

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОБМЕНА МЕДИ И ЦИНКА В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ – ПУТИ К НОВЫМ ВОЗМОЖНОСТЯМ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

© Хвостовой В.В.<sup>1, 2</sup>, Станоевич И.В.<sup>1, 3</sup>, Гончаров И.М.<sup>1</sup>, Петроченко Д.В.<sup>2</sup>, Быканова А.М.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

<sup>2</sup> Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова (КОНКЦ)

Россия, 305524, Курская обл., Курский р-н, Рышковский с/с, х. Кислино, ул. Елисеева, д. 1

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (НМИЦ эндокринологии)

Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

**Цель** – провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о патофизиологической роли обмена меди и цинка в канцерогенезе и опухолевой прогрессии.

**Материал и методы.** При подготовке обзора был проведен анализ публикаций информационных баз биомедицинской литературы Scopus (307), PubMed (378), Web of Science (104), eLibrary.ru (219). Для получения полнотекстовых документов использованы электронные ресурсы PubMed Central (PMC), Science Direct, Research Gate, eLibrary.ru.

**Результаты.** Медь и цинк выполняют значительную патофизиологическую роль в канцерогенезе, нередко являясь функциональными антагонистами друг друга, но иногда и синергистами в неопластических процессах. Будущие перспективы исследования препаратов, способных избирательно влиять на интратуморальную концентрацию данных элементов, создают привлекательные дополнения к лекарственной терапии. На данный момент все потенциальные препараты находятся на ранних этапах исследований, однако результаты при отдельных нозологиях уже являются многообещающими.

**Заключение.** Необходимо продолжать комплексные исследования по использованию ионов меди и цинка в качестве терапевтических мишеней, что может в будущем стать альтернативой высокотоксичной классической химиотерапии. Специфичность и чувствительность маркеров на основе анализа концентрации меди и цинка в сыворотке крови и их соотношение остаются на достаточно низком уровне. Это может быть полезным инструментом для оценки в динамике уровня меди и цинка в процессе противоопухолевой лекарственной терапии различных опухолей. Кроме этого, наше понимание патофизиологической роли этих элементов позволяет создать полную картину молекулярных альтераций в каждом конкретном случае.

**Ключевые слова:** медь; цинк; онкогенез; опухоль; химиотерапия.

**Хвостовой Владимир Владимирович** – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой онкологии, КГМУ, г. Курск; врач-онколог отделения опухолей кожи, костей и мягких тканей, КОНКЦ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3841-4164. E-mail: [vykhvostovoi@yandex.ru](mailto:vykhvostovoi@yandex.ru) (автор, ответственный за переписку)

**Станоевич Ирина Васильевна** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры онкологии, КГМУ, г. Курск; врач акушер-гинеколог отдела эндокринной хирургии Института клинической эндокринологии, НМИЦ эндокринологии, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-9681-672X. E-mail: [2849143@gmail.com](mailto:2849143@gmail.com)

**Гончаров Иван Михайлович** – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0009-0007-3848-7562. E-mail: [goncharovim@kursksmu.net](mailto:goncharovim@kursksmu.net)

**Петроченко Дмитрий Владимирович** – врач-онколог круглосуточного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, КОНКЦ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7910-5611. E-mail: [petrochenko.dima@yandex.ru](mailto:petrochenko.dima@yandex.ru)

**Быканова Анна Михайловна** – ассистент кафедры онкологии, КГМУ, г. Курск; врач-онколог круглосуточного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, КОНКЦ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-5316-571X

Медь и цинк являются незаменимыми микроэлементами, без которых невозможно существование клеточных структур. Определенный интерес эти элементы представляют и при онкологических заболеваниях за счет своего выраженного влияния на протекание молекулярных процессов в опухолевых клетках. Активное изучение участия меди и цинка в канцерогенезе обусловлено поиском новых терапевтических стратегий и поиском прогностических маркеров.

Некоторые исследования демонстрируют изменения соотношения Cu/Zn, которое может использоваться в качестве прогноза течения он-

кологических заболеваний. Уровень цинка в сыворотке пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) был значительно снижен в отличие от уровня меди, который был повышен. Эта корреляция подтверждается во многих исследованиях, но все еще требуется более подробное изучение этого явления. Другой важной целью изучения микроэлементов является поиск новых лекарственных средств, которые могут быть нацелены на удаление ионов меди из опухолевых клеток или же создания критической концентрации, что аналогично вызывает их гибель, в том числе по пути купроптоза [1].

Во многих исследованиях было подтверждено, что концентрация цинка достоверно снижается в сыворотке при раке предстательной железы [2], яичек, яичников, шейки матки [3] и мочевого пузыря. Это приобретает особую важность, т.к. цинк отвечает за активность иммунной защиты, участвуя в презентации антигенов, активации нейтрофилов и NK-клеток, дефицит его приводит к нарушению фагоцитоза. Чрезвычайная важность нормального функционирования иммунной защиты при ЗНО требует дополнительной микронутриентной поддержки у пациентов, получающих противоопухолевое химиотерапевтическое лечение.

Для полного понимания патофизиологической роли динамических изменений обмена данных микроэлементов на каждом этапе опухолевой инициации и прогрессии необходимо отдельно осветить роль каждого металла в канцерогенезе.

### УЧАСТИЕ МЕДИ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Медь считается незаменимым микроэлементом, так как является кофактором цитохромоксидазы, церулоплазмينا и других важных ферментов, участвующих в обмене веществ и энергии. Кроме этого, медь участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, которые могут приводить к образованию активных форм кислорода (АФК) с последующим окислительным стрессом. В настоящее время к купроферментам относят церулоплазмин, лизилоксидазу, тирозиназу, дофамин-В-гидрокси-

лазы, Cu/Zn-супероксиддисмутазу (SOD), цитохром-с-оксидазу, метионинсинтазу и др.

Учитывая важную роль меди в поддержании гомеостаза, существует сложная система регуляции обмена меди в организме. При прохождении пищи по желудочно-кишечному тракту в тонком кишечнике  $\text{Cu}^{2+}$  восстанавливается до  $\text{Cu}^+$  металлоредуктазой STEAP (six-transmembrane epithelial antigen of the prostate) и DCYTB (duodenal cytochrome b). Восстановленная медь транспортируется через апикальную мембрану энтероцита с помощью специфического медьпереносчика SLC31A1. Переход меди из цитоплазмы энтероцитов в межклеточное пространство или кровотока происходит с помощью переносчика ATP7A. Транспорт меди в печень к гепатоцитам происходит с помощью церулоплазмينا или сывороточного альбумина. Гепатоциты поглощают медь аналогичным способом с помощью транспортера SLC31A1, после чего связываются металлотионеинами 1/2 и глутатионом, которые необходимы для создания внутриклеточного пула и предотвращения повреждающего действия меди на клеточные структуры. Известно, что уровень металлотионеинов в сыворотке пациентов с некоторыми ЗНО значительно повышается, что может быть маркером для опухолей головы и шеи, меланомы, рака предстательной железы [4]. Накопление меди в опухолевых клетках зависит от количества транспортеров SLC31A1, переносящего  $\text{Cu}^+$ , или SLC31A2, переносящего  $\text{Cu}^{2+}$  в цитоплазму опухолевых клеток (рис. 1).

