

---

# Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке .....	7
Участники издания .....	8
Список сокращений и условных обозначений .....	11
<b>Глава 1.</b> Введение в нутритивную поддержку и раковые заболевания ( <i>Ханади Талал Ахмедах, Ханин Адель Башир, Инас Алмазари</i> и <i>Каутер Фейсал Амави</i> ) .....	14
<b>Глава 2.</b> Метаболический канцерогенез ( <i>Махвиш Али, Сайда Мехнара Фархат</i> и <i>Абдул Халим</i> ) .....	49
<b>Глава 3.</b> Понимание роли полиненасыщенных жирных кислот в развитии и профилактике рака ( <i>Самина Акбар, Абдур Рахман, Назир Ахмад,</i> <i>Мухаммад Имран</i> и <i>Зеешан Хафиз</i> ) .....	72
<b>Глава 4.</b> Роль природных антиоксидантов в борьбе с раком ( <i>Файза Джабр Альсулами</i> и <i>Садр уль-Шахид</i> ) .....	105
<b>Глава 5.</b> Значение микроэлементов в профилактике рака — витамины ( <i>Рида Фатима Саид, Шумайла Наз, Узма Азим Аван,</i> <i>Сана Гюль, Фазли Субхан</i> и <i>Сидра Саид</i> ) .....	130
<b>Глава 6.</b> Значение микроэлементов в профилактике рака — минералы ( <i>Рида Фатима Саид, Узма Азим Аван, Шаиста Аслам,</i> <i>Асма Салим Кази, Мухаммад Зеешан Бхатти</i> и <i>Ношин Ахтар</i> ) .....	156
<b>Глава 7.</b> Диета, микробиота кишечника и рак ( <i>Асма Салим Кази, Убайд ур Рахман, Билал Ахмад,</i> <i>Васим Сафдар, Саид Ахмад</i> и <i>Сара Мумтаз</i> ) .....	170

<b>Глава 8.</b> Рацион питания и рак ( <i>Сара Мумтаз, Ношин Ахтар, Аваис Ахмед</i> и <i>Асма Салим Казии</i> ).....	194
<b>Глава 9.</b> Геномика питания и профилактика рака ( <i>Шаиста Аслам, Риффат Икбал, Рида Фатима Саид,</i> <i>Нузхат Акрам, Фархат Идждаз, Ирфана Лиакат</i> и <i>Ахмед Сохаиб Аслам</i> ) .....	219
<b>Глава 10.</b> Профилактика и лечение рака с учетом образа жизни ( <i>Дибба Амраиз, Айша Карим Киани, Узма Азим Аван, Тайяба</i> <i>Амраиз, Бушра Азим Аван и Мухаммад Ирфан</i> ).....	250
<b>Глава 11.</b> Питание и диетическое вмешательство при раке: недостатки, проблемы и перспективы ( <i>Фалак Зеб, Акса Мехрин, Хума Накиб, Мунеб Уллах,</i> <i>Афраа Валид, Узма Азим Аван, Аднан Хайдер</i> и <i>Мухаммад Наим</i> ) .....	282
Предметный указатель.....	306

Список литературы ко всем главам доступен по ссылке:  
<http://books-map.net/redirect/15767.html>



---

# Предисловие к изданию на русском языке

Необходимость книги, в которой были бы представлены современные знания теоретических, организационных и особенно практических основ нутриционной поддержки и диетологических аспектов лечения различных заболеваний, назрела давно.

Обеспечение и методика диетологической коррекции метаболических расстройств при различных состояниях имеют особенности. Методология диетологической поддержки зависит от патогенеза, выраженности клинических проявлений и реабилитационного потенциала организма. В связи с этим приведенные основные направления коррекции метаболических потерь помогут практическим врачам правильно выбрать набор препаратов и продуктов, пути и методы их введения. Научных работников, занимающихся проблемами лечебного питания, заинтересует изложение научно обоснованных рекомендаций по употреблению естественных продуктов и рационов из них.

Основное преимущество данной книги в том, что в ней собраны вместе все новые данные (в том числе о патогенезе, клинических проявлениях и методах коррекции нутритивного статуса), не разбросанные по разным источникам, которые надо еще искать и переводить. Поэтому издание интересно как для специалистов, так и для ученых, аспирантов, ординаторов и студентов старших курсов медицинских высших учебных заведений.

