

Г. С. Солдатова<sup>1,2</sup>, Т. В. Новикова<sup>2</sup>, Н. Ф. Захарчук<sup>3</sup>, **М. И. Лосева**<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет  
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница СО РАН  
ул. Пирогова, 25/4, Новосибирск, 630090, Россия

<sup>3</sup> Институт неорганической химии СО РАН им. А. И. Николаева  
просп. академика Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090, Россия

<sup>4</sup> Новосибирский государственный медицинский университет  
Красный просп., 52, Новосибирск, 630091, Россия  
E-mail: t-v-n@mail.ru

## ХАРАКТЕРИСТИКА СТАТУСА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ (МЕДЬ, ЦИНК, СВИНЕЦ, КАДМИЙ) У БОЛЬНЫХ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Методом инверсионной вольтамперометрии проведено исследование микроэлементного статуса (Cu, Zn, Pb, Cd) 43 больных с лимфомой Ходжкина и 52 практически здоровых лиц. У здоровых людей статус цинка, свинца и кадмия не отличался от установленных норм, но содержание меди в крови и ее фракциях зафиксировано на нижней границе нормы. Статус меди у больных с лимфомой Ходжкина мало отличается от такового у практически здоровых лиц, но почти у всех больных обнаружен выраженный дефицит цинка в крови при его избытке в моче. В стадии ремиссии эти показатели незначительно улучшились, но выявлен дисбаланс между содержанием цинка и меди как в крови, так и в моче. Как правило, для всех групп больных обнаружена недостаточная экскреция кадмия с мочой и дефицит свинца в крови больных с лимфомой Ходжкина по сравнению со здоровыми лицами.

*Ключевые слова:* лимфома Ходжкина, медь, цинк, свинец, кадмий, микроэлементы.

В последние годы сохраняется тенденция к нарастанию частоты опухолевых заболеваний крови. Вместе с этим в лечении онкогематологических заболеваний за последние 10–15 лет достигнуты существенные успехи. Современные цитостатическая, лучевая и полихимиотерапия, трансплантация костного мозга позволили добиться достижения полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР) или даже «выздоровления». Побочное влияние цитостатических препаратов на здоровые ткани приводит к развитию осложнений со стороны различных органов и систем, что нередко ухудшает как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения и является причиной смерти у больных, как в период проведения цитостатической терапии (ЦТ), так и в отдаленном периоде лечения [1; 2]. Это требует своевременной диагностики, корригирующей терапии и комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление процессов неспецифической резистентности организма. В этой связи большой интерес представляет изучение микроэлементного статуса, так как

этиологию и патогенез неопластических процессов связывают как с действием ряда токсических микроэлементов, так и с дефицитом эссенциальных микроэлементов [3; 4].

Наиболее распространенной среди гемобластозов у взрослых является лимфома Ходжкина (ЛХ), при которой опухолевый процесс сопровождается глубокими дегенеративными и дистрофическими изменениями различных органов и тканей организма. В патогенезе ЛХ, как и других гемобластозов, придается большое значение нарушениям тканевого гомеостаза [5], в том числе микроэлементного статуса. Так, на фоне усиления процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных с ЛХ выявляется выраженное снижение уровня цинка, повышение концентрации меди в плазме, сыворотке и эритроцитах [6], что обуславливает повышение соотношения Cu/Zn. На фоне успешной терапии все эти показатели возвращаются к нормальным значениям [7].

Такие микроэлементы, как кадмий и свинец, имеющие давнюю репутацию токсичных, при определенных условиях обладают свойствами эссенциальных. Уровень кон-

центрации кадмия, влияет на обмен цинка, меди и железа [4]. Элементами-антагонистами свинца также являются цинк и медь. Достоверно известно, что за счет реакции с тиольными группами избыток в организме меди инактивирует ферменты и разрушает нативную конформацию белка. Взаимодействие свинца с тиолами способствует увеличению окислительного стресса [8], играющего существенную роль в патогенезе онкологических заболеваний.

