

# Литий как фактор сопряжения нарушений минерального и углеводного гомеостаза при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей

**ЕРЛЫКИНА Е. И., ОБУХОВА Л. М., АЛЯСОВА А. В., ГОРШКОВА Т. Н., ФРАНЦУЗОВА В. П.**

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

Влияние изменения направленности метаболизма углеводов и минерального обмена на малигнизацию клеток было наглядно показано в ряде работ. Целью данного исследования стал анализ молекулярных механизмов взаимосвязи углеводного и минерального гомеостаза с процессами канцерогенеза. Определяли параметры углеводного и минерального обменов крови у 73 больных злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей и 31 практически здоровых лиц. При злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей выявлено статистически значимое повышение уровней глюкозы и гликированного гемоглобина на начальных стадиях заболевания при отсутствии такового при IV стадии заболевания. Статистически значимых отличий по уровням С-пептида и иммунореактивного инсулина в крови онкологических больных выявлено не было, хотя и наблюдалась тенденция к их повышению по сравнению с контрольной группой. При анализе содержания макроэлементов уже на начальных стадиях канцерогенеза обнаружено статистически значимое снижение уровня Na в плазме крови, не наблюдающееся при терминальной стадии. Концентрации K и Cl имеют тенденцию к повышению у онкологических больных, но различия этих показателей статистически не значимы. При злокачественных новообразованиях значимо повышается содержание Ca, P, Mg. Анализ уровня микроэлементов в плазме крови показал снижение концентрации Cu, Li (в 2,5–5 раз), рост содержания Sr. Литий оказывает множественные эффекты на жизнедеятельность клеток, влияя на ряд элементов систем мессенджеров, а также являясь сопрягающим звеном между углеводным обменом и малигнизацией клеток. Нарушение минерального гомеостаза является значимым звеном в дезинтеграции метаболических процессов при канцерогенезе.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования эпителиальных тканей, глюкоза, гликированный гемоглобин, макроэлементы, микроэлементы, литий.

---

**Ерлыкина Елена Ивановна** — д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии им. Г.Я. Городисской ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия.

**Обухова Лариса Михайловна** — доцент кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: ObuhovaLM@yandex.ru

**Алясова Анна Валерьевна** — д.м.н., профессор кафедры онкологии ФПКВ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия.

**Горшкова Татьяна Николаевна** — заведующая клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства, соискатель кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия.

**Французова Вера Петровна** — ассистент кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия.

## LITHIUM AS A COUPLING FACTOR OF DISORDERS OF MINERAL AND CARBOHYDRATE HOMEOSTASIS IN MALIGNANT TUMORS OF EPITHELIAL TISSUES

Erlykina Elena Ivanovna, Obukhova Larisa Mikhailovna, Alyasova Anna Valerievna., Gorshkova Tatiana Nikolaevna, Frantsuzova Vera Petrovna

State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

**Contacts:** Obukhova Larisa Mikhailovna, e-mail: ObukhovaLM@yandex.ru

The work is done at the expense of the regional government's grant of Nizhny Novgorod region in the fields of science, technology and engineering for 2014.

Effect of changes in orientation of the metabolism of carbohydrates and mineral metabolism on malignancy cells has been demonstrated in several studies. The aim of this study was to analyze the molecular mechanisms of the relationship of carbohydrate and mineral homeostasis with the processes of carcinogenesis. The parameters of carbohydrate and mineral metabolism of blood in 73 patients with malignant tumors of epithelial tissues and 31 healthy individuals were defined. In malignant tumors of epithelial tissues a statistically significant increase in the levels of glucose and glycosylated hemoglobin was revealed in the early stages of the disease in the absence thereof with stage IV of the disease. Statistically significant differences in C-peptide levels of immunoreactive insulin and blood of cancer patients have not been identified, although they tended to increase as compared with the control group. When analyzing the content of macro-elements just at the initial stages of carcinogenesis revealed a statistically significant reduction in the level of Na in blood plasma not observed at the terminal stage. Concentrations of K and Cl tend to increase in cancer patients, but the differences between these indicators were not statistically significant. In malignant tumors the content of Ca, P, Mg significantly increased. Analysis of the level of microelements in the blood plasma showed the decrease in the concentration of Cu, Fe, Li (by 3–7 times), the increase in the content of Sr. Lithium has multiple effects on the life of cells, affecting a number of elements of messengers, as well as being the link between mating carbohydrate metabolism and cell malignancy. Disturbance of mineral homeostasis is an important link in the disintegration of the metabolic processes in carcinogenesis.

