

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА И ЕГО РОЛЬ В ПРОЦЕССАХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Луговской С. П.¹, Лубянова И. П.², Клименко П. П.³

¹ГУ «Украинский НИИ промышленной медицины МЗ Украины», г. Кривой Рог

²ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев

³ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», г. Киев

В статье представлены новые данные о роли железа в развитии рака, в том числе и профессионального. Определены ключевые звенья метаболизма железа, которые оказывают влияние на жизнеспособность и пролиферативную активность клетки. Изложенные в статье данные позволяют совершенствовать оценку риска и прогноза развития злокачественных новообразований, диагностику, профилактику и лечение работающих в условиях воздействия железа и его соединений на организм.

Ключевые слова: метаболизм железа, канцерогенез, профессиональный рак

Вступление

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе широко обсуждается вопрос об особенностях метаболизма железа в организме и его роли в развитии наиболее распространенных заболеваний человека, среди которых особое место занимают злокачественные новообразования различной локализации. Актуальность этой проблемы для медицины труда имеет не только прикладное, но и универсальное медико-биологическое значение. Она связана с тем, что большинство производственных процессов по добыче и обогащению железных руд, производству концентрата и агломерата, выплавке чугуна и стали, выпуску литья и горячего проката, проведению сварочных работ и пр. сопровождается выделением в окружающую среду аэрозолей железа и его соединений, оказывающих неблагоприятное действие на организм. Следует отметить, что в последние годы в отечественной и зарубежной литературе активно дискутируется вопрос о возможном канцерогенном действии железа. Рассмотрение данного вопроса было включено в повестку дня заседания международной консультативной группы по изучению канцерогенного риска Международного агентства по изучению рака (IARC). В отчете IARC железо и его оксиды, сварочные работы включены в перечень наиболее приоритетных с позиций канцерогенного риска факторов, решение по которым должно быть принято к 2014 году [1].

В Перечне веществ, продуктов, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенных для человека (ГН 1.1.2.123–2006)

[2], действующего в Украине, железо и его соединения в списке агентов, канцерогенное действие которых является доказанным (группа 1), отсутствуют. Вместе с тем, в эту группу включены основные производственные процессы, которые характеризуются воздействием железа и его соединений на организм человека. Это, прежде всего, производство чугуна, стали и литья из черных металлов. В аналогичном нормативе, действующем во Франции [3], содержатся указания на то, что у горняков железных рудников развитие рака легких и бронхов может быть ассоциировано с воздействием железа. Следует отметить, что с конца 2012 года профессиональное воздействие железа и производства уже отнесены к I группе канцерогенности для человека, а экспозиция сварочным аэрозолем – к II Б группе [1].

О том, что железо способствует развитию злокачественных новообразований известно давно. Так, обобщая данные литературы, А. П. Авцын и соавт. [4] приводят факты об увеличении частоты развития злокачественной гепатоцеллюлярной карциномы у больных первичным (наследственным) гемохроматозом, у которых всегда отмечается повышенное содержание железа в крови. А. И. Серебров и соавт. сообщили об увеличении частоты рака легких у больных легочным сидерозом [5]. Они же в эксперименте на крысах доказали факт развития злокачественных опухолей при внутримышечном введении железа. На увеличение частоты рака легкого у рабочих железорудных шахт Криворожского бассейна указывал Я. Г. Райхман [6]. Позднее эту закономерность подтвердили

исследования других авторов [7]. И. П. Лубянова и соавт. [8], проводившие изучение электрофоретической подвижности индикаторных клеток у рабочих сварочных профессий (ЭФП-тест), обнаружили у них увеличение риска развития рака легких. С воздействием железа L. Jiang с соавт. [9] связывают развитие рака легких у рабочих, контактирующих с асбестом, объясняя это перегрузкой организма железом, которое входит в состав асбестовых волокон.

Экспериментальные исследования, проведенные *in vitro* [10] выявили усиление роста глиомы и лейкоэмических клеток при добавлении в среду инкубации железа и трансферрина. При этом их промоторное действие заметно снижалось в присутствии хеллатора железа ферроксамина. G. N. Schrauzer [11] считает, что избыток железа способствует развитию рака, так как этот металл может взаимодействовать с противоопухолевыми факторами. Предполагается, что в развитии опухолевого процесса ключевое значение имеет иммуносупрессивное действие ферритина, содержание которого существенно возрастает при избытке железа в организме. Важную роль в процессах канцерогенеза может играть также индукция цитохрома P450, которая наблюдается в условиях избытка железа в организме [12].