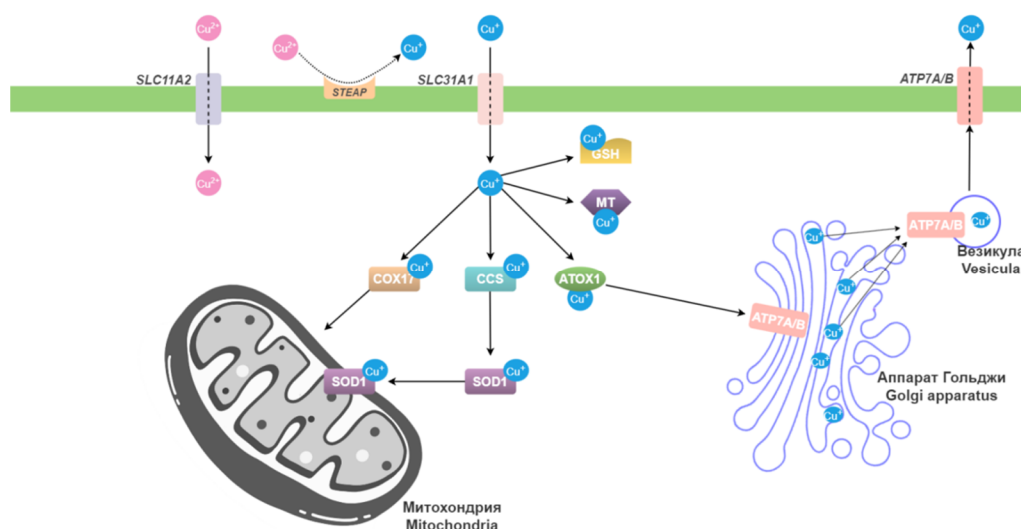


Рис. 1. Клеточный гомеостаз меди.

Fig. 1. Cellular homeostasis of copper.

**Примечание:** GSH – глутатион; COX17 – Cytochrome C Oxidase Copper Chaperone 17; MT – металлопротеины; SOD1 – Cu/Zn-супероксиддисмутаз 1; ATOX1 – Antioxidant 1 Copper Chaperone; CSS – Copper Chaperone For Superoxide Dismutase.

**Note:** GSH – Glutathione; COX17 – Cytochrome C Oxidase Copper Chaperone 17; MT – metallothioneins; SOD1 – Cu/Zn-superoxide dismutase 1; ATOX1 – Antioxidant 1 Copper Chaperone; CSS – Copper Chaperone For Superoxide Dismutase.

Для правильного внутриклеточного распределения меди необходимы металлошапероны, которые доставляют ионы меди к месту назначения и защищают их от случайного связывания. Выделяют три вида металлошаперонов меди:

- CCS (Copper Chaperone For Superoxide Dismutase), отвечающий за доставку меди к SOD1 (Cu/Zn-superoxide dismutase 1);
- COX17, передающий медь IV комплексу (цитохром-с-оксидаза) в дыхательной цепи переноса электронов;
- ATOX1 доставляет медь к специфическим насосам ATP7A и ATP7B, находящиеся на мембране секреторных везикул и транстороне аппарата Гольджи, что обуславливает облегченное связывание ионов меди с созревающими купроферментами [5].

#### ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ОБМЕНА МЕДИ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Опухолевые клетки перепрограммируют обмен меди таким образом, что количество свободной меди увеличивается. Это объясняется тем, что медь является лимитирующим фактором в процессах роста и метастазирования опухоли, а также неоангиогенеза, что может быть использовано в качестве новых терапевтических мишеней в лечении онкологических заболеваний. Например, использование хелаторов меди может ингибировать процессы неоангиогенеза с последующей гипоксией и гибелью опухолевых клеток с мутантным вариантом белка p53 [6]. Было показано, что в опухолевых клетках и в плазме пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы [7], предстательной железы [8], шейки матки [9], мочевого пузыря [10], щитовидной железы [11], полости рта [12] уровень меди значительно повышен.

Считается, что аномальная экспрессия SOD1 связана с развитием опухоли [13], что может быть связано с избытком генерации АФК и последующим повреждением генетического аппарата [14]. ATOX1 способен проникать в клеточное ядро, где связывается с определенными последовательностями ДНК и регулирует экспрессию генов, одним из которых является ген CCND1, кодирующий циклин D1. Особенно этот механизм активно протекает при высокой функциональной активности белка p53. Тем самым происходит влияние на клеточный цикл.

У пациентов с колоректальным раком, раком молочной железы повышена активность гена ATOX1, что может использоваться в качестве терапевтической мишени и прогностического маркера. Например, ATOX1 может быть потенциальным прогностическим биомаркером для

эстроген-рецепторных ER-положительных и ранних стадий рака молочной железы, поскольку повышенные уровни экспрессии ATOX1 коррелируют с низкой выживаемостью при раке молочной железы I и II стадий [15]. При меланоме с мутацией гена BRAF значительно экспрессирован и ген ATOX1, его инактивация приводит к подавлению пути MAPK и улучшению прогноза.

Участие меди в процессах диссеминации опухолевых клеток связано с тем, что она входит в состав лизилоксидазы (LOX), которая секретируется клетками во внеклеточное пространство и вызывает его ремоделирование, способствующее метастазированию [5]. В исследованиях было показано, что в процессах инвазии и метастазирования при раке молочной железы участвует медь-ассоциированный фермент MEMO (Mediator Of Cell Motility 1), который стимулирует выработку АФК. В 40% исследованных образцах рака молочной железы было повышено содержание MEMO, что положительно коррелировало с агрессивностью опухоли и было предиктором неблагоприятного прогноза [16]. Кроме этого, MEMO, действуя как хелатор, защищает опухолевые клетки от излишнего повреждения АФК, которые активно продуцируются в присутствии меди. Этим можно объяснить избегание многими опухолевыми клетками гибели за счет окислительного стресса, индуцированного высоким содержанием меди, необходимой для опухолевой прогрессии [15, 16].

Процессы опухолевой прогрессии связаны с активацией сигнальных путей, которые могут стимулироваться медью. Так, в исследованиях было показано, что медь способна активировать сигнальный путь PI3K-Akt, результатом чего является выживание и рост опухолевых клеток [14]. Другой перекрестный механизм активации АКТ заключается со связыванием гистидиновыми участками киназы 1 пируватдегидрогеназы (PDK1) [5]. Активация АКТ дополнительно катализирует фосфорилирование и, как следствие, торможение FoxO<sub>1</sub> и FoxO<sub>2</sub>. Процесс активации онкогенных сигнальных путей медью получил название купроплазия. Например, прямое связывание с митоген-активируемой внеклеточной сигнальной киназой (МЕК) приводит к последующей активации нижестоящего пути MAPK, способствуя росту опухолевых клеток. При меланоме, ассоциированной с мутацией BRAF<sub>V600E</sub>, хелатирование Cu<sup>+</sup> может подавлять сигнал MAPK и снижать устойчивость опухолевых клеток к ингибиторам BRAF<sub>V600E</sub> (добрафениб, вемурафениб) и MEK1/2 (траметиниб, кобиметиниб) [19].

