

© Д.В.Петроченко^{1,2}, И.В.Станоевич¹

Клиническое значение оценки системной концентрации микроэлементов у больных раком желудка в процессе противоопухолевой лекарственной терапии

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, Российская Федерация

²Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова» Министерства здравоохранения Курской области, Курская обл., х. Кислино

© Dmitry V. Petrochenko^{1,2}, Irina V. Stanoevich¹

Clinical significance of assessing systemic trace element concentrations in gastric cancer patients during anticancer drug therapy

¹Kursk State Medical University, Kursk, the Russian Federation

²Kursk Oncological Scientific and Clinical Center named after G.E. Ostroverkhov, Kislino, the Russian Federation

Введение. Нежелательные явления противоопухолевой терапии при раке желудка остаются серьезной клинической проблемой, ограничивающей проведение полного курса лечения. Нарушение микроэлементного баланса может способствовать развитию токсических осложнений и рассматриваться как возможная основа для персонализации терапии.

Цель. Оценить связь между концентрацией меди, цинка, селена и марганца в плазме крови и частотой развития, характером и степенью тяжести токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии у больных местнораспространенным и метастатическим раком желудка.

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов с впервые установленным диагнозом «рак желудка», прошедших четыре курса химиотерапии. Концентрации микроэлементов измерялись методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (Varian 810-MS) непосредственно до проведения первого и пятого курса противоопухолевой лекарственной терапии. Тяжесть нежелательных явлений оценивалась по шкале CTCAE v5.0. Статистический анализ включал корреляцию Спирмена.

Результаты. Абсолютные концентрации микроэлементов (меди, цинка, селена, марганца) в плазме крови больных раком желудка до первого и пятого курса химиотерапии не выходили за пределы референсных значений и слабо коррелировали с частотой, характером и степенью тяжести нежелательных явлений противоопухолевого лекарственного лечения ($p > 0,05$). Однако соотношения плазменных концентраций микроэлементов продемонстрировали значимые корреляции: соотношение медь/цинк до лечения коррелировало со снижением тяжести лейкопении ($r = -0,331$; $p = 0,046$) и диареи ($r = -0,331$; $p = 0,001$); соотношение селен/марганец до лечения ассоциировалось с уменьшением выраженности анемии ($r = -0,211$; $p = 0,036$); соотношения медь/марганец до лечения, цинк/селен до лечения и медь/цинк после четырех курсов химиотерапии показали обратные связи с диареей ($r = -0,206$, $r = -0,199$, $r = -0,241$ соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что предиктивной значимостью обладают не аб-

Introduction. Adverse events of anticancer therapy in gastric cancer remain a major clinical challenge, often limiting the completion of the full treatment course. Disruption of trace element homeostasis may contribute to the development of toxic complications and could be considered a potential basis for therapy personalization.

Aim. To assess the association between plasma concentrations of copper, zinc, selenium, and manganese and the incidence, nature, and severity of toxic complications from anticancer drug therapy in patients with locally advanced and metastatic gastric cancer.

Materials and Methods. The study included 100 patients with newly diagnosed gastric cancer who underwent four courses of chemotherapy. Trace element concentrations were measured using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS, Varian 810-MS) immediately before the first and fifth courses of anticancer drug therapy. Adverse event severity was graded according to CTCAE v5.0. Statistical analysis employed Spearman's correlation.

Results. The absolute plasma concentrations of trace elements (copper, zinc, selenium, and manganese) in gastric cancer patients before the first and fifth courses of chemotherapy remained within established reference ranges and showed weak correlation with the incidence, nature, and severity of adverse events ($p > 0.05$). However, plasma trace element ratios demonstrated significant correlations. The pre-treatment copper/zinc ratio correlated with reduced severity of leukopenia ($r = -0.331$; $p = 0.046$) and diarrhea ($r = -0.331$; $p = 0.001$). The pre-treatment selenium/manganese ratio was associated with decreased severity of anemia ($r = -0.211$; $p = 0.036$). Furthermore, the pre-treatment copper/manganese ratio ($r = -0.206$), pre-treatment zinc/selenium ratio ($r = -0.199$), and the copper/zinc ratio measured after the fourth chemotherapy course ($r = -0.241$) all demonstrated statistically significant inverse correlations with diarrhea severity ($p < 0.05$ for all).

Conclusion. Predictive significance lies not in the absolute plasma concentrations of the studied trace elements before and

солютные концентрации исследованных микроэлементов в плазме крови больных до и в процессе лечения, а их соотношения. Полученные данные указывают на перспективность использования микроэлементных соотношений в многофакторных предиктивных моделях токсичности, где они могут выступать в качестве дополнительных и значимых маркеров наравне с генетическими, клинико-лабораторными и инструментальными предикторами.

Ключевые слова: микроэлементы; медь; цинк; марганец; селен; рак желудка; химиотерапия; токсичность

Для цитирования: Петроченко Д.В., Станоевич И.В. Клиническое значение оценки системной концентрации микроэлементов у больных раком желудка в процессе противоопухолевой лекарственной терапии. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 00–00.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2499>

✉ Контакты: Петроченко Дмитрий Владимирович, petrochenko.dima@yandex.ru

during treatment, but in their ratios. These findings indicate the potential of incorporating trace element ratios into multivariate predictive models of toxicity, where they could serve as additional significant markers alongside genetic, clinical, laboratory, and instrumental predictors.