В литературе в настоящее время имеются лишь единичные и не всегда однозначные данные о состоянии микроэлементного статуса у больных с гемобластозами, в том числе при ЛХ. Отсутствуют сведения о содержании некоторых микроэлементов на различных этапах опухолевого процесса: до лечения, в динамике полихимиотерапии, которая проводится на фоне уже стимулированного опухолью процесса, а также на этапе клинико-гематологической ремиссии. Поэтому исследование микроэлементного статуса человека может стать неотъемлемой частью диагностики, коррекции и прогноза различных заболеваний человека, в том числе онкологических.

**Цель исследования:** изучить статус некоторых микроэлементов (медь, цинк, свинец и кадмий) у больных с лимфомой Ходжкина в различные периоды онкогематологического заболевания.

### Материал и методы

Обследованы 43 больных с ЛЖ, средний возраст пациентов составил  $34,11 \pm 8,18$  лет. Среди больных с ЛХ 20 (46,5 %) человек были с впервые установленным диагнозом ЛХ до начала ЦТ, они объединены в 1-ю группу. Во 2-ю группу включены 23 (53,5 %) пациента с ЛХ в стадии ПКГР. В исследование включались больные с вариантами классической лимфомы Ходжкина. Контрольную 3-ю группу составили 52 практически здоровых человека, средний возраст –  $39,09 \pm 9,82$  лет.

Диагноз ЛХ верифицировался по результатам морфологического исследования, метода иммунофенотипирования, а также данных компьютерной томографии грудной клетки и органов брюшной полости. Оценка эрадикации опухоли проводилась на основании определения индекса IPI [9].

Лицам 1–3 групп проводились исследования крови и мочи на содержание меди, цинка, свинца и кадмия. Для определения этих микроэлементов применялся усовершенствованный метод инверсионной вольтамперометрии [10]. Анализируемую пробу вводили в электролитическую ячейку объемом 5 мл, заранее заполненную раствором определенного электролита, выбирали программу анализа и регистрировали его результат как среднее значение анализа трех параллельных проб. Методики обеспечивали выполнение измерений величин с погрешностью, не превышающей 5 и 7 % для крови (ее фракций) и мочи соответственно. Уровни показателей микроэлементов в крови и моче в 3-й группе были приняты в нашем исследовании за нормальные значения, практически согласовавшиеся с данными литературы [4].

Обработка данных исследования проводилась с использованием статистического пакета SPSS 7.5. Для сравнения средних значений данных анализов исследуемых групп использовался критерий Стьюдента. Для анализа данных в исследуемых группах использовался критерий Вилкоксона для связанных выборок.

### Результаты исследования и обсуждение

Результаты наших исследований показали, что средние значения концентрации меди у пациентов 1-й группы были в пределах нормы, в то время как у больных 2-й группы уровень этого микроэлемента оказался ниже нормативных величин (табл. 1).

У пациентов 1-й группы по сравнению с больными из 2-й группы выявился низкий уровень цинка в крови:  $94,33 \pm 30,76$  и  $103,61 \pm 12,63$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ). Однако значения медиан уровня цинка оказались низкими в обеих группах больных с ЛХ ( $96,5$  и  $100,5$  ммоль/л в 1-й и 2-й группах соответственно), при этом значения ниже нормальных величин выявлялись у 60,0 % пациентов 1-й и 65 % – 2-й группы ( $p < 0,05$  относительно 3-й группы).

В обеих группах больных с ЛХ отмечен низкий уровень свинца ( $0,46 \pm 0,15$  в 1-й и  $0,26 \pm 0,12$  ммоль/л во 2-й группе,  $p < 0,05$ ). При этом у пациентов 2-й группы снижение концентрации свинца оказалось

Таблица 1. Характеристика статуса микроэлементов в цельной крови у обследованных лиц, ммоль/л