*Людмила Николаевна Костюченко, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ и РАПК, профессор кафедры неотложной и общей хирургии РМАНПО, главный научный консультант лаборатории нутрицевтики МКНЦ им. А.С. Логинова, заведующая сектором Учебно-методического центра специалистов на основе высшего образования ФБ МСЭ*

---

# Значение микроэлементов в профилактике рака — минералы

Глава **6**

Рида Фатима Саид, Узма Азим Аван, Шаиста Аслам,  
Асма Салим Кази, Мухаммад Зеешан Бхатти и Ношин Ахтар

## *Содержание*

6.1. Минералы .....	156
6.2. Цинк.....	157
6.3. Медь .....	160
6.4. Селен.....	162
6.5. Железо.....	163
6.6. Кальций .....	164
6.7. Фосфор.....	165
6.8. Роль других минералов в развитии рака .....	166
6.9. Выводы и перспективы на будущее .....	169

---

## **6.1. Минералы**

Во всем мире раковые заболевания составляют значительную часть бремени болезней, и прогнозы показывают, что эта проблема будет нарастать по крайней мере в течение следующих двух десятилетий [1]. Помимо лечения и диагностики заболевания важную роль играет стратегия его профилактики. Развивающаяся область хронопитания также подчеркивает важность состава, количества и времени приема пищи для сохранения здоровья [2]. Все большее число исследовательских моделей на животных и людях показали, что время потребления энергии и макроэлементов влияет на внутренние биологические часы и циркадные паттерны, которые связаны с развитием рака [3, 4]. Минералы — важнейшие микроэлементы для человека, поскольку они не только строят ткани, но и поддерживают нормальные физиологические процессы в организме [5]. За последние 50 лет некоторые элементы стали

содержаться в продуктах питания в меньшем количестве, в первую очередь цинк, медь и железо [6, 7]. Это явление нашло отражение в широко распространенном «скрытом голоде», который характеризуется как длительное отсутствие потребления витаминов и минералов (далее — микроэлементы) [8].

По данным многочисленных популяционных исследований, на возникновение различных видов рака может влиять потребление в пищу определенных минералов. Заболеваемость КРР у женщин резко снижалась при употреблении в пищу продуктов с высоким содержанием соли и калия [9]. По данным Мука и соавт., употребление продуктов с высоким содержанием цинка и железа снижает риск развития рака легких [10]. Повышенное потребление магния, кальция и калия может способствовать снижению риска развития рака толстой кишки, однако повышенное потребление железа может повысить риск заболевания [11].

Минералы в большом количестве содержатся в натуральных продуктах питания и часто включаются в состав пищевых добавок, однако их количество часто снижено или они изменены в промышленно обработанных продуктах питания. Дефицит минералов задерживает процесс разрушения опухолей [12]. Он также ухудшает иммунную компетентность, усиливает осложнения и влияет на физическое и психическое качество жизни пациента. Поскольку накопление и/или дефицит микроэлементов являются вредными регуляторами развития злокачественных заболеваний и противоопухолевой эффективности лечения, исследованиям, посвященным добавкам микроэлементов и противораковой терапии, в настоящее время уделяется одинаковое внимание. Некоторые минералы обладают способностью уничтожать свободные радикалы, а также играют другие важнейшие метаболические роли, такие как иммуномодуляция, индуцирование апоптоза, контроль деления и пролиферации клеток. В этой главе мы попытались обсудить возможную роль конкретных минералов в развитии рака. Сначала в этой главе будут освещены основные молекулярные процессы, связывающие минералы с онкогенезом, а затем будет представлен отчет о клинических данных с акцентом на последние находки, связывающие потребление минералов и риск развития рака. В табл. 6.1 приведены рекомендуемые суточные нормы наиболее популярных минералов и их источники.