Эффекты меди на рецепторы и сигнальные молекулы могут реализовываться с помощью

трех механизмов. Первый из них сводится к тому, что медь способна модулировать сигналы через связывание с лигандами рецепторов роста. Например, связываться с BDNF (brain-derived neurotrophic factor), что тормозит связь со своим рецептором TrkB и ингибирует BDNF-индуцированную пролиферацию клеток нейробластомы [5]. Второй механизм связан с прямым высвобождением FGF-1 из клеток меланомы в культуре клеток через механизм, включающий активацию сигнального пути PI3K-Akt. Более того, медь стимулирует высвобождение FGF-1 посредством прямого взаимодействия со сфингозинкиназой 1 (SK-1). Связывание меди со SK-1 способствует высвобождению SK-1, который связывается с FGF-1, опосредуя высвобождение последнего. Предполагается, что этот механизм играет роль в зависимом от меди процессе неоангиогенеза. И третий механизм включает в себя модификацию самого рецептора посредством его модификации. Это было показано на примере EGFR, фосфорилирование которого вызывает стимуляцию сигнального каскада MEK.

В последнее время был выделен новый вид клеточной смерти, отличающийся от всех ранее известных форм запрограммированной клеточной гибели. Эта клеточная гибель получила название «купроптоз» благодаря тому, что для ее инициации требуется накопление избытка ионов меди в митохондриях [1]. Этот механизм реализуется при агрегации липоилированной дигидролипоамид-S-ацетилтрансферазы (DLAT) и восстановлении белков железо-серного кластера (Fe-S), которые запускаются накоплением  $\text{Cu}^{+}$  в митохондриях, что приводит к протеотоксическому стрессу (накопление нефолдированных белков) и гибели клеток [1]. Имеются данные исследований, что опухоли с высоким уровнем купроптоза демонстрируют меньший ангиогенез и более чувствительны к сунитинибу и сорафенибу [18].

Парадоксально выглядит ситуация, при которой опухолевые клетки повышают уровень транскрипции генов, отвечающих за обмен меди, но при этом критический уровень меди способен вызвать гибель этих клеток.

Другой важный патофизиологический аспект участия меди в течении онкологических заболеваний – развитие резистентности к проводимой лекарственной терапии. В исследованиях было показано, что некоторые белки, отвечающие за обмен меди в клетке, обуславливают в ряде случаев резистентность опухолевых клеток к терапии на основе препаратов платины. Примерно в 40% случаев рака легкого наблюдается повышение экспрессии АТР7А, что достоверно коррелировало с худшим ответом на проводимую терапию платиновыми препаратами

ми [20]. Уровень матричной РНК и белка АТР7А при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) был значительно повышен в устойчивых к проводимой терапии клетках и являлся неблагоприятным прогностическим фактором [21]. Похожие результаты были получены при исследовании уровня АТР7А при раке яичников, уровень которого коррелировал с устойчивостью к карбоплатину и цисплатину [21]. Было отмечено, что резистентность к цисплатину при НМРЛ отмечается при гиперэкспрессии ZIP4. В дополнение к АТР7А родственный белок АТР7В аналогичным образом коррелировал с устойчивостью к препаратам платины в опухолевых клетках при РМЖ [21], плоскоклеточной карциноме [22] и аденокарциноме желудка [23]. Негативное влияние АТР7А и АТР7В может быть связано с тем, что препараты платины способны активно покидать клетку с помощью этих транспортных белков, не успев оказать цитотоксическое действие на клетку-мишень [24].

Ген Ctr1 кодирует трансмембранный белок SLC31A1, являющийся транспортером меди. Но кроме транспорта меди Ctr1 контролирует захват цисплатина. Было показано, что повышенный уровень Ctr1 был связан с лучшим ответом на терапию препаратами платины [25]. Высокая экспрессия Ctr1 может быть связана с увеличением продолжительности жизни без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов НМРЛ [26]. Таким образом, опухолевая клетка селективно регулирует экспрессию генов, ответственных за транспорт меди в сторону повышения транспортеров, способных избавляться от препаратов платины.

## РОЛЬ ЦИНКА В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Крупные исследования показывают, что ~9% протеома связано с цинком, в то время как с железом и медью ~1%. В клетках  $\text{Zn}^{+}$  существует в двух формах: связанный с белками  $\text{Zn}^{+}$  и мобилизуемый  $\text{Zn}^{+}$ , который связан с неизвестными небелковыми лигандами [27]. Особая роль заключается в том, что атомы цинка стабилизируют структуру многих транскрипционных факторов, образуя так называемые «цинковые пальцы». Кроме этого, цинк входит в состав ферментов и является вторичным мессенджером в передаче внутриклеточных сигналов [28].

Внутриклеточный гомеостаз цинка обеспечивается белками семейства ZnT, которые осуществляют экспорт цинка во внеклеточную среду или в различные внутриклеточные компартменты клетки. Другое семейство белков ZIP увеличивают концентрацию цинка внутри клетки (рис. 2). Внутри клетки контроль за содержанием цинка осуществляет белок MTF-1 (metal

regulatory transcription factor 1), который способен связываться с доменами ДНК и тем самым регулировать транскрипцию генов ZnT1, ZnT2 и металлотионеинов. Последние, как уже было выше сказано, осуществляют функцию депонирования излишков атомов меди и цинка внутри клетки. Доставку цинка к клеткам, в том числе и опухолевым, осуществляется за счет переносчиков, в роли которых выступают альбумин и  $\alpha$ -2-макроглобулин. Атомы цинка захватываются и переносятся внутрь клетки белками ZIP (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14) [29]. Была показана корреляция между степенью связывания цинка с металлотионеинами и стабильностью p53, что опосредует защиту клеток от повреждающих влияний на генетический аппарат. Одновременно с этим медь способна вытеснить связанный цинк из комплекса с металлотионеинами, что приводит к аномальному фолдингу p53 (рис. 2) [14].

Цинк выполняет важную роль в передаче внутриклеточных сигналов в качестве вторичного мессенджера, тем самым способствуя не только делению, пролиферации, дифференцировке, выживанию, но и апоптозу клеток. Кроме этого, цинк оказывает значительное влияние на ERK и JNK киназы в составе сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [28, 29].

Роль цинка в поддержании стабильности генетического материала подтверждается следу-

ющими наблюдениями: при высоком уровне цинка замедляется укорочение теломерных участков хромосом, что является одной из основных причин хромосомной нестабильности; также высокое содержание цинка коррелирует с уменьшением образования микроядер, которые являются важным маркером хромосомной нестабильности. Каждый тип ЗНО и стадия определяют уникальные генетические альтерации в генах, ответственных за обмен цинка [30].

В опухолевых клетках при раке поджелудочной железы снижена экспрессия белков ZnT и ZIP, следствием чего является снижение интратуморальной концентрации цинка. Однако одновременно с этим отмечается повышение экспрессии белка ZIP4, который вызывает активацию сигнального пути CREB с последующей пролиферацией клеток. Отмечается блокирование LATS2 через ZIP4, что вызывает усиление экспрессии YAP1, следствием чего является метастазирование опухолевых клеток поджелудочной железы.