S. Toyokuni [13], обобщая данные литературы о патологических состояниях, которые сопровожда-

ются перегрузкой организма железом и его соединениями, выделил наиболее типичные формы рака, встречающиеся как у человека, так и лабораторных животных (табл. 1, 2).

Метаболизм железа. Железо относится к жизненно необходимым биоэлементам, поскольку принимает активное участие в процессах энергообеспечения клеток, синтеза белка и ДНК [14, 15], а также пролиферации нормальных и опухолевых клеток [16–18]. В последнее время появилось новое понимание роли железосодержащих белков в механизмах канцерогенеза, метастазирования, ангиогенеза [19].

Таблица 1

Патологические состояния, связанные с перегрузкой организма железом при которых развиваются различные формы рака [13]

Патологическое состояние	Опухоли, развитие которых обусловлено перегрузкой организма железом
Гемохроматоз	Гепатоцеллюлярная карцинома
Хронический вирусный гепатит В и С	Гепатоцеллюлярная карцинома
Асбестоз (амфиболовые асбестовые волокна)	Злокачественная мезотелиома, рак легких
Эндометриоз	Аденокарцинома яичников

Таблица 2

Наиболее типичные формы рака у лабораторных животных, развивающиеся при экспериментальном воздействии железа [13]

Соединения железа и способ введения	Вид животных	Форма рака	Год
Оксид железа (ингаляционно)	Мыши	Аденокарцинома легких, фибросаркома	1940
Декстран железа (внутримышечно)	Крысы	Саркома веретеночлечная	1959
Амозит, крокидолит (ингаляционно)	Крысы	Рак легкого	1974 2008
Крокидолит (ингаляционно)	Крысы	Мезотелиома плевры	1974
Асбесты, содержащие железо:			
Амозит (внутрибрюшинно)	Крысы	Мезотелиома плевры	1982
Амозит (внутрибрюшинно)	Мыши	Мезотелиома брюшины	1984
Крокидолит (интраплеврально)	Крысы	Мезотелиома плевры	1984
Нитрилтриацетат железа (внутрибрюшинно)	Крысы	Мезотелиома плевры	1982
Нитрилтриацетат железа (внутрибрюшинно)	Мыши	Рак почки (почечно-клеточный)	1987
Сахарат железа (внутрибрюшинно)	Крысы	Мезотелиома брюшины	1989
Этилендиамин-N, N ₂ -диацетат железа (внутрибрюшинно)	Крысы	Рак почки (почечно-клеточный)	1994

Как известно, молекулярное железо обладает выраженными токсическими свойствами, в связи с чем, в живом организме оно всегда связано с белками. Все железосодержащие белки подразделяются на 4 группы, 3 из которых – это белки, имеющие стабильный пул железа, а 1 группа – его лабильный пул (табл. 3).

Большая часть железа включена в гемосодержащие протеины, среди которых особое место занимают гемоглобин, миоглобин, цитохром P450, каталаза, миелопероксидаза, тиреопероксидаза, лактопероксидаза и др. Гемопротеины принимают участие в транспорте кислорода к тканям, регуляции процессов обмена NO, детоксикации, антиоксидантной защите и пр. [20].

В негемовых протеинах, выполняющих разнообразные функции (перенос электронов, регуляция генов, активация субстрата, чувствительность клеток к факторам окружающей среды), железо присутствует в связанном состоянии и содержится в виде железосерного кластера (Fe-S) [21]. При этом наиболее часто железосерные кластеры в организме эукариот представлены [2Fe-2S] и [4Fe-4S], формирующие тетраэдрически координированные атомы железа, связанные с серой и соединенные с белком остатком цистеина.

Специализированный негемовый железосерный белок нуклеинового обмена – рибонуклеотидредуктаза отвечает за преобразование нуклеозид дифосфата в дезоксирибонуклеозид дифосфат, обеспечивая сбалансированное участие в синтезе ДНК. Этот фермент железозависимый, а субъединица

рибонуклеотидредуктазы содержит железо, необходимое для ферментативной активности комплекса, принимающего участие в процессах репликации ДНК, клеточной пролиферации и дифференцировки [22, 23].