Keywords: trace elements; copper; zinc; manganese; selenium; gastric cancer; chemotherapy; toxicity

For Citation: Dmitry V. Petrochenko, Irina V. Stanoevich. Clinical significance of assessing systemic trace element concentrations in gastric cancer patients during anticancer drug therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 00–00.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2499>

Введение

Нежелательные явления противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка остаются серьезной клинической проблемой, ухудшая качество жизни, повышая риск оппортунистических инфекций и других осложнений, что требует снижения дозы, увеличения межкурсового интервала или прерывания необходимого лечения. Рак желудка занимает значимое место в структуре онкологической заболеваемости в России, а стандартные режимы химиотерапии (такие как FLOT, FOLFOX, CAPOX) ассоциированы с высокой частотой токсических явлений. В ключевом исследовании FLOT4 частота тяжелой (III–IV степени) лейкопении достигала 27 %, диареи — 10 %, тошноты — 7 %, анемии — 3 %, рвоты — 2 % [1]. Режимы на основе оксалиплатина (CAPOX, FOLFOX) неизбежно приводят к развитию кумулятивной периферической нейропатии у значительной части пациентов (до 60–80 % всех степеней тяжести, с III–IV степенью до 15–20 %), что часто требует модификации доз и ограничивает возможность проведения полного запланированного лечения [2, 3]. В недавнем проспективном российском исследовании, посвященном оценке переносимости периоперационной химиотерапии (включая режим FLOT) при раке желудка в реальной клинической практике, была подтверждена высокая частота токсических явлений. Частота развития нежелательных явлений 3–4-й степени на неоадьювантном этапе составила 41,9 % для схемы FOLFOX и 40,7 % для схемы FLOT, на адьювантном этапе — 17,4 и 43,2 % соответственно. Высокая частота токсичности, особенно среди пожилых пациентов и пациентов с коморбидной патологией, получавших схему FOLFOX, ассоциирована со значительной долей незавершенных курсов комплексного лечения местнораспространенного рака желудка, что подчеркивает необходимость разработки персонализированных подходов к терапии [4].

Поиск предикторов риска тяжелой токсичности является актуальной задачей современной онкологии, открывающей путь к персонализации терапии и профилактике осложнений. Основные научные изыскания включают фармакогенетический и/или метаболомный анализ биологических образцов онкологических больных перед инициацией лекарственного лечения или после введения тестовой дозы препарата, позволяющий судить о скорости биотрансформации ксенобиотика. Однако биологическая активность ферментов метаболизма того или иного лекарственного средства, а также ферментов поддержания редокс-статуса клеток зависит не только от генетических факторов, но и обеспеченности организма эссенциальными микроэлементами, такими как медь, цинк, марганец, селен, которые входят в состав активных центров металлопротеинов и селенопротеинов, во многом определяющих эффективность противодействия окислительному стрессу, индуцированному химиотерапевтическими агентами.

Анализ результатов многочисленных исследований подчеркивает важность изменений системной концентрации микроэлементов как в процессе канцерогенеза и опухолевой прогрессии, так и в усилении токсических эффектов ксенобиотиков, включая химиопрепараты. Медь, цинк, селен и марганец играют ключевую роль в антиоксидантной защите клеток и функционировании системы детоксикации. Дисбаланс марганца ассоциирован с накоплением активных форм кислорода, повреждением митохондрий и усилением токсичности в быстро пролиферирующих тканях, особенно при применении режимов на основе оксалиплатина или фторурацила [5, 6]. Установлено, что марганец потенцирует действие противоопухолевых лекарственных препаратов и инициирует дополнительные, помимо апоптоза, механизмы клеточной гибели, что открывает перспективу снижения токсичности химиотерапии без потери ее эффективности [7, 8].

Дисбаланс данных микроэлементов потенциально может повышать чувствительность тканей (костного мозга, слизистых оболочек) к повреждающему действию химиопрепаратов, опосредованному оксидативным стрессом и нарушением репаративных процессов [9–13]. Стоит отметить, что цинк, марганец и медь входят в состав супероксиддисмутаза трех типов, селен — тиоредоксинредуктаз, глутатионпероксидаз и др.

Растущее количество данных свидетельствует, что именно *баланс* между определенными микроэлементами, выражаемый через их соотношения, а не абсолютные системные концентрации, может служить более чувствительным индикатором функционального статуса антиоксидантной системы, воспаления и, следовательно, уязвимости к токсическим воздействиям [14]. Например, соотношение медь/цинк признано маркером системного воспаления и оксидативного стресса при различных хронических состояниях [15]. Аналогично соотношение марганец/селен отражает синергизм антиоксидантных систем: марганецсодержащая супероксиддисмутаза генерирует перекись водорода, которую селен-зависимые глутатионпероксидазы превращают в воду. Нарушение этого соотношения может указывать на неполную детоксикацию активных форм кислорода и повышенный риск окислительного повреждения тканей [16]. Тем не менее, комплексная оценка предиктивной роли ключевых микроэлементных соотношений (медь/цинк, селен/марганец, медь/марганец, цинк/селен) в отношении спектра токсических явлений лекарственной терапии, особенно в динамике лечения, остается недостаточно изученной.