**Keywords:** malignant tumors of epithelial tissues, glucose, glycosylated hemoglobin, macro-elements, micro-elements, lithium.

Влияние процессов метаболизма углеводов на малигнизацию клеток было наглядно показано в серии экспериментов с введением мышам канцерогена и назначении диеты, содержащей 65% глюкозы или 65% сахарозы. Установлено, что у экспериментальных животных злокачественные новообразования появлялись раньше, чем у контрольных, которым вводили только канцероген [1]. Кроме того, при онкогенезе зачастую наблюдается гиперфункция коры надпочечников вследствие стрессорной реакции на опухоль, что приводит к повышению уровня глюкокортикоидов, активирующих процессы глюконеогенеза [2].

В настоящее время доказана роль микроэлементов в процессах роста, дифференцировки, репарации, регенерации, апоптоза, некроза,

выживаемости клеток и, как следствие, в патогенезе опухолевых заболеваний [3, 4]. Патогенез опухолевой трансформации, вызванной дисбалансом микроэлементов, окончательно неизвестен. По мнению ряда авторов [5, 6] именно он лежит в основе инициации и промоции опухолевой патологии не только через модуляцию метаболизма и репарации ядерной и митохондриальной ДНК, но и различных ферментативных и белковых молекул (включая лизосомальный аппарат), иммунных клеток и активности антиоксидантной системы. Предполагается, что один из возможных путей связан с участием микроэлементов в работе сигнальных путей в стволовых клетках. Так, литий ингибирует  $\beta$  киназу гликоген синтазы, являющейся центральным звеном сигнального

пути Wnt, нарушение работы которого провоцирует возникновение злокачественных новообразований.  $\beta$  киназа гликоген синтазы регулирует активность белка p53, отвечающего за остановку клеточного цикла или апоптоз [7]. Однако литературные данные о нарушении элементного гомеостаза плазмы крови при канцерогенезе достаточно противоречивы. Так, 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 [8].

В связи с вышеизложенным, целью данного исследования стал анализ молекулярных механизмов взаимосвязи углеводного и минерального гомеостаза 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 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 — у 2 (3%), рак желчного пузыря — у 1 (1%). I стадия установлена у 18% пациентов, II стадия — 18%, III стадия — 46%, IV стадия — 18%. Контролем служила плазма крови 31 практически здоровых человек: 12 мужчин (24–74 лет) и 19 женщин (25–65 лет).

Определение концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина, макроэлементов (Na, K, P, Ca, Cl, Mg) проводили на анализаторе «КонеЛаб 20/20i» (Финляндия). Содержание С-пептида, иммунореактивного инсулина оценивали методом иммунохемилюминисценции на анализаторе «Liaison» (Италия). Анализ уровня микроэлементов осуществляли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре iCAP6300Duo (Thermo Scientific, США). Статистическую обработку полученных результа-

тов 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: тесты Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Для анализа корреляционной связи данных двух выборок применяли корреляцию по Спирмену.

## Результаты и выводы

При злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей уже на начальных стадиях (I–III) выявлено статистически значимое повышение уровня глюкозы в крови в среднем на 16%. Однако на терминальных стадиях значимых различий по данному показателю не наблюдалось (табл. 1).

Концентрация глюкозы крови в исследуемой группе пациентов находилась на верхней границе нормы или превышала ее, что обусловило статистически достоверную взаимосвязь ( $r=0,513$ ) опухолевого процесса с уровнем этого углевода.

Поскольку концентрация гликированного гемоглобина отражает содержание глюкозы в крови в течение последних двух-трех месяцев, то соответственно повышение уровня данного показателя при I, II, III стадиях злокачественных новообразований подтверждает наличие нарушения углеводного обмена. Выявленные значимые корреляции наличия канцерогенеза с содержанием гликированного гемоглобина ( $r=0,425$ ) также свидетельствуют о связи нарушений углеводного обмена с малигнизацией клеток.