---

## 6.2. Цинк

Цинк — важнейший микроэлемент, который участвует в работе более 300 ферментов и необходим более чем 2000 транскрипционным факторам для регуляции генов, активности ферментов и структуры белков. Цинк

**Таблица 6.1.** Некоторые распространенные минералы, упомянутые в этой главе, а также рекомендуемая суточная норма и источники каждого из них

Минерал	Источник	Рекомендуемая суточная норма потребления (мкг/сут)	Ссылки
Цинк	Бобовые, яйца, рыба, зерновые, красное мясо, бобы, орехи, крабы, омары, цельное зерно, крупы и молочные продукты	8000–11 000	[13]
Медь	Семена, орехи, моллюски, мясо, цельнозерновые продукты, крупы и шоколад	900	[14]
Селен	Бразильские орехи, мясо, крупы, морепродукты, зерновые и молочные продукты	30–70	[15]
Железо	Нежирное мясо, птица, морепродукты, бобовые, обогащенные железом сухие завтраки и хлебцы	8000	[16]
Кальций	Йогурт, молоко, сыр, овощи, такие как китайская капуста, кормовая капуста, брокколи, а также консервированный лосось и сардины	1 000 000	[17]
Фосфор	Молочные продукты	700 000	[18]

контролирует важные физиологические и биохимические функции, включая клеточный ответ на окислительный стресс, прогрессию клеточного цикла, репликацию ДНК и восстановление повреждений, а также апоптоз [19–21]. Например, такой важный цинксодержащий транскрипционный фактор, как p53, связан с клеточным ответом на повреждение ДНК.

Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что дефицит цинка повышает вероятность развития рака [21–23]. Тяжелый дефицит цинка связан с белково-энергетическим недоеданием и приводит к снижению иммунной функции как в тканевых, так и в гуморальных реакциях [24, 25]. Однако до сих пор ведутся споры об оптимальном способе управления концентрацией цинка в профилактике и лечении

рака. Лишь в нескольких исследованиях были представлены данные, указывающие на воздействие цинка и риск развития рака. По данным Stocks и соавт., обилие цинка и меди связано со смертностью от рака, и было обнаружено, что высокий уровень цинка и меди связан со смертностью от РЖ [26]. Однако было также отмечено, что уровень цинка более важен, чем уровень меди. В другом исследовании, проведенном Strain и соавт. [27], также сравнивались уровни цинка и меди в сыворотке крови пациентов с бронхогенной карциномой. Они обнаружили более высокое соотношение обоих микроэлементов у больных раком [27].

Потребление цинка также взаимосвязано с возрастной смертностью от рака груди, простаты, кишечника, лейкемии и рака кожи [28, 29]. Было установлено, что эти виды рака взаимосвязаны с пропорциями цинка и селена, которые являются антагонистами друг друга. Кроме того, было обнаружено, что средний уровень цинка в крови здоровых людей напрямую связан с соответствующими показателями смертности от рака кишечника, яичников, груди, мочевого пузыря, полости рта и легких [28, 29]. Аналогичным образом, в другом исследовании Van Rensburg и соавт. [30] было установлено, что пшенично-кукурузная диета с низким содержанием цинка, никотиновой кислоты, рибофлавина и магния и дефицитом любого из этих микроэлементов связана с развитием рака пищевода [24]. Guorkey и соавт. обнаружили более низкий уровень цинка в тканях больных злокачественным простатитом, в то время как в тканях доброкачественного простатита уровень цинка был выше. В вышеупомянутых исследованиях измененные уровни цинка отслеживались и изучались на разных стадиях рака. Также считается, что опухоли имеют низкий уровень цинка, поскольку развивающимся опухолевым клеткам требуется больше цинка для синтеза ДНК, которая необходима для пролиферации и синтеза клеток [31]. Это может быть одним из возможных объяснений получения разных результатов.