Настоящая работа представляет собой одно из первых комплексных исследований, одновременно оценивающих вклад как абсолютных уровней, так и соотношения четырех ключевых микроэлементов в развитии мультиорганной токсичности полихимиотерапии больных раком желудка в динамике, что имеет важное значение для разработки превентивных стратегий. Целью исследования явилась оценка связи между концентрацией меди, цинка, марганца и селена в плазме крови и частотой развития, характером и степенью тяжести токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии у больных с местнораспространенным и метастатическим раком желудка.

Материалы и методы

Произведен ретроспективный анализ лечения 100 пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком желудка, прошедших химиотерапевтическое лечение в ОБУЗ «Курский

онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия) за период с октября 2021 по март 2023 г. на базе круглосуточного стационара противоопухолевой лекарственной терапии с использованием стандартных схем согласно клиническим рекомендациям. В зависимости от стадии онкологического процесса, статуса общего состояния пациента по системе ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), результатов гистологического заключения, характера сопутствующей патологии, в качестве противоопухолевой лекарственной терапии при операбельном раке желудка использовалась схема FLOT, при метастатическом раке желудка — FOLFOX или XELOX. Комплексное обследование пациентов проводилось на амбулаторном этапе.

Критериями включения являлись возраст ≥ 18 лет, впервые гистологически верифицированный диагноз рак желудка II–IV стадии, запланированная противоопухолевая лекарственная терапия местнораспространенного и метастатического рака желудка согласно клиническим рекомендациям Минздрава России с включением препаратов платины, таксанов и фторпиримидинов по схеме FLOT, FOLFOX, XELOX в объеме не менее четырех курсов, подписанное информированное согласие пациента.

Критериями исключения служили тяжелая печеночная (класс С по Чайлду — Пью) или почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин), соматические заболевания в стадии декомпенсации, любые формы нарушения сознания, беременность или лактация.

Уровень содержания микроэлементов (селена, цинка, меди, марганца) в плазме крови 100 больных раком желудка определяли с помощью спектрометра индуктивно-связанной плазмы с масс-спектрометрическим детектированием Varian 810-MS, до инициации противоопухолевой лекарственной терапии, а также перед пятым курсом лечения. Критерием включения в анализ уровня микроэлементов (селена, цинка, меди, марганца) явилось наличие доступных образцов плазмы крови, что предполагало завершение пациентом как минимум четырех курсов лекарственной терапии. Суть метода заключается в том, что исследуемый образец с помощью перистальтического насоса подается в распылитель, в котором потоком аргона превращается в аэрозоль. Аэрозоль через центральный канал плазменной горелки попадает в плазму, где под воздействием высокой температуры (7000–8000 K) вещества, содержащиеся в пробе, диссоциируют на атомы и ионизируются. Образовавшиеся положительно заряженные ионы проходят через систему ионной оптики в анализатор, где происходит их фильтрация по отношению массы

к заряду (m/z) и детектирование интенсивности ионного потока. В результате работы спектрометра выводится информация об интенсивности сигнала на определенном значении m/z.

Для оценки общего состояния больного использовалась шкала ECOG, для оценки тяжести нежелательных явлений — общие критерии токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0) в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии (после четвертого курса лечения). Анализ токсичности лечения проводился для всей исходной когорты пациентов, начавших лечение (n = 100). Конечная точка — любой вариант индуцированной химиотерапией токсичности, гематологического и негематологического профиля. Гематологическая токсичность включала анемию (гемоглобин < 130 г/л у мужчин, < 120 г/л у женщин), лейкоцитопению (лейкоциты < 4,0*10⁹/л) и тромбоцитопению (тромбоциты < 180*10⁹/л), которую оценивали путем регистрации показателей крови. Негематологическая токсичность включала гипо-

протеинемию (снижение общего белка плазмы крови менее 60 г/л), гепатотоксичность (повышение показателей печеночных ферментов АСТ, АЛТ > 3,0 верхней границы нормы), тошноту, рвоту, диарею, запор, алопецию, ладонно-подошвенный синдром, стоматит (мукозит полости рта). Кардиоваскулярная токсичность в форме ортостатической гипотензии оценивалась по результатам активной ортостатической пробы. Также в качестве кардиоваскулярной токсичности рассматривались манифестация и/или прогрессирование артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, тромбоза глубоких и/или поверхностных вен нижних конечностей, эпизоды венозных тромбоэмболических осложнений. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

По результатам исследования, благодаря пакету прикладных программ SPSS Statistics (версия 19.0) осуществлялся статистический анализ. Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Для описания количественных данных, которые

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 100)