Химическая реакционная способность железа и серы, их способность изменять состав кластеров и их окислительно-восстановительный потенциал дает им универсальную возможность принимать или отдавать свободные электроны, активировать функции регуляторных белков и ферментативных реакций [24].

Нарушение метаболизма железа, сопровождающееся его недостатком или избытком в организме, определяет патогенез большинства заболеваний [25]. При этом у млекопитающих отсутствуют какие бы то ни было механизмы, регулирующие выведения железа из организма при его избыточном накоплении [26].

О ключевой роли железа в процессах регуляции активности генов, которые принимают участие в онтогенезе, свидетельствуют результаты недавно проведенных исследований Американским институтом по изучению рака (AICR). Так, при изучении колоректального рака было установлено, что у 8 из 10 больных раком отмечалась депрессия гена APC (*adenomatous polyposis coli*), являющегося опухолевым супрессором, функциональная активность которого регулируется уровнем железа в организме [27]. Это позволило не только предположить, но и подтвердить в эксперименте ключевую роль железа в развитии

Таблица 3

Железосодержащие комплексы в организме человека

Стабильный пул железа (связанный с белком)			Лабильный пул железа
Гемопротеины	Негемовые ферменты	Транспортные и депонированные формы	Низкомолекулярные комплексы
Гемоглобин Миоглобин Нейроглобин Каталаза Циклооксигеназа NO-синтаза Пероксидазы: – миелопероксидаза, – тиреопероксидаза, – лактопероксидаза. Цитохромы a1, a3, b ₁ , b ₅ , c Цитохром P450 и др.	НАДН ₂ -дегидрогеназы Сукцинатдегидрогеназа Супероксиддисмутаза Рибонуклеотидредуктаза Оксигеназы, в том числе липоксигеназа	Транспортное: β-глобулины - <i>трансферрин</i> , <i>лактоферрин</i> , <i>ферритин</i> <i>Митоферрин</i> Резервное железо: <i>ферритин</i> , <i>гемосидерин</i> , <i>α-фетопротеин</i>	Железо, связанное с лигандами: <i>цитратом</i> , <i>АТФ</i> , <i>цистеином</i> <i>Железосерные кластеры:</i> <i>FeS, 2Fe2S, 4Fe4S</i> <i>и др.</i> <i>Аконитаза</i> <i>NO-Fe</i> <i>CO-Fe</i>

колоректального рака. Так, в експериментах на мышах S. C. Radulescu и соавт. [27] показали, что вероятность развития рака толстого кишечника возрастает в 2–3 раза в условиях депрессии АРС, обусловленной избыточным поступлением железа с пищей. Вместе с тем было отмечено, что у грызунов с депрессией гена АРС, находящихся на диете с пониженным содержанием железа не обнаруживалось склонности к развитию рака. В ходе проведенного эксперимента исследователи с помощью иммуногистохимического метода показали, что перегрузка организма железом сопровождается увеличением числа клеток с депрессией гена АРС. Увеличение числа последних свидетельствует об увеличении вероятности того, что даже одна из этих клеток всегда может стать центром размножения и роста будущей опухоли.

Универсальная регуляция метаболизма железа. Роль универсального регулятора железа в организме выполняет гепсидин. Ген синтеза гепсидина экспрессируется медиаторами воспаления (LPS, IL-1, IL-6, и др.) и повышением уровня железа в крови, а угнетается при гипоксии и активации гемопоэза, например, при гемолизе эритроцитов [28–33]. Предполагается, что бактерии и патогенспецифичные макромолекулы, в частности, липополисахариды (LPS) действуют на макрофаги, в том числе Купферовские клетки печени, и вызывают увеличенную продукцию IL-6. Этот цитокин, в свою очередь, инициирует синтез гепсидина посредством индукции его мРНК. Аналогичная ситуация почти всегда наблюдается при опухолевом росте: в организме развивается анемия, повышается уровень гепсидина, а также ферритина и IL-6 [34–36].