Однако на IV стадии злокачественных новообразований эпителиальных тканей происходит снижение уровней и глюкозы и гликированного гемоглобина в крови, что проявляется отсутствием значимых различий по данным параметрам с практически здоровыми людьми (табл. 1).

Опухолевые клетки обладают измененным метаболизмом, характеризующимся прежде всего увеличением транспорта глюкозы [9]. Такая активация процессов переноса глюкозы может

Таблица 1. Параметры углеводного обмена в плазме крови при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей

Исследованные группы		Глюкоза, мМ/л	Гликированный гемоглобин, %	С-пептид, нг/мл	Иммунореактивный инсулин, мМед/мл
Практически здоровые люди (контрольная группа)		4,82±0,06	4,98±0,09	2,24±0,20	9,31±0,71
Онкологические больные	I стадия	5,56±0,22* ■ p=0,0001 ▲ p=0,0006	5,49±0,28* ■ p=0,043 ▲ p=0,035	2,13±0,35 ■ p=0,988 ▲ p=0,688	9,16±1,90 ■ p=0,569 ▲ p=0,8855
	II стадия	5,54±0,21* ■ p=0,0015 ▲ p=0,0001	5,42±0,24* ■ p=0,042 ▲ p=0,038	2,81±0,38 ■ p=0,177 ▲ p=0,066	13,28±2,95 ■ p=0,0894 ▲ p=0,0105
	III стадия	5,58±0,15* ■ p=0,0001 ▲ p=0,0001	5,43±0,24* ■ p=0,119 ▲ p=0,011	2,63±0,39 ■ p=0,549 ▲ p=0,355	10,00±1,62 ■ p=0,7431 ▲ p=0,3223
	IV стадия	5,31±0,25 ■ p=0,154 ▲ p=0,231	5,25±0,24 ■ p=0,42 ▲ p=0,39	2,20±0,45 ■ p=0,923 ▲ p=0,346	9,68±2,15 ■ p=0,6288 ▲ p=0,539

■ – уровень значимости различий по тесту Манна-Уитни

▲ – уровень значимости различий по тесту Колмогорова-Смирнова

\* – различия с показателями контрольной группы достоверны (p&lt;0,05)

быть обусловлена в том числе и действием индуцируемого при гипоксии фактора (HIF-1) [10], повышение уровня которого наблюдается вследствие нарушения кровоснабжения ткани опухоли. Индуцибельные HIF приводят к активации потребления глюкозы в раковых клетках за счет активации транскрипции генов транспортеров глюкозы GLUT1 [11]. Для опухолевых клеток характерно преобладание в мембране GLUT-1 [12], имеющих высокое сродство к глюкозе.

Способность опухоли интенсивно захватывать глюкозу из крови связывают также с изменением активности трансфераз гексоз: резко активируется гексокиназа II [13]. Благодаря гексокиназе II с высоким сродством к глюкозе, раковая клетка приобретает способность «вылавливать» глюкозу из окружающей среды даже при низкой ее концентрации.

Метаболизм опухолевых клеток характеризуется также повышенной скоростью утилизации глюкозы за счет гликолиза, сопровождающегося ростом образования лактата [14]. Такая активация катаболизма глюкозы может быть обусловлена также наблюдающейся гипоксией опухоли и сопутствующим повыше-

нием уровня индуцируемого при гипоксии фактора (HIF-1) [15]. Увеличение экспрессии HIF-1a приводит к повышению экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клеток к гипоксии, не только стимулируя ангиогенез (гены эритропоэтина и сосудистого эндотелиального фактора роста), но и гликолитических ферментов, таких как гены альдолазы, енолазы, лактатдегидрогеназы [16].