В предстательной железе содержится наибольшее количество цинка в организме, где он необходим для выработки простатического секрета [31]. При раке же происходит истощение внутриклеточного пула цинка за счет снижения экспрессии ZIP1 и ZIP4, что может служить потенциальным маркером для раннего выявления рака предстательной железы.

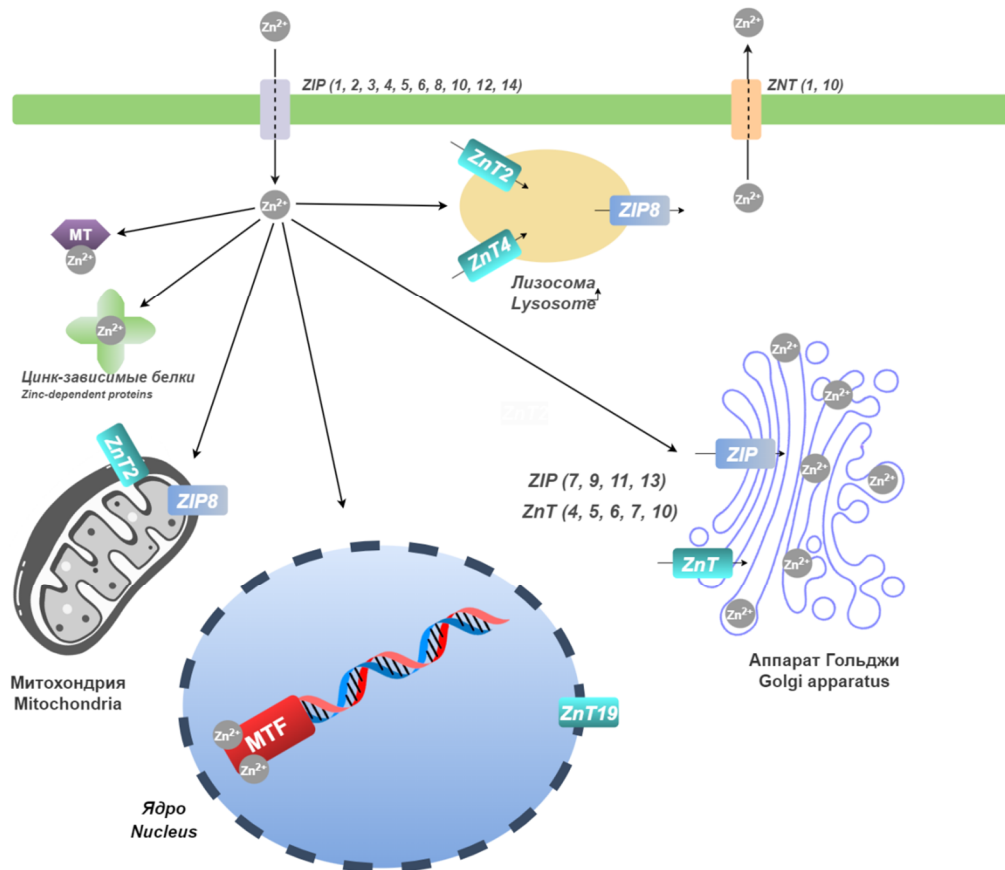


Рис. 2. Распределение цинка и цинковых транспортеров в клетке.

Fig. 2. Distribution of zinc and zinc transporters in the cell.

При гормон-чувствительных вариантах рака молочной железы (люминальный А, люминальный В), характеризующихся положительной экспрессией рецепторов эстрогена, препаратом выбора эндокринной терапии является тамоксифен. Однако ограничение применения тамоксифена связано с развитием резистентности опухолевых клонов. Было показано, что в опухолевых клонах с резистентностью к тамоксифену повышена интратуморальная концентрация цинка, что связано с повышенной экспрессией ZIP6 и ZIP7 [32]. Роль ZIP6 до конца не изучена. С одной стороны, его концентрация повышается при ER-положительном раке молочной железы, но при первичных опухолях молочной железы ZIP6 подавляется, что приводит к устойчивости к гипоксии и может индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход, что ведет к опухолевой прогрессии и метастазированию [33]. Кроме ZIP6 отмечается повышение экспрессии ZIP10 в метастатических клеточных линиях. Последний может образовывать комплекс с ZIP6 для стимулирования эпителиально-мезенхимального перехода [34].

При раке легкого роль цинка до сих пор остается дискуссионной, поскольку встречаются разные данные о концентрации цинка. Как правило, чаще всего наблюдаются снижение экспрессии ZnT и повышение ZIPs [35].

При плоскоклеточной карциноме пищевода ZIP6 способствует накоплению цинка в опухолевых клетках с последующей их пролиферацией, инвазией и метастазированием, активируя сигнальные пути PI3K/AKT и MAPK/ERK [36]. В случае плоскоклеточного рака полости рта уровень экспрессии ZIP4 в тканях повышен по сравнению с нормой. Недостаток ZIP4 приводит к замедлению роста клеток плоскоклеточного рака [37].

ZIP10 активно экспрессируется на поздних стадиях (III и IV) почечно-клеточной карциномы, что позволяет использовать его в качестве биомаркера для подтверждения распространенности этой опухоли [38].

В случае плоскоклеточного рака полости рта уровень экспрессии ZIP4 в тканях повышен по сравнению с нормой. Недостаток же ZIP4, наоборот, приводит к замедлению роста опухолевых клеток. Изучение особенностей и функций этих белков поможет создать более эффективные методы лечения и найти биомаркеры, которые помогут диагностировать ЗНО и предсказать его развитие.

Другой областью интересов изучения обмена цинка при онкологических заболеваниях является возможность влияния на токсичности проводимой терапии и дополнительной нутритивной поддержки. Один из основных побочных эффектов «классической» химиотерапии

при ЗНО – повышенная выработка активных форм кислорода, что может привести к нежелательным явлениям и часто приводит к прекращению лечения. Цинк является антиоксидантом и может помочь укрепить антиоксидантный барьер организма. Имеются данные о том, что профилактический прием цинка в количестве 70 мг 16 недель при лечении колоректального рака улучшал качество жизни и снижал частоту развития мукозитов полости рта [39].

Однако на настоящий момент не существует рекомендаций по дополнительному приему препаратов цинка на фоне проводимой химиотерапии, что требует дальнейшего изучения.

#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РЕГУЛИРОВАНИЮ МЕТАБОЛИЗМА ЦИНКА И МЕДИ В ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКЕ

В настоящее время изучается множество препаратов, нацеленных на различные аспекты обмена ионов меди и цинка в опухолевой клетке, однако пока все разработки находятся лишь на ранней стадии. Один из подходов к терапии с участием меди – использование хелаторов меди. Хелаторы выводят ионы меди из клеток, что может быть перспективным направлением в противоопухолевой терапии. Противоположный подход заключается в повышении уровня меди в опухолевых клетках выше критического уровня с помощью ионофоров, что способно оказывать цитотоксическое действие через индукцию апоптоза и купроптоза.

