А.В. Скальный // Микроэлементы в медицине. — 2001. — № 2. — С. 31-39.
8. Скальный А.В., Быков А.Т. Эколого-физиологические аспекты применения макро- и микроэлементов в восстановительной медицине. — Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2003.
9. Скальный А.В., Рудаков И.А. Микроэлементы в медицине. — М: 2004. — 272 с.
10. Трошина Е.А. К вопросу о недостатке и избытке йода в организме человека // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. — 2010. — № 4. — С. 9-16.
11. Barbagallo M., Dominguez J.L., Galioto A. et al. The role of magnesium in the action of insulin, diabetes, and cardiovascular-metabolic syndrome X // Molecular Aspects of Medicine. — 2003. — Vol. 1-3. — P. 39-52.
12. Borella P., Bargellini A., Caselgrandi E., Piccinini L. Observations on the use of plasma, hair and tissue to evaluate trace element status in cancer // J. Trace. Elem. Med. Biol. — 1997. — Vol. 3. — P. 162-165.
13. Kolmogorov Y., Kovaleva V., Gonchar A. Analysis of trace elements in scalp hair of healthy people hyperplasia and breast cancer patients with XRF method // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. — 2000. — Vol. 448. — P. 457-460.
14. Magalova, T., Bella V., Brtkova A. Copper, zinc and superoxide dismutase in precancerous, benign diseases and

gastric, colorectal and breast cancer // Neoplasma. — 1999. — Vol. 2. — P. 100-104.

15. Nam-SeoJook., Sang-Man Kim., Yong-Sik Gung et.al. Hair Iron and Other Minerals, Level and Breast Cancer Patients // Biol. Trace Elem. Res. — 2009. — Vol. 129. — P. 28-35.
16. Schwartz M.K. Role of trace elements in cancer // Cancer research. — 1975. — Vol. 35. — P. 3481-3487.
17. Snow E.T. Metal carcinogenesis: mechanistic implications // Pharmacol. — 1992. — Vol. 1. — P. 31-65.
18. Streicher KL, Sylte MJ, Johnson SE, Sordillo LM Thioredoxinreductase regulates angiogenesis by increasing endothelial cell-derived vascular endothelial growth factor // Nutr. Cancer. — 2004. — Vol. 50(2). — P. 221-231.
19. Suzana S., Cham B.G., Ahmad Rohi G. et.al. Relationship between selenium and breast cancer: a case-control study in the Klang Valley // Singapore Med. J. — 2009. — Vol. 50 (3). — P. 265 -269.
20. Tapiero, H., Tew, K. D. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins // Biomedicine &Pharmacotherapy. — 2003. — Vol. 57. — P. 399-411.
21. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J. et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer // Chem-Biol Interact. — 2006. — Vol. 160. — P. 1-40.

Поступила в редакцию 11.05.2018 г.

*A.A. Yusupbekov<sup>1</sup>, A.T. Khudaykulov<sup>1</sup>, E.A. Danilova<sup>2</sup>*

#### **Analysis of the content of microelements in hair in patients with breast cancer**

<sup>1</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

<sup>2</sup>Institute of Nuclear Physics Uzbekistan Academy of Sciences

The last 15 years has been actively developing methods of evaluation of trace elements in the human body for the hair analysis. The content of trace elements in hair reflects their level in the human body, and is an integral indicator characterizing his element status.

Purpose: study of trace elements in patients with second-stage breast cancer.

Object and Methods: To determine the content of trace elements studied 30 women with hair 2nd stage breast cancer who were treated at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan in 2016. The study of hair samples for content of trace elements (calcium, potassium, sodium, chlorine, iron, zinc, copper, manganese, cobalt, chromium, selenium, iodine, bromine) was conducted in the laboratory analysis of the activation of the Institute of nuclear physics of Uzbekistan Academy of Sciences (Institute of nuclear physics, Academy of Sciences of Uzbekistan), instrumental neutron activation analysis. 95% confidence interval (CI) of the received data on the micronutrient content of the in hair of patients compared with reference values for the population of Uzbekistan, received at the INP as RUz (Tashkent).

Results: showed a reduction of iron, zinc, copper, cobalt and high content of chlorine as compared with the reference values.

Conclusions: Studies have shown the possibility of using the results for the primary prevention and identification of risk groups among women, as well as the usefulness of the correction of specialized treatment medication with microelement complexes.

Key words: breast cancer, trace elements, hair, neutron activation analysis