Помимо процессов гликолиза, в опухолевых клетках происходит активация пентозофосфатного пути. Преобладающим в раковых клетках ферментом данного пути является так называемый транскетолазно-подобный белок, специфичный для опухолевой ткани [17]. В итоге при активации пентозофосфатного пути усиливается синтез рибоз, необходимых для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований. Это служит материалом для репликации ДНК и синтеза РНК при делении злокачественных клеток. Важно отметить, что увеличение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и транскетолазы совпадает по времени с увеличением соотношения концентраций пентозомонофосфатов

Таблица 2. Содержание макроэлементов в плазме крови больных со злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей

Исследованные группы		Na, мМ/мл	K, мМ/мл	Ca, мМ/мл	Cl, мМ/мл	Mg, мМ/мл	P, мМ/мл
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* ■ p=0,037 ▲ p=0,022	4,36±0,16 ■ p=0,576 ▲ p=0,725	2,51±0,20* ■ p=0,107 ▲ p=0,04	101,97±2,09 ■ p=0,6924 ▲ p=0,227	0,89±0,06* ■ p=0,0485 ▲ p=0,0083	1,24±0,03* ■ p=0,0111 ▲ p=0,0317
	II стадия	138,00±1,03* ■ p=0,003 ▲ p=0,04	4,28±0,14 ■ p=0,541 ▲ p=0,573	2,38±0,03* ■ p=0,004 ▲ p=0,001	103,14±1,29 ■ p=0,063 ▲ p=0,0681	0,98±0,07* ■ p=0,0125 ▲ p=0,011	1,22±0,02* ■ p=0,0268 ▲ p=0,603
	III стадия	139,56±0,64* ■ p=0,016 ▲ p=0,065	4,36±0,11 ■ p=0,257 ▲ p=0,492	2,34±0,03* ■ p=0,012 ▲ p=0,039	104,17±3,41 ■ p=0,385 ▲ p=0,5863	1,27±0,08* ■ p=0,0473 ▲ p=0,0317	1,27±0,09* ■ p=0,0331 ▲ p=0,278
	IV стадия	140,12±0,99 ■ p=0,122 ▲ p=0,126	4,38±0,08* ■ p=0,153 ▲ p=0,386	2,49±0,11* ■ p=0,013 ▲ p=0,014	104,20±1,51 ■ p=0,3798 ▲ p=0,1794	1,79±0,50 ■ p=0,6111 ▲ p=0,3169	1,79±0,5* ■ p=0,0334 ▲ p=0,1257

■ – уровень значимости различий по тесту Манна-Уитни

▲ – уровень значимости различий по тесту Колмогорова-Смирнова

\* – различия с показателями контрольной группы достоверны (p&lt;0,05)

к гексозомонофосфатам во время поздней G1 и S фаз, что позволяет предположить потенциальную роль пентозофосфатов в регуляции пролиферации [18]. Это позволяет сделать вывод о нарушениях углеводного обмена как об одном из возможных пусковых механизмов канцерогенеза.

Статистически значимых отличий по уровням С-пептида и иммунореактивного инсулина в крови онкологических больных выявлено не было, хотя и наблюдалась тенденция к их повышению по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Такие результаты могут быть связаны с повреждением механизма трансдукции инсулинового сигнала, а также нарушением его метаболизма. Формирование инсулинорезистентности может быть результатом нарушения функционирования рецепторов к инсулину, одной из возможных причин которого может быть окислительная модификация данного белка под действием активирующегося свободнорадикального окисления. Развитие бластоматозного процесса сопровождается повышением уровня супероксидного анион-радикала и других активных форм кислорода,

развитием в организме состояния окислительного стресса [19].

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. 2).

Концентрации K и Cl имеет тенденцию к повышению у 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. 2).

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. 3).

Особый интерес представляют выявленные изменения концентрации Li. Литий оказывает множественные эффекты на жизнедеятельность клеток организма, опосредуя свое



Таблица 3. Содержание микроэлементов в плазме крови больных со злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей

Исследованные группы		Fe, мкг/мл	Cu, мкг/мл	Zn, мкг/мл	Li, мкг/мл	Ba, мкг/мл	Sr, мкг/мл
Практически здоровые люди (контрольная группа)		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* ■ p=0,028 ▲ p=0,035	1,02±0,07* ■ p=0,031 ▲ p=0,038	0,74±0,14 ■ p=0,534 ▲ p=0,191	0,002±0,0006* ■ p=0,001 ▲ p=0,028	0,006±0,001 ■ p=0,998 ▲ p=0,821	0,074±0,014* ■ p=0,041 ▲ p=0,056
	II стадия	1,69±0,06* ■ p=0,007 ▲ p=0,011	1,06±0,08* ■ p=0,036 ▲ p=0,049	0,49±0,05* ■ p=0,016 ▲ p=0,041	0,002±0,0006* ■ p=0,026 ▲ p=0,038	0,012±0,003 ■ p=0,081 ▲ p=0,319	0,082±0,017* ■ p=0,001 ▲ p=0,013
	III стадия	1,28±0,18 ■ p=0,513 ▲ p=0,319	1,10±0,10* ■ p=0,049 ▲ p=0,037	0,51±0,11* ■ p=0,034 ▲ p=0,048	0,002±0,0007* ■ p=0,018 ▲ p=0,041	0,005±0,002 ■ p=0,827 ▲ p=0,976	0,061±0,03 ■ p=0,156 ▲ p=0,423
	IV стадия	1,31±0,12 ■ p=0,909 ▲ p=0,703	1,25±0,09 ■ p=0,139 ▲ p=0,827	0,47±0,09* ■ p=0,023 ▲ p=0,038	0,001±0,0007* ■ p=0,004 ▲ p=0,032	0,009±0,002 ■ p=0,494 ▲ p=0,998	0,079±0,01* ■ p=0,029 ▲ p=0,017

■ – уровень значимости различий по тесту Манна-Уитни

▲ – уровень значимости различий по тесту Колмогорова-Смирнова

\* – различия с показателями контрольной группы достоверны (p&lt;0,05)

влияние путем регулирования систем вторичных посредников и через различные сигнальные пути [20]. Литий влияет на ряд элементов систем мессенджеров: G-белки, протеинкиназы, аденилатциклазы, инозитолтрифосфат,  $\beta$  киназу гликогенсинтазы [21] (рис.1).

По данным Suganthi M. с соавторами [23], в зависимости от концентрации лития может оказывать прямопротивоположное действие на апоптоз и пролиферацию клеток. Известно влияние солей лития на Wnt/ $\beta$  катенин сигнальный путь и также через изменение активности  $\beta$  киназы гликоген синтазы на активность белков, не входящих в состав пути Wnt, например опухолевого супрессора p53 [7].

Однако малигнизированные клетки более чувствительны к TRAIL-индуцированному апоптозу (рис.2) [24]. TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) — цитокин семейства факторов некроза опухоли 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 [25]. Активированная каспаза-8 высвобождается в цитоплазму и там инициирует протеазный каскад, активирующий эффекторные каспазы — в частности каспазу-3 [26]. Каспаза-3 инактивирует белок-ингибитор нуклеазы CAD (caspase-activated deoxyribonuclease), вызывая фрагментацию ДНК. Каспаза-8, кроме того, расщепляет цитозольный белок Bid, после чего он, превращаясь в активный белок tBid, активирует путем частичного расщепления другой проапоптозный белок — Bax. Тот, взаимодействуя с митохондриальным белком порином, образует во внешней мембране канал, по которому выходит цитохром c [27]. Цитохром c формирует комплекс с цитозольными белками Apaf-1, Smac/DIABLO и прокаспазой-9, приводя к образованию активной каспазы-9. Она в свою очередь активирует прокаспазы-3 и -7 [28].

В исследованиях Yan Lan с соавторами [29] была показана повышенная экспрессия рецепторов клеточной смерти, сопровождающаяся активацией каскада каспаз под действием солей лития.