Хотя связь между цинком и раком до конца не изучена, известно, что этот минерал связан как с клеточным ростом, так и с иммунным ответом. Цинк оказывает специфическое влияние на контроль многочисленных факторов клеточных сигнальных путей, таких как протеинкиназа С, циклическая аденозинмонофосфат-зависимая протеинкиназа А, фофодиэстераза и усилитель NF- $\kappa$ B [32]. Fong и соавт. провели ряд тестов *in vivo*, чтобы продемонстрировать, что дефицит цинка в рационе (ZD) повышает риск развития рака пищевода у крыс, лишенных гена miR-31 [33]. У пациентов с плоскоклеточной карциномой полости рта уровень цинка в крови был примерно в два раза ниже, чем у здоровых людей (p-value 0,001) [34]. Было показано, что добавка цинка изменяет иммунный ответ, снижает ангиогенез и уро-

вень воспалительных цитокинов, индуцирует апоптоз [35], а также нормализующее влияние цинка на антиоксидантный и гистоархитектурный статус при экспериментально вызванном карциногенезе толстой кишки [36]. Цинк может потенциально модулировать Т-клеточнозависимый иммунный ответ, а также ослаблять реакцию канцерогенеза, вызванную активацией NF- $\kappa$ B [37]. Prasad и соавт. утверждают, что прием цинка способствует предотвращению канцерогенеза и сенсбилизации химиотерапевтического ответа на традиционные противораковые методы лечения [37]. Интересно, что потребление 100 мг/сут цинка связано с увеличением риска развития метастатического рака простаты в 2,9 раза [38]. Согласно широко распространенному мнению, цинк обладает антиоксидантными и проапоптотическими свойствами, которые защищают от развития рака, снижая окислительный стресс и усиливая иммунологическую функцию.

### 6.3. Медь

Установлено, что такие микроэлементы, как медь, участвуют в многочисленных физиологических процессах, вызывая структурные аномалии или потерю некоторых важнейших физиологических функций. Медь необходима для реакций окисления и содержится в многочисленных ферментах, включая моно- и диоксигеназы, оксидазы, редуктазы и дегидрогеназы [44]. Он (переносчик меди) находится в эпителиальных клетках, расположенных в тонком кишечнике. Большая часть меди в крови транспортируется в сыворотке, связанной с церулоплазмином, меньшее количество также переносится альбумином и транскупреином. Медь накапливается в гепатоцитах, а затем либо циркулирует в других клетках, либо выводится с желчью. CTR1 на поверхности клеток поглощает медь и накапливает ее с помощью металлотионеинов [45]. Недавно было обнаружено, что ингибирование взаимодействия CTR1 с медью снижает сигнальный путь АКТ (АКТ — трансформация штамма Ак) и, следовательно, уменьшает опухолеобразование в раковых опухолях, управляемых АКТ [46].

Считалось, что экспрессия CTR1 в подходящем комплексе с образованием свободных радикалов является причиной его перспективности в качестве терапевтической мишени для лечения рака. Однако существуют проблемы плохой растворимости в физиологических буферных системах и иногда непредсказуемых способов действия. Кроме того, X-сцепленные ингибиторы апоптоза (XIAP) нацелены на мышинный белок U2af1-rs1, регион 1 (MURR1), который также контролирует количество меди в клетках [47–49]. Некоторые нетранспортирующие белки меди влияют на клеточ-

ный цикл в определенных точках. Для сохранения гомеостаза дефектные биологические элементы, образующиеся в результате активности АФК, конфискуются внутри везикул в ходе аутофагического процесса, на который влияет медь. Поврежденные биологические молекулы должны быть удалены из клеточной среды, чтобы предотвратить апоптоз и эффективно продлить жизнеспособность опухоли. Активность Umc-51-подобных комплексов 1 и 2 киназ, активирующих аутофагию (ULK), которые участвуют в создании аутофагосом, повышается под действием меди, что способствует развитию раковых заболеваний [50–53].

Поскольку медь является элементом и не может быть выработана в процессе метаболизма, ее особый химический состав позволяет с высокой точностью извлекать ее из пищевых источников с помощью хелаторов меди. Таким образом, перспективные химические препараты для лечения рака включают хелаторы, снижающие биодоступность меди в клетках, или ионофоры, повышающие биодоступность меди в клетках [54]. Когда было обнаружено, что концентрация меди в резецированных опухолях раковых больных постоянно повышена по сравнению с нормальной тканью, а концентрация меди в сыворотке крови соответствовала аналогичной тенденции, идея о том, что опухолевые клетки могут иметь более высокую потребность в меди, чем нормальные ткани, приобрела популярность [54–63].