Несколько наиболее изученных хелаторов меди, которые были исследованы на многих моделях опухолей, включают в себя тетратиомолибдат (tetrathiomolybdate), D-пеницилламин (D-penicillamine) и триентин (trientine).

Тетратиомолибдат является высокоспецифичным хелатором меди. Сам по себе молибдат обладает незначительным сродством к меди, и было установлено, что дефицит меди обусловлен превращением молибдата в тетратиомолибдат. ТМ вступает в реакцию с ионами меди ( $\text{Cu}^+$  и  $\text{Cu}^{2+}$ ) и образует нерастворимые скопления меди, которые легко выводятся из организма [40]. Примечательно, что ТМ оказывает противоопухолевое действие несколькими путями. Например, было продемонстрировано, что ТМ ингибирует неоангиогенез с помощью нескольких механизмов (рис. 3) [41]:

1) подавление активности NFkB, что, в свою очередь, снижает экспрессию VEGF, FGF, IL-1a, IL-6 и IL-8;

2) снижение регуляции HIF-1a, тем самым снижая экспрессию проангиогенных генов;

3) ингибируя активность SOD1, который является регулятором вазоконстрикции и функции эндотелия.

Кроме того, ТМ подавляет ATOX1 и ATR7A, которые ответственны за доставку  $\text{Cu}^+$  к секретуемым ферментам меди, таким как LOX. ТМ ингибирует активность киназы MEK1/2 за счет снижения уровня  $\text{Cu}^+$ , тем самым подавляя канцерогенез, вызванный BRAF<sub>V600</sub> при меланоме, папиллярном раке щитовидной железы и колоректальном раке [19]. В частности, ТМ может усиливать противоопухолевую активность ингибиторов MEK1/2 и BRAF<sub>V600E</sub> (сорафениб и ве-мурафениб).

Другой хелатор, D-пен, впервые выделен в 1953 году и является побочным продуктом метаболизма пенициллина. Помимо связывания меди он обладает способностью хелатировать несколько других двухвалентных ионов (Zn, Ni, Pb). Цитотоксичность D-пен частично объясняется его тиоловой группой [42]. Уменьшение количества  $\text{Cu}^+$  при использовании D-пен уменьшает рост опухоли, васкуляризацию опухоли и экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM)/CD54 [42].

Триентин обладает меньшей медно-хелатирующей способностью по сравнению с D-пен, но обладает более низким профилем

токсичности. Триентин имеет полиаминовую структуру, которая обеспечивает хелатирование меди и способствует выведению меди с мочой [43].

Исходя из данной информации, можно сделать вывод о том, что использование хелаторов меди является перспективной областью изучения противоопухолевой терапии.

В качестве ионофоров меди исследуются такие соединения, как клиохинол (clioquinol) и дисульфiram (disulfiram), которые повышают уровень меди во внутриклеточной среде и увеличивают ее биодоступность. Увеличение меди в клетке ведет к повышенной генерации активных форм кислорода и ингибирует активность протесом, а также инициирует купроз (рис. 4) [40]. Клиохинол вызывает транслокацию XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis), что инициирует каскад апоптотических каспаз-зависимых реакций [44].

Наночастицы цинка одобрены FDA для широкого спектра применения, в том числе при противоопухолевом лечении. Наночастицы оксида цинка оказывают выраженный цитотоксический эффект на различные опухолевые клетки с помощью каспаз-независимого апоптоза за счет генерации АФК [41].

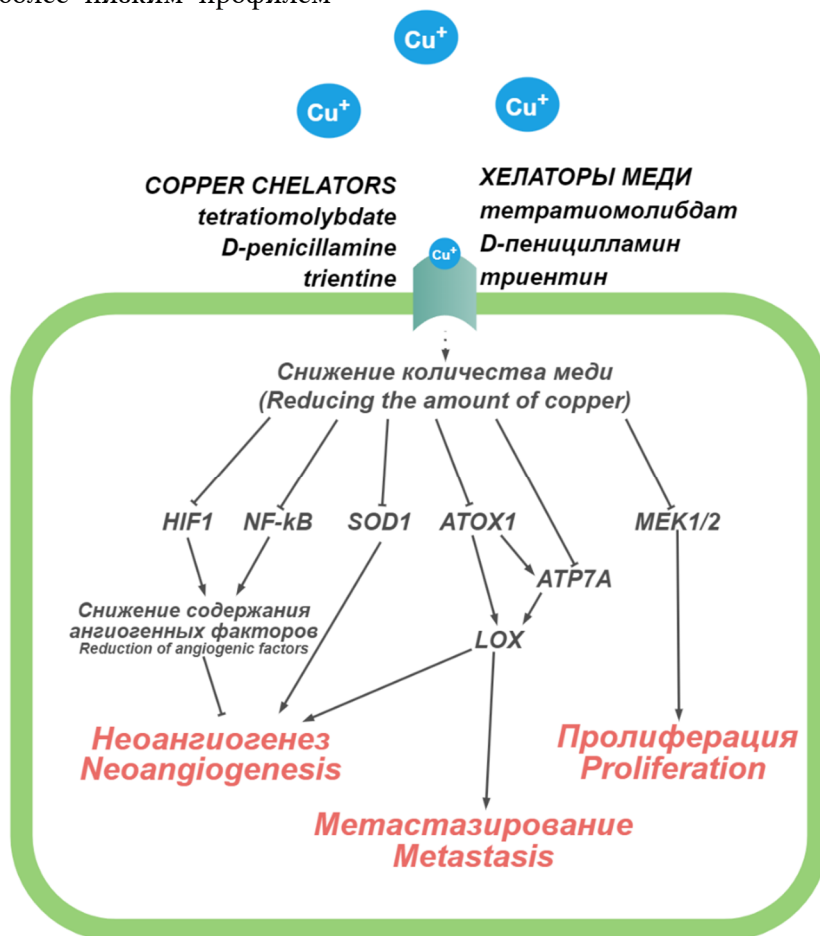


Рис. 3. Обобщенное действие хелаторов на опухолевую клетку.

Fig. 3. Generalized effect of chelators on a tumor cell.