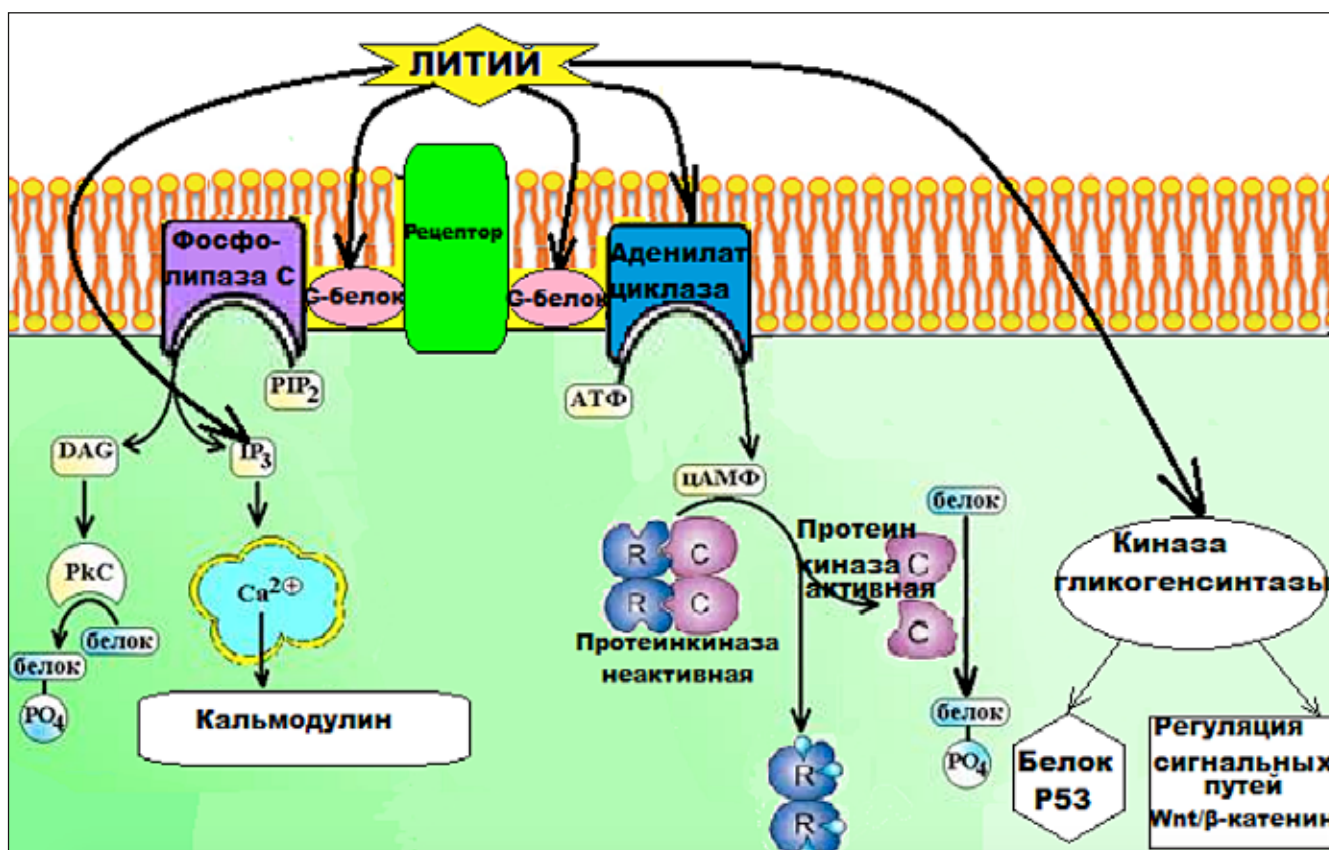


Рис.1. Механизм действия лития (модифицировано по Gould T. D. с соавторами, 2002 [22])