Интересно, что вдыхание меди, как полагают, может вызвать ангиосаркому печени, аденокарциному легких и альвеолярно-клеточную карциному у представителей рабочего класса, которые распыляют фунгициды (такие как бордоская смесь, представляющая собой смесь сульфата меди и извести) и работают в шахтах, особенно медных [26, 44, 45, 64]. Имеющихся данных все еще недостаточно, чтобы сделать вывод о конкретной роли меди в механизмах канцерогенеза. Поэтому повышенная концентрация меди в тканях предлагается в качестве прогностического маркера опухоли мозга, РПЖ и гепатоцеллюлярной карциномы [42, 65, 66].

У пациентов с плоскоклеточной карциномой уровень меди в крови был почти на 45,5% выше, чем у здоровых людей (t-критерий, p-value 0,001) [34]. По данным спектроскопического анализа срезов головного мозга, опухолевые образования содержали значительно больше меди, чем здоровые ткани вокруг них (0,0079 и 0,037 г/см<sup>2</sup>, соответственно) [42]. В мета-анализе раковых заболеваний было обнаружено, что повышенный уровень меди и пониженный уровень Zn связаны между собой при раке мочевого пузыря [60] и КРР [67].

На сегодняшний день проведено семь клинических испытаний тетратио-молибдата у онкологических больных, и все они проводились по очень схожему протоколу, предусматривающему прием хелатора меди<sup>6)</sup> до четырех раз

в день во время еды [68]. ТТМ связывается с пищевой медью в тонком кишечнике и предотвращает ее транзит в организм. Доза ТТМ тщательно титруется, чтобы снизить уровень церулоплазмينا в крови до 20% от исходного уровня (5–15 мг/дл), поскольку чрезмерный дефицит меди может быть губительным [69, 68]. К сожалению, ранние клинические исследования ТТМ не принесли пользы людям с метастатическим раком простаты и почек [69]. Тем не менее было высказано предположение, что ТТМ может быть более эффективным при использовании в качестве адъюванта к основной терапии или при приеме на ранних стадиях заболевания, поскольку для достижения терапевтического уровня дефицита меди могут потребоваться месяцы [68]. В более позднем клиническом исследовании II фазы оценивалась терапевтическая эффективность адъювантного приема ТТМ у пациенток с РМЖ, прошедших химиотерапию и не проявлявших признаков заболевания, но имевших высокий риск рецидива [70]. В целом, очевидно, что медь играет важнейшую роль в прогрессировании рака на всех стадиях — от канцерогенеза до метастазирования. На метаболизм меди также влияет метаболизм раковых клеток. В результате можно ожидать, что будут найдены связанные с медью прогностические и диагностические показатели рака.

---

## 6.4. Селен

Селен участвует в клеточном метаболизме, а также является неотъемлемой частью многих ферментов, особенно тех, которые поглощают реактивные виды кислорода. Некоторые исследования выявили роль и значение селена в ингибировании, предотвращении и замедлении развития рака [65]. Некоторые экологические исследования показали, что количество селена в тканях или крови обратно коррелирует со смертностью от рака [64]. Однако есть исследования, которые не доказали защитную роль селена в развитии рака. Он играет защитную роль при раке легких [71], однако эти данные неубедительны, и для выявления истинной картины требуются дальнейшие исследования. Антиканцерогенная роль связана с антиоксидантными свойствами селена, который усиливает иммунный ответ организма, изменяя метаболизм канцерогенов и превращая их в менее токсичные соединения [72, 42].

Предполагается, что селен непосредственно запускает гибель опухолевых клеток и действует как абсорбент для побочных продуктов окислительных реакций (благодаря активности глутатионпероксидазы), образующихся при стандартном лечении рака. Исследования на животных и на людях подчеркивают важность получения достаточного количества

селена для защиты гепатоцитов и снижения вероятности развития первичных злокачественных опухолей печени [73]. Обратная зависимость между уровнем селена и риском развития рака была обнаружена при следующих локализациях: лейкемия, желудочно-кишечный тракт, мочеполовой тракт, ободочная кишка, прямая кишка, мочевого пузыря, молочная железа, яичники, легкие (только у мужчин), поджелудочная железа и кожа [74]. В другом исследовании наблюдалась прямая корреляция между уровнем селена в питьевой воде и смертностью от КРП [28, 29]. Механизм, лежащий в основе защитной роли селена, до сих пор четко не изучен.