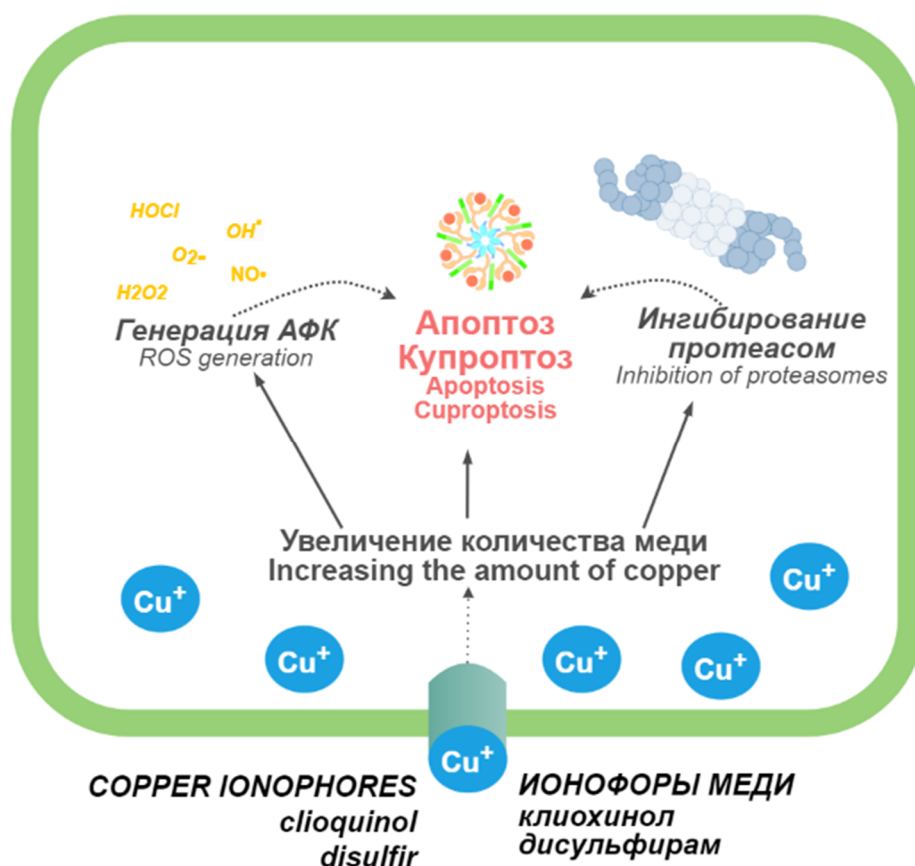


Рис. 4. Механизм индукции клеточной гибели при избытке меди в опухолевой клетке.

Fig. 4. The mechanism of induction of cell death in excess of copper in a tumor cell.

Таким образом, медь и цинк выполняют значительную патофизиологическую роль в канцерогенезе, нередко являясь функциональными антагонистами друг друга, но иногда и синергистами в неопластических процессах. Будущие перспективы исследования препаратов, способных избирательно влиять на интратуморальную концентрацию данных элементов, создают привлекательные дополнения к лекарственной терапии. Однако на данный момент все потенциальные препараты находятся на ранних этапах исследований, но результаты при отдельных нозологиях уже являются многообещающими. Кроме этого, современные достижения в области молекулярной биологии позволяют производить поиск наиболее чувствительных и специфических прогностических маркеров течения опухолевого процесса. К сожалению, специфичность и чувствительность маркеров на основе анализа концентрации меди и цинка в сыворотке крови и их соотношение остаются на достаточно низком уровне. Однако это может быть полезным инструментом для оценки в динамике уровня меди и цинка в процессе лекарственного лечения различных опухолей. Активно изучается использование ионов меди и цинка в качестве терапевтических мишеней, что может в будущем стать альтернативой

вой высокотоксичной классической химиотерапии. Кроме этого, наше понимание патофизиологической роли этих элементов позволяет создать полную картину молекулярных альтераций в каждом конкретном случае.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

#### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Хвостовой В.В., Станоевич И.В. – разработка концепции и структуры обзора, определение порядка изложения материала, выбор наиболее важных публикаций, редактирование; Гончаров И.М., Петроченко Д.В. – работа с литературой, обсуждение опубликованных работ, написание текста статьи, оформление текста обзора в соответствии с требованиями к изданию журнала; Быканова А.М. – выбор наиболее важных публикаций, редактирование.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Xie J., Yang Y., Gao Y., He J. Cuproptosis: Mechanisms And Links With Cancers. *Mol Cancer*. 2023;22(1):46. DOI: 10.1186/S12943-023-01732-Y.

2. Costello L.C., Franklin R.B. Zinc Is Decreased In Prostate Cancer: An Established Relationship Of Prostate Cancer! *J Biol Inorg Chem*. 2011;16(1):3–8. DOI: 10.1007/S00775-010-0736-9.
3. Yaman M., Kaya G., Simsek M. Comparison Of Trace Element Concentrations In Cancerous And Noncancerous Human Endometrial And Ovary Tissues. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):220–228. DOI: 10.1111/J.1525-1438.2006.00742.X.
4. Krizkova S., Ryzolova M., Hrabeta J., Adam V., Stiborova M., Eckschlager T., Kizek R. Metallothioneins And Zinc In Cancer Diagnosis And Therapy. *Drug Metab Rev*. 2012;44(4):287–301. DOI: 10.3109/03602532.2012.725414.
5. Li Y. Copper Homeostasis: Emerging Target For Cancer Treatment. *IUBMB Life*. 2020;72(9):1900–1908. DOI: 10.1002/Iub.2341.
6. Hammond E.M., Giaccia, A.J. The role of p53 in hypoxia-induced apoptosis. biochemical and biophysical research communications. 2005;331(3):718–725. DOI:10.1016/J.Bbrc.2005.03.154
7. Feng Y., Zeng J.W., Ma Q., Zhang S., Tang J., Feng J.F. Serum copper and zinc levels in breast cancer: a meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;62:126629. DOI: 10.1016/J.Jtemb.2020.126629.
8. Saleh S.A.K., Adly H.M., Abdelkhalik A.A., Nassir A.M. Serum Levels Of Selenium, Zinc, Copper, Manganese, And Iron In Prostate Cancer Patients. *Curr Urol*. 2020;14(1):44–49. DOI: 10.1159/000499261.
9. Zhang M., Shi M., Zhao Y. Association Between Serum Copper Levels And Cervical Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Biosci Rep*. 2018;38(4):BSR20180161. DOI: 10.1042/BSR20180161.
10. Mazdak H., Yazdekhashti F., Movahedian A., Mirkheshti N., Shafieian M. The Comparative Study Of Serum Iron, Copper, And Zinc Levels Between Bladder Cancer Patients And A Control Group. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(1):89–93. DOI: 10.1007/S11255-009-9583-4.
11. Baltaci A.K., Dundar T.K., Aksoy F., Mogulkoc R. Changes In The Serum Levels Of Trace Elements Before And After The Operation In Thyroid Cancer Patients. *Biol Trace Elem Res*. 2017;175(1):57–64. DOI: 10.1007/S12011-016-0768-2.
12. Baharvand M., Manifar S., Akkafan R., Mortazavi H., Sabour S. Serum Levels Of Ferritin, Copper, And Zinc In Patients With Oral Cancer. *Biomed J*. 2014;37(5):331–336. DOI: 10.4103/2319-4170.132888.
13. Gomez M.L., Shah N., Kenny T.C., Jenkins E.C. Jr, Germain D. SOD1 Is Essential For Oncogene-Driven Mammary Tumor Formation But Dispensable For Normal Development And Proliferation. *Oncogene*. 2019 Jul;38(29):5751–5765. DOI: 10.1038/S41388-019-0839-X.
14. Tsymbal S.A., Refeld A.G., Kuchur O.A. The P53 Tumor Suppressor And Copper Metabolism: An Unrevealed But Important Link. *Mol Biol (Mosk)*. 2022;56(6):1057–1071. DOI: 10.31857/S0026898422060222.
15. Blockhuys S., Brady D.C., Wittung-Stafshede P. Evaluation Of Copper Chaperone ATOX1 As Prognostic Biomarker In Breast Cancer. *Breast Cancer*. 2020;27(3):505–509. DOI: 10.1007/S12282-019-01044-4.
16. Zhang X., Walke G.R., Horvath I., Kumar R., Blockhuys S., Holgersson S., Walton P.H., Wittung-Stafshede P. Memo1 Binds Reduced Copper Ions, Interacts With Copper Chaperone Atox1, And Protects Against Copper-Mediated Redox Activity In Vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(37):E2206905119. DOI: 10.1073/Pnas.2206905119.
17. Tsymbal S.A., Refeld A.G., Kuchur O.A. The P53 Tumor Suppressor And Copper Metabolism: An Unrevealed But Important Link. *Mol Biol (Mosk)*. 2022;56(6):1057–1071. DOI: 10.31857/S0026898422060222.
18. Wang W., Lu K., Jiang X., Wei Q., Zhu L., Wang X., Jin H., Feng L. Ferroptosis inducers enhanced cuproptosis induced by copper ionophores in primary liver cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2023;42(1):142. DOI: 10.1186/s13046-023-02720-2.
19. Brady D.C., Crowe M.S., Greenberg D.N., Counter C.M. Copper Chelation Inhibits BRAF<sup>V600E</sup>-Driven Melanomagenesis And Counters Resistance To BRAF<sup>V600E</sup> And MEK1/2 Inhibitors. *Cancer Res*. 2017;77(22):6240–6252. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1190.
20. Samimi G., Varki N.M., Wilczynski S., Safaei R., Alberts D.S., Howell S.B. Increase In Expression Of The Copper Transporter ATP7A During Platinum Drug-Based Treatment Is Associated With Poor Survival In Ovarian Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2003;9(16 Pt 1):5853–5859.
21. Chang A. Chemotherapy, Chemoresistance And The Changing Treatment Landscape For NSCLC. *Lung Cancer*. 2011;71(1):3–10. DOI: 10.1016/J.Lungcan.2010.08.022
22. Kanzaki A., Toi M., Neamati N., Miyashita H., Oubu M., Nakayama K., Bando H., Ogawa K., et al. Copper-Transporting P-Type Adenosine Triphosphatase (ATP7B) Is Expressed In Human Breast Carcinoma. *Jpn J Cancer Res*. 2002;93(1):70–77. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2002.tb01202.x.
23. Miyashita H., Nitta Y., Mori S., Kanzaki A., Nakayama K., Terada K., Sugiyama T., et al. Expression of copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) as a chemoresistance marker in human oral squamous cell carcinoma treated with cisplatin. *Oral Oncol*. 2003;39(2):157–162. DOI: 10.1016/s1368-8375(02)00038-6.
24. Ohbu M., Ogawa K., Konno S., Kanzaki A., Terada K., Sugiyama T., Takebayashi Y. Copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) is expressed in human gastric carcinoma. *Cancer Lett*. 2003;189(1):33–38. DOI: 10.1016/s0304-3835(02)00462-7.
25. Tadini-Buoninsegni F., Bartolommei G., Moncelli M.R., Inesi G., Galliani A., Sinisi M., Losacco M., Natile G., et al. Translocation Of Platinum Anticancer Drugs By Human Copper Atpases ATP7A And ATP7B. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014;53(5):1297–1301. DOI: 10.1002/Anie.201307718.
26. Song I.S., Savaraj N., Siddik Z.H., Liu P., Wei Y., Wu C.J., Kuo M.T. Role of human copper transporter