Признак	Мужской и женский пол
Пол, абс. (%)	100 (100,0 %)
Возраст, лет M ± σ, Me [Q1; Q3]	64,50 ± 8,85
Антропометрические данные, M ± σ	
– рост, м	1,68 ± 0,09
– масса, кг	64,63 ± 14,64
– ИМТ, кг/м ²	22,98 ± 4,92
Плазменная концентрация микроэлементов, до начала лечения, M ± σ; Me [Q1; Q3]	
– медь, мкг/л	1008,54 ± 245,80
– цинк, мкг/л	778,74 ± 166,20
– селен, мкг/л	130,66 [110,78; 152,51]
– марганец, мкг/л	1,07 [0,90; 1,36]
Плазменная концентрация микроэлементов, после четырех курсов лечения, M ± σ; Me [Q1; Q3]	
– медь, мкг/л	970,18 ± 259,11
– цинк, мкг/л	727,20 ± 152,62
– селен, мкг/л	161,78 ± 19,23
– марганец, мкг/л	1,14 [0,90; 1,36]
Функциональный статус больных, абс. (%)	
– ECOG 0	23 (23,0 %)
– ECOG 1	64 (64,0 %)
– ECOG 2	14 (14,0 %)
Стадия заболевания, абс. (%)	
– I	–
– II	18 (18,0 %)
– III	43 (43,0 %)
– IV	39 (39,0 %)
Проведенная схема лечения, абс. (%)	
– FLOT	61 (61,0 %)
– FOLFOX	25 (25,0 %)
– XELOX	14 (14,0 %)

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study cohort (n = 100)

Characteristic	Males and Females
Sex, n (%)	100 (100.0 %)
Age, years M ± σ, Me [Q1; Q3]	64.50 ± 8.85
Anthropometric data, M ± σ	
– Height, m	1.68 ± 0.09
– Weight, kg	64.63 ± 14.64
– BMI, kg/m ²	22.98 ± 4.92
Plasma trace elements (pre-treatment), M ± σ; Me [Q1; Q3]	
– Copper, µg/l	1008.54 ± 245.80
– Zinc, µg/l	778.74 ± 166.20
– Selenium, µg/l	130.66 [110.78; 152.51]
– Manganese, µg/l	1.07 [0.90; 1.36]
Plasma trace elements (post-4 cycles), M ± σ; Me [Q1; Q3]	
– Copper, µg/l	970.18 ± 259.11
– Zinc, µg/l	727.20 ± 152.62
– Selenium, µg/l	161.78 ± 19.23
– Manganese, µg/l	1.14 [0.90; 1.36]
Functional status, n (%)	
– ECOG 0	23 (23.0 %)
– ECOG 1	64 (64.0 %)
– ECOG 2	14 (14.0 %)
Disease Stage, n (%)	
– I	–
– II	18 (18.0 %)
– III	43 (43.0 %)
– IV	39 (39.0 %)
Treatment regimen, n (%)	
– FLOT	61 (61.0 %)
– FOLFOX	25 (25.0 %)
– XELOX	14 (14.0 %)

не подчинялись закону нормального распределения, использовались медиана и 1 ± 3 -й квартили (Me [Q1; Q3]), нормально распределенные данные представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Качественные данные описывали как абсолютные значения и проценты (n, %). Оценка связи между количественными и ранговыми признаками осуществлялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. В качестве критического значения уровня значимости принималось $p < 0,05$.

Результаты

Лабораторных признаков дефицита или избытка меди, цинка, селена и марганца не обнаружено: исследуемые микроэлементы находились в пределах референсных значений как до инициации, так и после четвертого курса полихимиотерапии. При анализе абсолютных значений отклонений от нормативных показателей не выявлено, при этом отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня меди и цинка, повышение уровня селена и марганца к пятому курсу лекарственной терапии. Отмечены статистически значимые изменения соотношения концентрации микроэлементов медь/цинк, селен/марганец, медь/марганец и селен/цинк после четырех курсов противоопухолевой лекарственной терапии.

Оценка токсичности после проведения четырех курсов противоопухолевой лекарственной терапии представлена в табл. 2. Периферическая полинейропатия после четырех курсов полихимиотерапии клинически не регистрировалась ввиду отсроченного развития по мере увеличения количества проведенных курсов лечения (обычно она развивается позже и имеет отсроченный кумулятивный эффект).

В 91 (91,0 %) клиническом наблюдении токсические реакции, возникшие в процессе противоопухолевой лекарственной терапии, не требовали прекращения или перерыва в лечении, редукции первоначальной дозы противоопухолевых средств и купировались назначением стандартной симптоматической терапии. Перерыв в лечении и редукция дозы потребовались у двух пациентов с развитием тромбоэмболических событий, анемии и лейкопении Grade III и у пациентов с ладонно-подошвенным синдромом Grade III. Токсичность Grade IV и V на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии не регистрировалась.

Кардиоваскулярная токсичность начинала проявляться уже на фоне первого курса противоопухолевой лекарственной терапии. Артериальная гипертензия до начала лечения установлена у 68 (68,0 %) пациентов; отмена или снижение

дозы антигипертензивной терапии на фоне лечения потребовалось у 17 (17,0 %) пациентов. Артериальная гипотензия развивалась у 12 (12,0 %) пациентов, в том числе при исходной артериальной гипертензии у пяти (5,0 %) пациентов.

У шести (6,0 %) пациентов зарегистрирована стабильная ишемическая болезнь сердца. Помимо дисрегуляции артериального давления, которая наблюдалась у 38 (38,0 %) больных, у одного пациента после проведения четвертого курса химиотерапии манифестировала ишемическая болезнь сердца в виде острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST переднеперегородочной локализации, еще у одного пациента зарегистрировано прогрессирование уже имевшейся стабильной стенокардии до III функционального класса, потребовавшей интенсификации медикаментозной антиангинальной терапии. Кроме того, диагностировано четыре эпизода острого тромбоза глубоких вен, один из которых осложнен тромбоэмболией сегментарных ветвей левой легочной артерии.