Гепсидин присоединяется к клеточному экспортеру железа — ферропортину (ferroportin), вызывает его интернализацию и деградацию, и таким образом уменьшает выход железа из клетки в плазму. Этим механизмом гепсидин ингибирует абсорбцию железа из пищевых продуктов, выход железа из макрофагов, а также использование железа из гепатоцитов в эритропоэзе.

Открытие гепсидина позволило во многом прояснить связь между иммунным механизмом нарушения гомеостаза железа и развитием анемии при ряде хронических заболеваний, например, туберкулезе, гепатите (В и С), бронхоэктатической болезни, эндокардите, бруцеллезе, раке, ревматоидном артрите и системной красной волчанке, при сахар-

ном диабете и хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, почек, а также при нефропатии [37, 38]. Дефицит гепсидина играет ключевую роль в развитии перегрузки организма железом [37–39].

При гипоксии и других патологических состояниях, сопровождающихся активацией гемопоэза, синтез гепсидина ингибируется. При этом открывается путь транспорта железа из кишечника, высвобождается выход железа из макрофагов для последующей его утилизации в различных биохимических процессах.

Повышенная экспрессия матричной РНК гепсидина наблюдается при аденоме печени. В результате развивается тяжелая рефрактерная анемия, обусловленная подавлением гепсидином рециркуляции эндогенного макрофагального железа и абсорбцией экзогенного железа в тонком кишечнике [28, 30, 33, 40, 41].

Транскрипционные и посттранскрипционные механизмы регуляции метаболизма железа на уровне клетки. Процессы поступления железа в организм, его распределение между органами и тканями, и клеточный метаболизм металла регулируются транскрипционными и посттранскрипционными механизмами [42, 43]. Нарушение этих механизмов регуляции метаболизма железа, как правило, сопровождается повышением его содержания в организме, нарушениями восполнения его свободного (не связанного с белками) пула и развитием окислительного стресса [44, 45], при котором генерируется большое количество активных форм кислорода (АФК) [46], повреждающих различные клеточные структуры и ДНК [44, 45]. Нарушение стабильности генома, вследствие повреждения ДНК, нередко способствует опухолевой трансформации клеток [47, 48]. В свою очередь такие клетки способны образовывать большое количество АФК, что приводит к ингибированию антипротеаз, повреждению тканей и образованию опухолей, способных к инвазии и метастазированию [49]. Кроме того, АФК стимулируют образование транскрипционных факторов (NT-kB, AP-1), цАМФ чувствительного элемента, Erk-1/2 и р38 MAPкиназ [50], эпителиального фактора роста (ЭФР) и фактора роста тромбоцитов (ФРТ) [51, 52]. АФК могут ингибировать фосфатазы, в частности, тирозин фосфатазу, способствуя активации тирозинкиназных рецепторов.

Аконитаза, один из ферментов цикла трикарбонных кислот, конвертирующий цитрат и изоци-

трат, теряет свои ферментные свойства при отсоединении лабильного кластера Fe-S, превращается в железорегулирующий белок-1 (IRP-1), который вместе с железорегулирующим элементом (IRE) принимает участие в биосинтезе синтазы δ -АЛК, фермента первого звена синтеза гемоглобина, а также феррохелатазы – фермента заключительного этапа синтеза гема. Этот фермент также включает кластер 2Fe-2S, который связан с карбоксильным терминалом. Удаление кластера 2Fe-2S из области связывания с карбоксильным окончанием молекулы феррохелатазы снижает активность фермента, что приводит к нарушению включения железа (Fe^{2+}) в молекулу протопорфирина и, соответственно, образования гема [53–55]. Феррохелатаза и кластер Fe-S инактивируются оксидом азота [53].

Внутриклеточная регуляция метаболизма железа, которая осуществляется при участии системы железорегулирующий элемент/железорегулирующий белок (IRE/IRP), позволяет каждой клетке определять количество проникающего в нее железа и при необходимости перенаправлять его в сторону ферритина в целях предохранения клетки от пагубного эффекта перегрузки цитозольным железом [26].