Работа Callejón-Leblic и соавт. показала, что уровень селена в сыворотке крови у больных раком легкого ( $n=48$ ) был выше, чем у здоровых людей ( $n=39$ ), и составлял 166,0 и 144,7 нг на грамм сыворотки соответственно [75]. Однако разница не была статистически значимой. При раке простаты, при средних концентрациях 191 и 168 г/кг соответственно, количество селена в тканях простаты существенно не отличалось между больными раком ( $n=49$ ) и здоровыми людьми ( $n=49$ ) ( $p$ -value = 0,347) [41]. Заметное расхождение в дозозависимых ответах объясняется эндогенными механизмами, такими как плато скорости производства селенопротеина при достаточно высоком потреблении селена [73].

---

## 6.5. Железо

Железо также входит в состав нескольких ферментов, участвующих в репликации ДНК (полимеразы, примазы и хеликазы) и репарации (ДНК-гликозилазы, полимеразы, хеликазы) [76], а содержание железа в клетках напрямую связано с клеточной пролиферацией [77]. Кроме того, железо может стимулировать клеточный рост путем включения сигнального пути Wnt при наличии мутаций аденоматозного полипоза кишечника, что повышает риск развития КРП [78]. Железо может генерировать гидроксильный радикал ( $\text{HO}\cdot$ ), связанный с АФК, посредством реакции Фентона [64]. В частности, перекисное окисление липидов увеличивает количество радикалов внутри клетки, изменяет клеточную проницаемость и запускает воспалительную реакцию [79]. При наличии большого количества железа витамин С в форме аскорбата ( $\text{AscH}^-$ ) усиливает реакцию Фентона, давая больше железа. Это помогает восстановить нехватку железа, меняя железистое железо на  $\text{Fe}^{2+}$ , которое может быть поглощено ферритином. Аскорбиновый радикал ( $\text{Asc}^-$ ) аналогичным образом влияет

на митохондриальное дыхание, вызывая выброс АФК, который усугубляет состояние уже поврежденных клеток [64]. Поскольку эти свободные радикалы также являются частью нескольких сигнальных путей, таких как NF- $\kappa$ B, фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) и MAPK, их высокий уровень способствует нарушениям в клеточном росте и воспалении [80, 81].

Железо специфически связано с раком, поскольку оно влияет на окислительное состояние клетки [77]. Избыток клеточного железа был связан с онкогенезом гепатоцеллюлярной и колоректальной карциномы [82, 83]. Было обнаружено, что дефицит железа приводит к РЖ, развивая состояния гипохлоргидрии и ахлоргидрии и способствуя бактериальной колонизации в желудке [84]. Эти бактерии снижают содержание нитратов в желудке до нитритов, образуя канцерогенные нитрозамины [82]. Однако требуются доказательства связи между уровнем железа и развитием рака [73, 85]. Избыток железа был связан с риском развития рака. Например, в многоцентровом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с одним слепым методом было показано, что у людей с пониженным потреблением железа ( $n=60$ ) риск заболеть любым раком был ниже, чем у людей, придерживающихся обычной диеты ( $n=38$ ) [86]. С другой стороны, риск развития рака возрастал при высоком уровне железа в крови (выше 80 г/дл) и низком уровне (ниже 60 г/дл), согласно интересному исследованию, проведенному на онкологических больных [87]. Такие противоречивые результаты подчеркивают пробел в знаниях о функции железа в онкогенезе и необходимость дальнейших исследований.

---

## 6.6. Кальций

Кальций играет важную роль в сигнальных путях, клеточной адгезии и пролиферации. Нарушение уровня кальция может привести к устойчивости к апоптозу, глубокому влиянию на клеточный цикл и метастазированию [64, 88]. Фермент кальнексин (CNX), встроенный в эндоплазматический ретикулум и участвующий в модификации и созревании белков, выполняет свою функцию в зависимости от кальция [89]. Измененная экспрессия этих ферментов напрямую связана с развитием рака, и в случае любой измененной экспрессии оба этих фермента участвуют в развитии рака [90].