Сила и направление связи между признаками путем определения коэффициента корреляции Спирмена (r) представлена в табл. 3.

Корреляционный анализ Спирмена не выявил значимых связей между абсолютной концентрацией микроэлементов (меди, цинка, селена, марганца) в плазме крови и тяжестью нежелательных явлений противоопухолевой лекарственной терапии ($p > 0,05$). Наблюдаемые коэффициенты корреляции соответствуют слабой силе связи, не имеющей клинической значимости.

Однако исследование связи между отношением плазменных концентраций медь/цинк до лечения и степенью тяжести лейкопении после четвертого курса химиотерапии выявило умеренную обратную значимую связь ($r = 0,331$; $p < 0,05$). Слабая обратная значимая связь ($p < 0,05$) наблюдается между отношением селен/марганец до лечения и степенью тяжести анемии после четвертого курса ($r = -0,211$). Между отношением медь/цинк до лечения и степенью тяжести диареи после четвертого курса химиотерапии имеется умеренная ($r = -0,331$) обратная значимая связь ($p < 0,05$). Слабая обратная значимая связь ($p < 0,05$) наблюдается между отношением медь/марганец, цинк/селен до лечения, медь/цинк после четвертого курса и степенью тяжести диареи после четвертого курса ($r = -0,206$; $r = -0,199$; $r = -0,241$).

Обсуждение

Токсические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии остаются ключевым ограничением эффективности лечения рака желудка. Несмотря на многочисленные попытки

Таблица 2. Оценка токсичности после проведения четырех курсов противоопухолевой лекарственной терапии

Вид токсичности	Степень токсичности, абс. (%)	
	II	III
Тошнота	69 (69,0 %)	6 (6,0 %)
Рвота	34 (34,0 %)	5 (5,0 %)
Диарея	48 (48,0 %)	10 (10,0 %)
Запор	8 (8,0 %)	1 (1,0 %)
Стоматит	13 (13,0 %)	–
Анемия	48 (48,0 %)	2 (2,0 %)
Лейкопения	29 (29,0 %)	2 (2,0 %)
Тромбоцитопения	8 (8,0 %)	–
Цитолитический синдром	9 (9,0 %)	–
Гипопротеинемия*	26 (26,0 %)	
Алопеция**	100 (100,0 %)	–
Ладонно-подошвенный синдром	15 (15,0 %)	2 (2,0 %)
Периферическая полинейропатия*	–	–
Дизрегуляция артериального давления*	38 (38,0 %)	
Инфаркт миокарда*	1 (1,0 %)	
Стенокардия*	1 (1,0 %)	
Острый тромбоз глубоких вен*	3 (3,0 %)	
ТЭЛА*	1 (1,0 %)	

*Степени токсичности по СТCAE не предусмотрены;

**Для алопеции возможна только I и II степень токсичности по СТCAE.

Table 2. Assessment of toxicity after four cycles of anticancer drug therapy

Toxic effect	Toxicity grade, absolute value (%)	
	I–II	III
Nausea	69 (69.0 %)	6 (6.0 %)
Vomiting	34 (34.0 %)	5 (5.0 %)
Diarrhea	48 (48.0 %)	10 (10.0 %)
Constipation	8 (8.0 %)	1 (1.0 %)
Stomatitis	13 (13.0 %)	–
Anemia	48 (48.0 %)	2 (2.0 %)
Leukopenia	29 (29.0 %)	2 (2.0 %)
Thrombocytopenia	8 (8.0 %)	–
Hepatic cytolysis syndrome	9 (9.0 %)	–
Hypoproteinemia*	26 (26.0 %)	
Alopecia**	100 (100.0 %)	–
Hand-foot syndrome	15 (15.0 %)	2 (2.0 %)
Peripheral polyneuropathy*	–	–
Blood pressure dysregulation*	38 (38.0 %)	
Myocardial infarction*	1 (1.0 %)	
Angina*	1 (1.0 %)	
Acute deep vein thrombosis*	3 (3.0 %)	
Pulmonary embolism*	1 (1.0 %)	

*Specific CTCAE grade classification is not provided for this event;

**Only Grades 1 and 2 are applicable for alopecia in CTCAE framework.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между соотношением микроэлементов и степенью тяжести анемии, лейкопении и диареи в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии, n = 100

	Степень тяжести анемии после четырех курсов ПХТ	Степень тяжести лейкопении после четырех курсов ПХТ	Диарея после четырех курсов ПХТ
Медь/цинк до лечения	.011 .914	–.331 .046	–.331 .001
Селен/марганец до лечения	–.211 .036	–.024 .813	–.068 .505
Медь/марганец до лечения	–.037 .714	–.076 .457	–.206 .041
Цинк/селен до лечения	.026 .800	.052 .611	.199 .049
Медь/цинк после четвертого курса	–.050 .626	.024 .811	–.241 .016

Примечание. Шрифтом выделены статистически значимые значения.