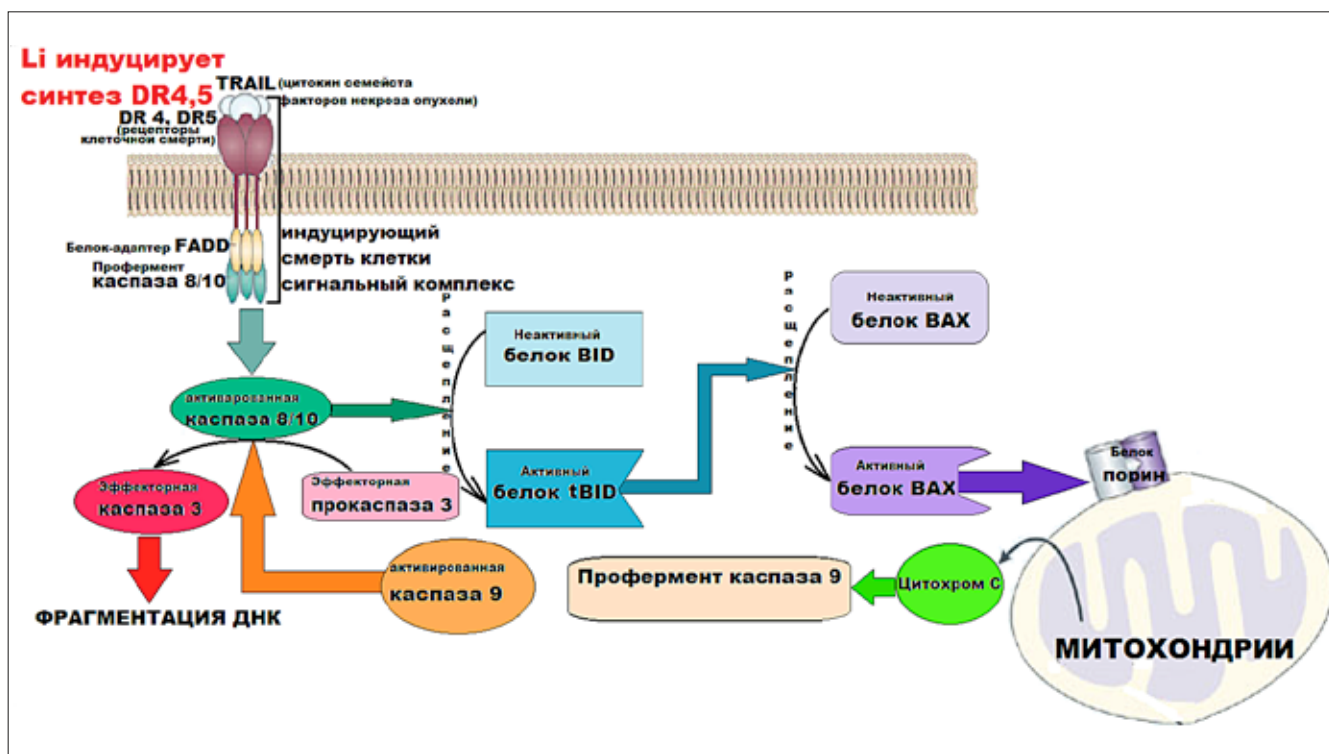


Рис.2. Схема влияния лития на TRAIL-индуцированный апоптоз малигнизированных клеток

Таким образом, обнаруженное в нашем исследовании снижение концентрации лития в плазме крови в несколько раз уже на начальных стадиях злокачественных новообразований может являться одним из 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 [23], становится ясным, что недостаток данного микроэлемента

особенно в условиях активации свободнорадикального окисления может стать пусковым механизмом для малигнизации клеток.

С другой стороны, именно литий может оказаться тем сопрягающим элементом между процессами канцерогенеза и выявленным нарушением углеводного обмена, о чем свидетельствует способность этого металла опосредовано ингибировать высвобождение инсулина при повышении концентрации глюкозы [30].

Таким образом, нарушение минерального гомеостаза является значимым звеном в дезинтеграции метаболических процессов при канцерогенезе.