Группы	Медь		Цинк		Свинец		Кадмий	
	М ± m	Me	М ± m	Me	М ± m	Me	М ± m	Me
1-я группа (n=20)	17,92 ± 4,32*	17,4	94,33 ± 30,76	96,5	0,37 ± 0,15*	0,45	0,10 ± 0,021*	0,09
2-я группа (n=23)	12,37 ± 2,78	11,4	103,61 ± 12,63**	100,5	0,26 ± 0,12**	0,21	0,06 ± 0,04**	0,04
3-я группа (n=52)	12,17 ± 1,58***	11,8	120,09 ± 15,64***	116,4	0,59 ± 0,22***	0,66	0,03 ± 0,02***	0,03

Таблица 2. Соотношение Cu / Zn у обследованных лиц (М ± m)

	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=23)	3-я группа (n=52)
Cu / Zn	0,23 ± 0,17*	0,123 ± 0,037**	0,105 ± 0,036***

Таблица 3. Характеристика статуса микроэлементов в моче у обследованных лиц, мкмоль/л

Группы	Цинк	Медь	Свинец	Кадмий
1-я группа (n=20)	9,32 ± 6,08	0,85 ± 0,67*	0,015 ± 0,01*	0,013 ± 0,01
2-я группа (n=23)	9,66 ± 6,24	0,28 ± 0,22	0,028 ± 0,022	0,011 ± 0,008**
3-я группа (n=52)	7,96 ± 4,16	0,23 ± 0,12***	0,030 ± 0,020***	0,03 ± 0,02***

Примечание. В табл. 1–3: \* – достоверность различий показателей ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 2-й группами); \*\* – между 2-й и 3-й группами; \*\*\* – между 1-й и 3-й группами.

более выраженным ( $p < 0,05$ ). Медианы значений свинца были также ниже нормы в обеих группах больных с ЛХ, при этом если в 1-й группе низкие величины уровня микроэлемента наблюдались у 35 % больных, то во 2-й группе – у 83 % пациентов. Выявлено повышение уровня кадмия у больных 1-й группы, что достоверно отличалось от аналогичного показателя во 2-й группе (см. табл. 1). Значения медианы также оказались повышенными у больных 1-й группы (у 55 % пациентов уровень кадмия был выше нормы).

По сравнению со здоровыми лицами у больных 1-й группы отмечен достоверно более высокий уровень меди и кадмия, а также более низкая концентрация цинка (см. табл. 1). Достоверного различия по уровню меди у пациентов 2-й и 3-й групп не выявлено, хотя в 65,0 % случаев при ЛХ в период ПКГР установлен низкий уровень этого микроэлемента.

Важным показателем микроэлементного статуса организма является соотношение Cu / Zn, которое повышается при многих онкологических заболеваниях, в том числе и онкогематологических [7]. У больных 1-й и 2-й групп с ЛХ отмечено повышение соотношения Cu / Zn по сравнению с группой

контроля ( $p < 0,05$ ), этот факт отражен в литературе.

Экскреция микроэлементов с мочой у больных в большинстве случаев была достоверно измененной по сравнению с практически здоровыми лицами (табл. 3). Нами изучена также эффективность экскреции, которая характеризуется как отношение средней концентрации микроэлемента, обнаруженной в моче, к таковой в крови. Отмечался выраженный избыток экскреции цинка у больных с ЛХ ( $p < 0,05$ ). За счет этого рассчитанная эффективность экскреции цинка оказалась более чем в два раза выше, по сравнению с данными, приведенными А. П. Авцыным [4]. У пациентов с впервые установленным диагнозом до начала ЦТ обнаружено повышение экскреции меди, в то время как при ЛХ в стадии ПКГР экскреция микроэлемента не отличается от таковой величины у здоровых лиц. У 91 % больных эффективность экскреции меди (0,014 ед.) оказалась достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у лиц из 3-й группы (0,022 ед.).

Экскреция свинца и кадмия была достоверно снижена у всех больных с ЛХ. Следует отметить, что и у здоровых людей экскреция свинца и кадмия оказалась снижен-

ной при сравнении с данными литературы. Эффективность экскреции свинца и кадмия составила 0,094 и 1,81 ед. соответственно, укладываясь в границы нормы [4].