- Ctr1 in the transport of platinum-based antitumor agents in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant cells. *Mol Cancer Ther.* 2004;3(12):1543–1539.
27. Chen H.H., Yan J.J., Chen W.C., Kuo M.T., Lai Y.H., Lai W.W., Liu H.S., Su W.C. Predictive And Prognostic Value Of Human Copper Transporter 1 (Hctr1) In Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving First-Line Platinum-Based Doublet Chemotherapy. *Lung Cancer.* 2012;75(2):228–234. DOI: 10.1016/J.Lungcan.2011.06.011.
  28. Bendellaa M., Lelièvre P., Coll J.L., Sancey L., Deniaud A., Busser B. Roles Of Zinc In Cancers: From Altered Metabolism To Therapeutic Applications. *Int J Cancer.* 2024;154(1):7–20. DOI: 10.1002/Ijc.34679.
  29. Kambe T., Tsuji T., Hashimoto A., Isumura N. The Physiological, Biochemical, And Molecular Roles Of Zinc Transporters In Zinc Homeostasis And Metabolism. *Physiol Rev.* 2015;95(3):749–784. DOI: 10.1152/Physrev.00035.2014.
  30. Pan Z., Choi S., Ouadid-Ahidouch H., Yang J.M., Beattie J.H., Korichneva I. Zinc Transporters And Dysregulated Channels In Cancers. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017;22(4):623–643. DOI: 10.2741/4507.
  31. Братчиков О.И., Дубонос П.А., Тюзиков И.А., Жилева Ю.А. Современные возможности повышения эффективности комплексной фармакотерапии хронического бактериального простатита. *Урология.* 2022;(3):76–82 [Bratchikov O.I., Dubonos P.A., Tyuzikov I.A., Zhilyaeva Yu.A. Modern possibilities of increasing the effectiveness of complex pharmacotherapy of chronic bacterial prostatitis. *Urologiia.* 2022;(3):76–82 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/Urology.2022.3.76-82. EDN: KPSLEM.
  32. Ziliotto S., Gee J.M.W., Ellis I.O., Green A.R., Finlay P., Gobbato A., Taylor K.M. Activated Zinc Transporter ZIP7 As An Indicator Of Anti-Hormone Resistance In Breast Cancer. *Metallomics.* 2019;11(9):1579–1592. DOI: 10.1039/C9mt00136k.
  33. Takatani-Nakase T. Zinc Transporters And The Progression Of Breast Cancers. *Biol Pharm Bull.* 2018;41(10):1517–1522. DOI: 10.1248/Bpb.B18-00086.
  34. Brethour D., Mehrabian M., Williams D., Wang X., Ghodrati F., Ehsani S., Rubie E.A., Woodgett J.R., et al. A ZIP6-ZIP10 Heteromer Controls NCAM1 Phosphorylation And Integration Into Focal Adhesion Complexes During Epithelial-To-Mesenchymal Transition. *Sci Rep.* 2017;7:40313. DOI: 10.1038/Srep40313.
  35. Bai Y., Wang G., Fu W., Lu Y., Wei W., Chen W., Wu X., Meng H., et al. Circulating Essential Metals And Lung Cancer: Risk Assessment And Potential Molecular Effects. *Environ Int.* 2019;127:685–693. DOI: 10.1016/J.Envint.2019.04.021.
  36. Cheng X., Wei L., Huang X., Zheng J., Shao M., Feng T., Li J., Han Y., et al. Solute Carrier Family 39 Member 6 Gene Promotes Aggressiveness Of Esophageal Carcinoma Cells By Increasing Intracellular Levels Of Zinc, Activating Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling, And Up-Regulating Genes That Regulate Metastasis. *Gastroenterology.* 2017;152(8):1985–1997.E12. DOI: 10.1053/J.Gastro.2017.02.006.
  37. Ishida S., Kasamatsu A., Endo-Sakamoto Y., Nakashima D., Koide N., Takahara T., Shimizu T., Iyoda M., et al. Novel Mechanism Of Aberrant ZIP4 Expression With Zinc Supplementation In Oral Tumorigenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;483(1):339–345. DOI: 10.1016/J.Bbrc.2016.12.142.
  38. Pal D., Sharma U., Singh S.K., Prasad R. Association Between ZIP10 Gene Expression And Tumor Aggressiveness In Renal Cell Carcinoma. *Gene.* 2014;552(1):195–198. DOI: 10.1016/J.Gene.2014.09.010.
  39. Ribeiro S.M.F., Braga C.B.M., Peria F.M., Martinez E.Z., Rocha J.J.R.D., Cunha S.F.C. Effects Of Zinc Supplementation On Fatigue And Quality Of Life In Patients With Colorectal Cancer. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(1):24–28. DOI: 10.1590/S1679-45082017AO3830.
  40. Denoyer D., Clatworthy S.A.S., Cater M.A. Copper Complexes In Cancer Therapy. *Met Ions Life Sci.* 2018;18:/Books/9783110470734/9783110470734-022/9783110470734-022.Xml. DOI: 10.1515/9783110470734-022.
  41. Brewer G.J., Dick R.D., Grover D.K., Leclaire V., Tseng M., Wicha M., Pienta K., Redman B.G., et al. Treatment Of Metastatic Cancer With Tetrathiomolybdate, An Anticopper, Antiangiogenic Agent: Phase I Study. *Clin Cancer Res.* 2000;6(1):1–10.
  42. Wadhwa S., Mumper R.J. D-Penicillamine And Other Low Molecular Weight Thiols: Review Of Anticancer Effects And Related Mechanisms. *Cancer Lett.* 2013;337(1):8–21. DOI: 10.1016/J.Canlet.2013.05.027.
  43. Kathawala M., Hirschfield G.M. Insights Into The Management Of Wilson's Disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(11):889–905. DOI: 10.1177/1756283X17731520.
  44. Cater M.A., Haupt Y. Clioquinol Induces Cytoplasmic Clearance Of The X-Linked Inhibitor Of Apoptosis Protein (XIAP): Therapeutic Indication For Prostate Cancer. *Biochem J.* 2011;436(2):481–491. DOI: 10.1042/BJ20110123.
  45. Yang R., Wu R., Mei J., Hu F.R., Lei C.J. Zinc Oxide Nanoparticles Promotes Liver Cancer Cell Apoptosis Through Inducing Autophagy And Promoting P53. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(3):1557–1563. DOI: 10.26355/Eurrev\_202102\_24864.