Table 3. Correlation coefficients between trace element ratios and severity of anemia, leukopenia, and diarrhea during anticancer drug therapy, n = 100

	Anemia after 4 cycles of PCT	Leukopenia after 4 cycles of PCT	Diarrhea after 4 cycles of PCT
Copper/Zinc (Pre-treatment)	.011 .914	–.331 .046	–.331 .001
Selenium/Manganese (Pre-treatment)	–.211 .036	–.024 .813	–.068 .505
Copper/Manganese (Pre-treatment)	–.037 .714	–.076 .457	–.206 .041
Zinc/Selenium (Pre-treatment)	.026 .800	.052 .611	.199 .049
Copper/Zinc after 4 cycles of PCT	–.050 .626	.024 .811	–.241 .016

Statistically significant values are highlighted in bold.

определить предикторы токсичности (клинические, генетические, клинико–лабораторные и др.), их прогностическая точность остается недостаточно высокой. Микроэлементы, участвующие в антиоксидантной защите, синтезе ДНК и регуляции иммунитета, могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры устойчивости к оксидативному стрессу и активности системы детоксикации. Клинические исследования последних лет все чаще указывают на значимость микроэлементного статуса в патогенезе токсичности и выживаемости онкологических больных [12, 17].

Результаты настоящего исследования отражают фундаментальное различие между ролью абсолютных концентраций микроэлементов и их соотношений в патогенезе токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии. Полученные данные демонстрируют значимые корреляции с гематологическими и гастроинтестинальными осложнениями. Отсутствие значимых корреляций индивидуальных уровней меди, цинка, селена и марганца с осложнениями противоопухолевой терапии, несмотря на их нахождение в референсных пределах, согласуется с современными представлениями функциональном дисбалансе микроэлементов при онкологических заболеваниях, когда даже «нормальные»

сывороточные уровни могут не отражать адекватную тканевую доступность или активность металлоферментов [18].

Полученные данные свидетельствуют, что оценка концентрации меди, цинка, марганца и селена в плазме крови пациентов раком желудка, проходящих противоопухолевую лекарственную терапию, в динамике может иметь клиническое значение. Наблюдается статистически значимое снижение уровня меди и цинка после четвертого курса полихимиотерапии. Данный факт можно объяснить увеличением потребности организма или их потерей в результате действия противоопухолевых препаратов. Подобная динамика цинка описана у пациенток с онкогинекологической патологией на фоне таксан-содержащей химиотерапии и ассоциирована с развитием нейротоксичности [19]. Увеличение концентрации селена и марганца после четвертого курса химиотерапии может указывать на сниженную биодоступность данных микроэлементов для тканей в ответ на полихимиотерапию или изменение в их метаболизме, которые требуют дальнейшего изучения.

Соотношение медь/цинк является чувствительным индикатором воспалительного статуса и окислительного стресса, так как медь и цинк — физиологические антагонисты, конку-

рирующие за всасывание, транспорт и включение в ферменты. В нашем исследовании выявлена умеренная обратная связь медь/цинк до лечения с тяжестью лейкопении ($r = -0,331$) и диареи ($r = -0,331$) после четвертого курса полихимиотерапии. Это означает, что более низкое соотношение медь/цинк до начала лечения ассоциировано с менее выраженной токсичностью. Повышенное соотношение медь/цинк до инициации лекарственной терапии может указывать на субклиническое воспаление или сниженную антиоксидантную активность, делая ткани (костный мозг, кишечный эпителий) более уязвимыми к оксидативному стрессу и повреждению ДНК от противоопухолевых препаратов. Цинк критически важен для пролиферации клеток (включая лейкоциты и энтероциты), синтеза белка и функции иммунитета, его относительный дефицит нарушает репарацию слизистой желудочно-кишечного тракта и регенерацию лейкоцитов [20]. Экспериментальные работы демонстрируют, что дефицит цинка усугубляет мукозит, индуцированный 5-фторурацилом, а его восполнение оказывает протективный эффект [21].

Соотношение селен/марганец отражает баланс ключевых компонентов антиоксидантной защиты: селенопротеинов (глутатионпероксидазы — GPx) и Mn-SOD, обезвреживающей супероксид в митохондриях. Мы обнаружили слабую обратную связь соотношения селен/марганец до лечения с тяжестью анемии после четвертого курса ($r = -0,211$). То есть более высокое соотношение селен/марганец связано с менее выраженной анемией. Анемия у онкологических пациентов нередко носит мультифакториальный характер, включает угнетение эритропоэза и гемолиз из-за оксидативного стресса. Эритроциты особенно чувствительны к такому повреждению. Относительное снижение уровня селена может означать недостаточность GPx-опосредованной защиты мембран эритроцитов от перекисного окисления липидов, ведущего к гемолизу. Кроме того, митохондриальный оксидативный стресс в эритроцитах, недостаточно контролируемый при дисбалансе селен/марганец, может нарушать эритропоэз [20]. В клеточной модели рака простаты (линия PC3) сочетание марганца и доцетаксела существенно усиливало цитотоксический эффект, позволяя снижать дозу доцетаксела и потенциально уменьшать побочные эффекты противоопухолевой лекарственной терапии [8].