Истощение кальция существенно влияет на клеточный цикл, пролиферацию, апоптоз и метастазирование, поскольку кальций играет непосредственную роль в адгезии клеток к клеткам и функционирует как второй мессенджер во многих сигнальных путях [91, 92]. Кальциевые АТФазы сарко/эндоплазматического ретикулума (SERCA), особый мембраносвя-

занный фермент, поглощают кальций внутри эндоплазматического ретикула, а IP3<sup>1</sup>-рецепторы (IP3R) высвобождают кальций в цитоплазму в ответ на стимуляцию IP3 [93]. Измененная экспрессия SERCA была предложена в качестве биомаркера КРР [94].

В просвете эндоплазматического ретикула находится кальретикулин (CRT), который контролирует поглощение и высвобождение кальция [90]. Сверхэкспрессия ERp72 связана с клеточной пролиферацией и, как выяснилось, участвует в нескольких процессах, включая быструю интернализацию и ядерную транслокацию витамина D3 (в виде кальцитриола), активацию многочисленных транскрипционных факторов, таких как эукариотический фактор инициации трансляции 4E-связывающий белок 1 (4E-BP1) и мишень рапамицинового комплекса 1 в клетках (mTORC1), а также является компонентом комплекса CNX/CRT для созревания гликопротеина и восстановления ДНК [95].

В одном из исследований было установлено, что уровень кальция напрямую связан с развитием рака простаты [41]. Уровень кальция в сыворотке крови был также обнаружен у больных раком яичников. Напротив, более высокий уровень сывороточного кальция снижает риск развития РМЖ [96].

Уровень кальция в организме также указывает на склонность человека к развитию раковых заболеваний [97]. С чувствительностью 32% и специфичностью 94% уровень кальция до 2,5 ммоль/л может выявить костные метастазы у пациентов с раком мочевого пузыря, повышая риск метастазирования, а у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой — повышая риск метастазирования в глазницу с чувствительностью 19% и специфичностью 97% [98, 99].

---

## 6.7. Фосфор

После кислорода, водорода, кальция и азота фосфор является самым распространенным в организме и основным компонентом костей. В рационе питания фосфор обычно присутствует в виде фосфолипидов, нуклеиновых кислот и белков [100]. Однако фосфор содержится практически во всех видах пищи. В частности, в виде неорганического фосфора он присутствует в безалкогольных напитках и здесь быстро всасывается в организм со 100-процентной эффективностью [101]. Он присутствует во многих продуктах быстрого питания, и все большее его потребление удва-

---

<sup>1</sup> Инозитол 1,4,5-трисфосфат.

ивает суточное потребление фосфора в организме. Однако кальций хелатирует фосфаты и тем самым снижает уровень фосфора в сыворотке крови [102]. Если пациент страдает от хронической гиперфосфатемии, то риск развития рака удваивается из-за разрушения или уничтожения защитной роли витамина D [103]. Обычно в образцах, взятых у пациентов, страдающих различными типами рака, наблюдается устойчивая гиперфосфатемия [104]. При раке легкого повышенный уровень фосфора активирует сигнальный путь PI3K/AKT путем aberrантной активации 1,4,5-трисфосфата [105]. Аналогичная картина наблюдалась также в раке толстой кишки, головного мозга, простаты и мочевого пузыря [106, 107].

Повышенное потребление фосфора отмечалось у пациентов с плоскоклеточной карциномой полости рта [43] и значительно повышало риск развития рака мочевого пузыря [108] и РП [109]. Исследования *in vitro* показали, что фосфат может напрямую активировать протеинкиназу В (AKT), в отличие от экспериментов на мышах, которые продемонстрировали, как диета с высоким содержанием фосфора повышает риск развития рака легких через стимуляцию сигнального пути PI3K [105]. Связь между гиперфосфатемией и различными видами рака можно объяснить аномальной активацией сигнального пути IP3/AKT, вызванной избытком клеточного фосфата [103].