### Заключение

Результаты нашего исследования показывают, что у больных с лимфомой Ходжкина определялись некоторые изменения в микроэлементном статусе крови. Прежде всего обращал на себя внимание достоверный дефицит свинца и избыток кадмия, что, очевидно, может являться патогномичным для данной патологии. Отмечались выраженные сдвиги в статусе исследуемых микроэлементов в дебюте заболевания до начала ЦТ, сохраняющиеся, но в меньшей степени, в период ПКГР.

У больных с лимфомой Ходжкина, особенно в дебюте заболевания, выявлено достоверное повышение соотношения Cu / Zn, что также может являться характерным признаком онкологического процесса. Установлены определенные тенденции в экскреции микроэлементов. Так, у первичных больных с ЛХ повышение концентрации меди в крови сочеталось с повышением ее экскреции, а низкий уровень свинца выявлялся при сниженном его выведении с мочой. Вероятно, эти изменения могут быть патогномичными для данной патологии.

Изучение микроэлементного статуса является актуальной задачей для своевременной диагностики, выбора методов коррекции и определения прогноза заболеваний на разных стадиях их развития.

### Список литературы

1. *Поспелова Т. И. и др.* Лечение поражений печени у больных гемобластозами

G. S. Soldatova, T. V. Novikova, N. F. Zakharchuk, M. I. Loseva

### Characteristic of the status some trans elements (copper, zinc, lead and cadmium) of patients with Hodgkin's disease

For people without pathology status zinc, the lead and cadmium does not differ from installed rates, but contents honeys in shelters and herits faction is found on bottom edge of the installed rate. The Status honeys beside of patients with Hodgkin's disease little differs from such for practically sound people, but practically beside all sick is discovered brightly denominated deficit of the zinc in shelters, but excess in urine. After undertaking the course of the treatment to these factors small were perfected. But is discovered breach of the most important feature homeostasis – a balance between contents of the zinc and honeys, both in shelters, and in urine. As a rule, insufficient excretion cadmium and deficit lead is discovered for all groups sick in shelters of patients with Hodgkin's disease in contrast with people without pathology.

*Keywords:* cooper, zink, lead, cadmium, Hodgkin's disease.

в отдаленном периоде клинко-гематологической ремиссии / Т. И. Поспелова, Г. С. Солдатова, Т. А. Агеева. Новосибирск, 1998.

2. *Структурно-функциональные изменения в сердце при лимфогранулематозе после химиолучевой терапии* / Л. А. Пуртова, Р. Ф. Гавалова, М. И. Лосева и др. // Рос. национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. М., 1998. С. 176.

3. *Слесарев В. И.* Химия. Основы химии живого. СПб., 2001.

4. *Микроэлементозы человека* / А. П. Авцын, А. А. Жаворонкова, М. А. Риш и др. М., 1991.

5. *Черезов А. Е.* Общая теория рака: тканевой подход. М., 1997.

6. *Lipid peroxidation and antioxidant system in the blood of patients with Hodgkin's disease* / M. Guven, B. Ozturk, A. Sayal et al. Istanbul, 2002.

7. *Serum trace elements and Cu / Zn ratio in malignant lymphomas in children* / S. K. Gupta, V. K. Shukla, F. Delay et al. // J. Trop. Pediatr. 1994. Vol. 40, № 3. P. 185–187.

8. *Емельянов А. В. и др.* Механизмы воспаления легких и противовоспалительная терапия / А. В. Емельянов, С. Э. Шевелев, А. Ф. Долгодворов / Под ред. Г. Б. Федосеева. СПб., 1998.

9. *Новик А. А.* Клинические особенности поражения внутренних органов и их влияние на выживаемость у больных неходжкинскими лимфомами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996.

10. *Метод инверсионной вольтамперометрии* / Н. Ф. Захарчук, С. Ю. Сараева, Л. И. Колядина и др. // Химия в интересах устойчивого развития. 2003. № 11. С. 725–732.

*Материал принят в печать 12.12.2006*