Поступила в редакцию 17.09.2024  
Подписана в печать 25.11.2024

**Для цитирования:** Хвостовой В.В., Станоевич И.В., Гончаров И.М., Петроченко Д.В., Быканова А.М. Патофизиологическая роль обмена меди и цинка в канцерогенезе и опухолевой прогрессии – пути к новым возможностям терапии и прогнозирования. *Человек и его здоровье*. 2024;27(3):98–108. DOI: 10.21626/vestnik/2024-3/11. EDN: VPSOPC.

## PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF COPPER AND ZINC METABOLISM IN CARCINOGENESIS AND TUMOR PROGRESSION – WAYS TO NEW POSSIBILITIES OF THERAPY AND PROGNOSIS

© Khvostovoy V.V.<sup>1,2</sup>, Stanoevich I.V.<sup>1,3</sup>, Goncharov I.M.<sup>1</sup>, Petrochenko D.V.<sup>2</sup>, Bykanova A.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> **Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx st., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

<sup>2</sup> **G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (KCRCC)**

1, Elishev Str., kh. Kislino, Kursk region, 305524, Russian Federation

<sup>3</sup> **Endocrinology Research Center (ERC)**

11, Dmitriy Ul'yanov Str., Moscow, 117292, Russian Federation

**Objective** – to carry out a systematic analysis of the data available in the modern literature on the pathophysiological role of copper and zinc metabolism in carcinogenesis and tumor progression.

**Materials and methods.** In preparing the review, the publications of the biomedical literature information databases Scopus (307), PubMed (378), Web of Science (104) were analyzed, eLibrary.ru (219). To obtain full-text documents, the electronic resources PubMed Central (PMC), Science Direct, Research Gate, eLibrary.ru.

**Results.** Copper and zinc play a significant pathophysiological role in carcinogenesis, often being functional antagonists of each other, but sometimes synergists in neoplastic processes. Future prospects for the study of drugs capable of selectively influencing the intratumoral concentration of these elements create attractive additions to drug therapy. At the moment, all potential drugs are in the early stages of research, but the results for individual nosologies are already promising.

**Conclusion.** It is necessary to continue comprehensive research on the use of copper and zinc ions as therapeutic targets, which may in the future become an alternative to highly toxic classical chemotherapy. The specificity and sensitivity of markers based on the analysis of the concentration of copper and zinc in blood serum and their ratio remains at a fairly low level. This can be a useful tool for assessing the dynamics of copper and zinc levels in the process of antitumor drug therapy of various tumors. In addition, our understanding of the pathophysiological role of these elements allows us to create a complete picture of molecular alterations in each case.

**Keywords:** copper; zinc; oncogenesis; tumor; chemotherapy.

**Khvostovoi Vladimir V.** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, KSMU, Kursk, Russian Federation; Oncologist at the Department of Skin, Bone and Soft Tissue Tumors, KCRCC, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3841-4164. E-mail: vvkhvostovoi@yandex.ru

**Stanoevich Irina V.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Oncology, KSMU, Kursk, Russian Federation; Obstetrician-gynecologist, ERC, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9681-672X. E-mail: 2849143@gmail.com

**Goncharov Ivan M.** – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0007-3848-7562. E-mail: goncharovim@kursksmu.net.

**Petrochenko Dmitry V.** – Oncologist at the round-the-clock hospital for antitumor drug therapy, KCRCC, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7910-5611. E-mail: [petrochenko.dima@yandex.ru](mailto:petrochenko.dima@yandex.ru) (corresponding author)

**Bykanova Anna M.** – Assistant at Department of Oncology, Kursk State Medical University (Kursk, Russia); oncologist at the round-the-clock hospital for antitumor drug therapy, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5316-571X

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

### AUTHORS CONTRIBUTION

Khvostovoy V.V., Stanoevich I.V. – development of the concept and structure of the review, determination of the order of presentation of the material, selection of the most important publications, editing; Goncharov I.M., Petrochenko D.V. – work with literature, discussion of published works, article writing, the design of the review text in accordance with the requirements for the publication of the journal; Bykanova A.M. – selection of the most important publications, editing.

Received 17.09.2024

Accepted 25.11.2024

**For citation:** Khvostovoy V.V., Stanoevich I.V., Goncharov I.M., Petrochenko D.V., Bykanova A.M. Pathophysiological role of copper and zinc metabolism in carcinogenesis and tumor progression – ways to new possibilities of therapy and prognosis. *Humans and their health*. 2024;27(3):98–108. DOI: 10.21626/vestnik/2024-3/11. EDN: VPSOPC.