---

## 6.8. Роль других минералов в развитии рака

Дефицит кофактора молибдена связан с раком. Однако в одном из исследований было отмечено, что низкий уровень молибдена связан с высоким уровнем рака пищевода [110]. В другом исследовании, проведенном в Китае, было замечено, что добавление в почву молибдата алюминия повышает содержание микроэлемента молибдена и аскорбиновой кислоты в овощах и зерновых, выращенных в этой местности, при одновременном снижении содержания в них нитратов и нитритов. Такое соотношение оказалось полезным для снижения заболеваемости раком пищевода в этом районе [111]. Кроме того, высокое содержание молибдена в форме оксида молибдена является одной из причин развития аденом легких [112]. Тем не менее для более четкого понимания роли микроэлементов в развитии рака необходимы новые исследования в этой области. Нам все еще не хватает последних обновленных исследований в этой области.

Кадмий, свинец и родственные соединения были отнесены к канцерогенам группы 1 [113]. Свинец и кадмий также вмешиваются в экспрессию медиаторов и индикаторов воспаления и оказывают негативное влияние

на иммунную систему [114, 115]. Кадмий выполняет множество физиологических функций, и при анализе корреляции уровня кадмия со смертностью от рака было отмечено, что он имеет прямые ассоциации с миеломой, раком полости рта, лимфомой, раком пищевода, РМЖ, легких, гортани, глотки, толстого кишечника и мочевого пузыря [116]. Значимая ассоциация была обнаружена при РМЖ, яичников, простаты, кишечника, кожи, а обратная ассоциация наблюдалась при раке печени [64]. Тем не менее имеющиеся данные не позволяют сделать вывод о диетическом воздействии кадмия.

Исследований и доказательств вклада питания в онкогенез становится все больше. В результате исследования того, как микроэлементы влияют на иммунный ответ, стабильность ДНК, эпигенетический контроль и как они функционируют в качестве биомаркеров, привлекают все большее внимание научной общественности. Риск развития рака был конкретно связан с более высоким уровнем меди и железа, в то время как связь между цинком, селеном, кальцием и фосфором была менее очевидной. Более высокие уровни цинка и меди были наиболее значимо связаны с раком печени, чем более низкие уровни селена. В **табл. 6.2** приведены данные о взаимосвязи между минеральными веществами и риском развития рака, полученные в результате нескольких исследований.

**Таблица 6.2.** Связь между раковыми заболеваниями и отдельными минералами в образцах тканей

Минерал	Вид рака	Исход	Количество образцов онкологических больных	Ссылка
Цинк	РМЖ	Цинк накапливается в злокачественной ткани. Трижды положительная и трижды отрицательная опухоли молочной железы имели самые высокие уровни цинка	26	[39]
Медь	Глиобластома	Уровень меди был повышен в перитуморальной зоне, соответствующей области повышенной плотности A(1)AR	6	[40]

Окончание табл. 6.2

Минерал	Вид рака	Исход	Количество образцов онкологических больных	Ссылка
Селен	РП	Отсутствие статистически значимых изменений в концентрации селена между злокачественными и здоровыми тканями предстательной железы	49	[41]
Железо	Глиобластома	Снижение концентрации железа в ткани опухоли мозга	11	[42]
Кальций	РП	Уровень кальция был статистически достоверно ниже в злокачественных тканях, чем в здоровых	50	[41]
Фосфор	Плоскоклеточная карцинома полости рта	Значительная связь между потреблением красного мяса, жира, суточной энергии, фосфора, витамина В5, витамина Е и селена и наличием плоскоклеточной карциномы полости рта	27	[43]

---

## **6.9. Выводы и перспективы на будущее**

Очевидной и реальной угрозой является несбалансированное питание, которое часто связывают с развитием рака. Было показано, что некоторые минералы, такие как медь, железо и цинк, имеют прямую связь с развитием рака, в то время как другие минералы, такие как селен, имеют обратную связь с риском развития рака. Однако для определения эффективности этих минералов и того, подходят ли они для конкретных видов рака, требуется больше информации. Разработке достаточного количества панелей микроэлементов с диагностической ценностью для прогнозирования риска заболеть раком, а также для прогностического прогноза для определенных типов рака могут способствовать кластерные исследования микроэлементов. Кроме того, необходимость потребления дополнительных продуктов питания, особенно микроэлементов, всегда должна быть тщательно проанализирована, если нет явного дефицита.