Соотношения медь/марганец и цинк/селен менее изучены, но также отражают баланс прооксидантных (Cu) и антиоксидантных (Mn, Se, Zn) систем. Избыток меди может способствовать генерации активных форм кислорода. Мы выявили слабые обратные связи соотношений медь/марганец до лечения ($r = -0,206$) и цинк/

селен до лечения ($r = -0,199$) с тяжестью диареи после четвертого курса. Диарея при химиотерапии в значительной степени обусловлена оксидативным повреждением быстро пролиферирующего кишечного эпителия. Соотношения, указывающие на относительное преобладание прооксиданта меди (высокий медь/цинк) или относительного дефицита цинка и селена (низкий цинк/селен), могут предрасполагать эпителий к более тяжелому повреждению. Цинк необходим для целостности кишечного барьера и репарации слизистой, селен — для защиты от воспаления и активных форм кислорода [20, 22]. Клинические данные также подтверждают связь низкого уровня цинка с повышенным риском и тяжестью гастроинтестинальной токсичности [23].

Медь и марганец относятся к группе переходных металлов. Переходные микроэлементы характеризуются способностью менять валентность, участвуя в образовании белковых соединений, активации ферментов, что делает их крайне активными с химической точки зрения. Смена валентности влечет за собой и риски образования свободных радикалов, свободно-радикального окисления белков, ДНК, липидов клеточных мембран. При этом обмен данных микроэлементов тесно взаимосвязан [24]. Общеизвестным фактом является антагонизм цинка и меди при абсорбции в желудочно-кишечном тракте, при этом в организме оба элемента входят в состав Zn/Cu-супероксиддесмутазы, участвующей в антиоксидантной защите и детоксикации ксенобиотиков. Дисбаланс медь/цинк напрямую влияет на активность Cu/Zn-SOD, что было продемонстрировано как *in vitro*, так и в клинических условиях при различных патологиях [25].

Обнаруженные корреляционные связи, несмотря на умеренную или слабую силу корреляций (что характерно для многофакторных процессов, таких как токсичность лекарственной терапии), обладают значимым клиническим потенциалом. Во-первых, соотношение микроэлементов до инициации полихимиотерапии (особенно медь/цинк и селен/марганец) могут служить доступными и информативными биомаркерами для стратификации риска развития специфических тяжелых явлений (лейкопения, анемия, диарея) еще до начала химиотерапии. Это открывает путь для разработки превентивных стратегий, таких как целенаправленная нутриционная поддержка или коррекция микроэлементного статуса у пациентов группы высокого риска. Пилотные исследования демонстрируют эффективность селен- или цинксодержащих добавок в снижении частоты некоторых видов токсичности. Во-вторых, динамика соотношений во время проведения лекарственной терапии (как

показано на примере медь/цинк и диареи) может быть полезна для мониторинга и раннего выявления пациентов с нарастающим риском тяжелой токсичности, позволяя своевременно корректировать поддерживающую терапию или режим лечения. В-третьих, полученные результаты подтверждают важную патогенетическую роль оксидативного стресса и дисбаланса ключевых микроэлементов в развитии гематологической и гастроинтестинальной токсичности полихимиотерапии, что согласуется с современными представлениями.

Ограничения исследования включают мощность выборки ($n = 100$), не позволяющую выявить слабые корреляционные связи и отсутствие оценки влияния генетических полиморфизмов (например, полиморфизмов SOD2). Тем не менее, полученные статистически значимые связи подтверждают перспективность использования микроэлементных соотношений как компонента персонализированных алгоритмов стратификации риска токсичности противоопухолевой лекарственной терапии.

Мы продемонстрировали, что ключевое значение имеет не абсолютная концентрация отдельных микроэлементов, а их соотношение медь/цинк, селен/марганец, медь/марганец, цинк/селен, которые (особенно медь/цинк) являются перспективными и клинически значимыми предикторами риска развития лейкопении, анемии и диареи. Наши результаты, согласующиеся с данными других исследований, подчеркивают их потенциальную роль в клинической практике. Их внедрение в алгоритмы оценки риска до начала терапии может способствовать персонализации лечения и улучшению переносимости лекарственной терапии.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что прогностически значимыми параметрами являются не индивидуальные уровни микроэлементов, а их соотношения. Полученные данные указывают на перспективность использования микроэлементных соотношений в многофакторных предиктивных моделях токсичности, где они могут выступать в качестве дополнительных и значимых маркеров наравне с генетическими, клинико-лабораторными и инструментальными предикторами. Дальнейшие исследования должны быть направлены на подтверждение выявленных соотношений в независимых когортах и разработку комплексных прогностических алгоритмов стратификации риска, объединяющих микроэлементный баланс с установленными предикторами осложнений противоопухолевой терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом, выписка № 11 из протокола заседания от 26.11.2021. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee (Protocol No. 11, dated November 26, 2021). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10184): 1948–1957. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982686>.
2. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K., et al. CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379(9813):315–21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61873-4). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22226517>.
3. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., et al. Multicenter international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23): 2343–51. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032709>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15175436>.
4. Федоринов Д.С., Лядова М.А., Лядов В.К. Переносимость периоперационной химиотерапии при раке желудка в ре-