## Литература

1. Hei T. K., Sudilovsky O. Effects of a high-sucrose diet on the development of enzyme-altered foci in chemical hepatocarcinogenesis in rats.— *Cancer Res.*, 1985; 45 (6): 2700–2705.
2. Антонов В. Г., Козлов В. К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности.— *Цитокины и воспаление.*, 2004; 3 (1): 8–19.
3. Khuri F. R. Lung cancer chemoprevention.— *Semin. Surg. Oncol.*, 2000; 18 (2): 100–105.
4. Gresner P., Gromadzinska J., Jablonska E., Kaczmarek 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.
5. Snow E. T. Metal carcinogenesis: mechanistic implications.— *Pharmacol Ther.*, 1992; 53 (1): 31–65.
6. Valko M., Rhodes C. J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer.— *Chem. Biol. Interact.*, 2006; 160 (1): 1–40.
7. 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-3 $\beta$  and p53 after DNA damage.— *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2002.— 99 (12): 7951–7955.
8. Gehring L., Leonhardt P., Bigl H., Loser T. Serum trace elements in lung cancer.— *Metal ions in Biology and Medicine*, 1998; 5: 583–587.
9. Tran A., Pio B. S., Khatibi B., Czernin J., Phelps M. E., Silverman D. H. 18F-FDG PET for staging breast cancer in patients with inner-quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome.— *J Nucl Med*, 2005; 46: 1455–1459.
10. Sutter C. H., Laughner E., Semenza G. L. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  protein expression is controlled by oxygen-regulated ubiquitination that is disrupted by deletions and missense mutations.— *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:4748–4753.
11. Iyer N. V., Kotch L. E., Agani F., Leung S. W., Laughner E., Wenger R. H., Gassmann M., Gearhart J. D., Lawler A. M., Yu A. Y., Semenza G. L. Cellular and developmental control of O<sub>2</sub> of hypoxia-inducible factor 1  $\alpha$ .— *Genes Dev.*, 1998; 12:149–162.
12. Young C. D., Lewis A. S., Rudolph M. C. et al. Modulation of glucose transporter 1 (GLUT1) expression levels alters mouse mammary tumor cell growth in vitro and in vivo.— *PLoS One.*, 2011; 6 (8): e23205.
13. Fan Y., Zong W.—X.. Hacking hexokinase halts tumor growth.— *Cancer Biol Ther.*, 2008; 7 (7): 1136–1138.
14. Ferreira L. M. Cancer metabolism: The Warburg effect today.— *Exp Mol Pathol.*, 2010; 89 (3): 372–380.
15. Semenza G. L., Roth P. H., Fang H.—M., Wang G. L. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1.— *J Biol Chem.*, 1994; 269: 23757.



16. Semenza G. L., Jiang B.—H., Leung S. W., Passantino R., Concordet J.—P., Maire P., Giallongo A. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1.—*J Biol Chem.*, 1996; 271: 32529–32537.
17. Zhang S., Yang J.—H., Guo C.—K., Cai P.—C. Gene silencing of TKTL1 by RNAi inhibits cell proliferation in human hepatoma cells.—*Cancer Lett.*, 2007; 253: 108–114.
18. Vizan P., Alcarraz-Vizan G., Diaz-Moralli S. Modulation of pentose phosphate pathway during cell cycle progression in human colon adenocarcinoma cell line HT29.—*Int J Cancer.*, 2009; 124 (12): 2789–2796.
19. Sanchez-Perez Y., Carrasco-Legleu C., Garcia-Cuellar C, et al. Oxidative stress in carcinogenesis. Correlation between lipid peroxidation and induction of preneoplastic lesions in rat hepatocarcinogenesis.—*Cancer Lett.*, 2005; 217: 25–32.
20. Karlović D., Buljan D.. Apoptosis — the potential pathophysiological mechanism in mood disorders modifiable by lithium salts.—*Biochemia Medica*, 2008; 18 (3): 291–310.
21. Williams R. S.B., Harwood A. J. Lithium therapy and signal transduction.—*Trends in Pharmacological Sciences*, 2000; 21 (2): 61–64.
22. Gould T. D., Chen G., Manji H. K. Mood stabilizer psychopharmacology.—*Clin Neurosci Res*, 2002; 2: 193–212.
23. 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.
24. Wu X., Lippman S. M. An intermittent approach for cancer chemoprevention.—*Nature Reviews Cancer*, 2011; 11 (12): 879–885.
25. Salvesen G. S., Dixit V. M. Caspase activation: the induced-proximity model.—*Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96 (20): 10964–10967.
26. 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. J. Exp. Med.*, 1998; 187:587–600.
27. Skulachev V. P. Mitochondria in the programmed death phenomena; a principle of biology: «It is better to die than to be wrong».—*IUBMB Life*, 2000; 49: 365–373.
28. Kamata H., Hirata H. Redox regulation of cellular signaling. *Cell Signal*, 1999; 11: 1–14.
29. 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.
30. Fontela T, Garcia Hermida O, Gòmez-Acebo J. Dihydroergotamine, but not naloxone, counteracts lithium as an inhibitor of glucose-induced insulin release in isolated rat islets in vitro.—*Diabetologia*, 1987; 30 (3): 183–187.