- альной клинической практике: проспективное исследование. *Современная онкология*. 2024; 26(3): 291–295.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2024.3.202954>.-URL: <https://modernonco.orscience.ru/18151434/article/download/635383/pdf>. [Fedorinov D.S., Lyadova M.A., Lyadov V.K. Tolerability of perioperative chemotherapy for gastric cancer in real clinical practice. *Journal of Modern Oncology*. 2024; 26(3): 291–295.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2024.3.202954>.-URL: <https://modernonco.orscience.ru/18151434/article/download/635383/pdf> (In Rus)].
5. Chen P., Bornhorst J., Aschner M. Manganese metabolism in humans. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 23(9): 1655–1679.-DOI: <https://doi.org/10.2741/4665>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29293455>.
 6. Aschner M., Erikson K. Manganese. *Adv Nutr*. 2017; 8(3): 520–521.-DOI: <https://doi.org/10.3945/an.117.015305>.
 7. Jiang S., Li X., Zhang F., et al. Manganese dioxide-based nanocarrier delivers paclitaxel to enhance chemotherapy against orthotopic glioma through hypoxia relief. *Small Methods*. 2022; 6(7): e2101531.-DOI: <https://doi.org/10.1002/smdt.202101531>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35587180>.
 8. Holm I., Hernroth B., Rosander A., et al. Manganese as a possible anticancer enhancer in docetaxel treatment of prostate cancer cells. *Anticancer Res*. 2024; 44(3): 953–962.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.16890>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38423638>.
 9. Janowska M., Potocka N., Paszek S., et al. An assessment of serum selenium concentration in women with endometrial cancer. *Nutrients*. 2022; 14(5): 958.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14050958>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35267933>.
 10. Tanini D., Carradori S., Capperucci A., et al. Chalcogenides-incorporating carbonic anhydrase inhibitors concomitantly reverted oxaliplatin-induced neuropathy and enhanced antiproliferative action. *Eur J Med Chem*. 2021; 225: 113793.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113793>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34507012>.
 11. Lin S., Yang H. Ovarian cancer risk according to circulating zinc and copper concentrations: A meta-analysis and Mendelian randomization study. *Clin Nutr*. 2021; 40(4): 2464–2468.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.011>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129595>.
 12. Prasad A.S. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med*. 2008; 14(5–6): 353–7.-DOI: <https://doi.org/10.2119/2008-00033.Prasad>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18385818>.
 13. Avery J.C., Hoffmann P.R. Selenium, Selenoproteins, and immunity. *Nutrients*. 2018; 10(9): 1203.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10091203>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30200430>.
 14. Mocchegiani E., Malavolta M., Lattanzio F., et al. Cu to Zn ratio, physical function, disability, and mortality risk in older elderly (iSIRENTE study). *Age (Dordr)*. 2012; 34(3): 539–52.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9252-2>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21544579>.
 15. Mocchegiani E., Romeo J., Malavolta M., et al. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Dordr)*. 2013; 35(3): 839–60.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9377-3>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22222917>.
 16. Lubos E., Loscalzo J., Handy D.E. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Oct 1; 15(7): 1957–97.-DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3586>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21087145>.
 17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации по лечению рака желудка, редакция от 2020 года.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/574_1. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: gastric cancer. 2020.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/574_1 (In Rus)].
 18. Malavolta M., Giacconi R., Piacenza F., et al. Plasma copper/zinc ratio: an inflammatory/nutritional biomarker as predictor of all-cause mortality in elderly population. *Biogerontology*. 2010; 11(3): 309–19.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-009-9251-1>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19821050>.
 19. Torii Y., Naito K., Takagi J., et al. Examination of the relationship between serum zinc levels and peripheral neuropathy induced by paclitaxel/carboplatin combination therapy in gynecological cancer patients. *Fujita Med J*. 2025; 11(1): 11–19.-DOI: <https://doi.org/10.20407/fmj.2024-013>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39896227>.
 20. Скальная М.Г. Клиническая микронутриология. Москва: Практическая медицина. 2024; 280.-ISBN: 978-5-98811-773-5. [Skalnaya M.G. Clinical Micronutrientology. Moscow: Practical Medicine. 2024; 280.-ISBN: 978-5-98811-773-5 (In Rus)].
 21. Tefas C., Ciobanu L., Berce C., et al. Beneficial effect of oral administration of zinc sulfate on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(21): 11365–11373.-DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23628.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33215457>.
 22. Prasad A.S. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12(6): 646–52.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283312956>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19710611>.
 23. Chung J.H., Phalke N., Hastings C., et al. Zinc deficiency and its association with treatment-related toxicity in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(9): e29104.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.29104>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061438>.
 24. Станоевич И.В., Хвостовой В.В., Петроченко Д.В., et al. Фундаментальные аспекты биохимии селена и селенопротеинов: прикладное значение в онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2024; 23(5): 157–169.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-5-157-169>.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_75144793_34681832.pdf. [Fundamental aspects of selenium and selenoprotein biochemistry: applied significance in oncology. Stanoyevich I.V., Khvostovoy V.V., Petrochenko D.V., et al. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(5): 157–169.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-5-157-169>.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_75144793_34681832.pdf (In Rus)].
 25. Gaetke L.M., Chow-Johnson H.S., Chow C.K. Copper: toxicological relevance and mechanisms. *Arch Toxicol*. 2014; 88(11): 1929–38.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1355-y>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199685>.

Поступила в редакцию / Received / 23.09.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 27.10.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Дмитрий Владимирович Петроченко / Dmitry V. Petrochenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7910-5611>; eLibrary SPIN: 1102-0684.

Ирина Васильевна Станоевич / Irina V. Stanoevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9681-672X>; eLibrary SPIN: 2977-8789.