Железорегулирующий элемент (IRE) имеет мРНК регулируемые белки в 3'- и 5'- нетранслируемых областях (НТО) неэритроцитарных и эритроидных клеток, в которых синтезируются ферритин, трансферриновые рецепторы 1 (ТфР1), эритропоэтическая синтаза δ -аминолевулиновой кислоты (δ -АЛАС), которая необходима для синтеза гема, митохондриальная аконитаза, ферропортин, дивалентный металлотранспортер 1 (DMT1), трансферрин [56–58] гипоксия-индуцируемый фактор 2а (HIF-2а), белок-предшественник амилоида [59].

Один и тот же клеточный белок – аконитаза выполняет в клетке различные функции: в железосодержащей форме катализирует одну из реакций цикла Кребса (обратимое превращение лимонной кислоты в изолимонную), а в форме без железа связывается с регуляторным элементом в 5'-НТО мРНК ферритина и репрессирует ее трансляцию, а также с элементами нестабильности в 3'-НТО мРНК рецептора трансферрина и защищает эту мРНК от дегградации [60].

Большая часть клеточного железа используется в митохондриях для биосинтеза гема и железосерных (Fe-S) кластеров [55, 61].

Роль митохондрий в онкогенезе. Немаловажную роль среди клеточных органелл, которые задействованы в канцерогенезе, исполняют митохондрии. Они являются интеграторами клеточных функций и обеспечивают постоянство клеточного гомеостаза, принимая активное участие в процессах синтеза АТФ, окислительного фосфорилирования, регуляции обмена внутриклеточного кальция, биогенеза железосерных кластеров и инициации апоптоза. Дисфункция же митохондрий часто является одной из причин избыточной продукции в клетках АФК, которые вызывают различные клеточные повреждения на уровне надмолекулярных структур [62, 63]. Митохондриальная дисфункция и мутации в митохондриальной ДНК (мДНК) часто обнаруживаются при раке, нейродегенеративных заболеваниях, диабете и преждевременном старении [64, 65]. Усиление метаболических процессов в митохондриях клеток, повергшихся опухолевой трансформации часто достаточно эффективно подавляет их рост, при том, что нарушение митохондриального дыхания играет важную роль в процессах метастазирования [66, 67].

Показано, что митохондрии играют важную роль в миграции онкоклеток, вызванной гипоксией. При этом активируется митохондриальный протеин гипоксия-индуцируемый фактор 1-альфа (HIF-1альфа), имеющий в своем составе железосерный кластер [68]. Следует отметить, что при гипоксии ингибируется синтез гепсидина, открывается путь транспорта железа из кишечника, высвобождается выход железа из макрофагов, повышается содержание железа в крови, доступное для последующей его утилизации.

Еще одним подтверждением участия митохондрий в развитии онкологических заболеваний может служить нарушение экспрессии митохондриального железосодержащего белка – фратаксина, который участвует в транспорте железа в митохондриях [69]. В результате нарушения его экспрессии развивается атаксия Фридрейха, отмечается ослабление функциональной активности митохондрий и угнетается окислительное фосфорилирование. У животных, с атаксией Фридрейха, уменьшается продолжительность жизни, развиваются опухоли печени, глиобластома U87 и U118, рак толстого кишечника и другие опухоли, усиливается окислительный стресс, нарушается дыхание, снижается уровень АТФ и активность протеинов

содержащих железо-серные кластеры. Все эти изменения приводят к усиленному обновлению гепатоцитов в результате ускорения апоптоза и пролиферации [69, 70].

Кроме того, на основании анализа различных опухолей, более чем у 900 пациентов, показано ухудшение прогноза выживаемости при угнетении активности в митохондриях протеина, собирающего железосерный кластер (ISCU). Регуляция экспрессии РНК ISCU и самого белка ISCU осуществляется с помощью MicroRNA-210, обладающей способностью подавлять экспрессию ISCU [71]. Возможно, что MicroRNA-210 вовлечена в процессы образования опухолей [72]. Об этом свидетельствует увеличение уровня MicroRNA-210 в сыворотке крови больных раком [73]. Уменьшение активности ISCU приводит к значительному угнетению активности митохондриального комплекса I и аконитазной активности железо-регуляторного белка 1, что влияет на трансляцию мРНК ТФР1 и ферритина, а также способствует увеличению поступления железа в опухолевые клетки, которое необходимо для их роста [71, 74].

Выводы

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что железо в силу высокой биологической активности, которая реализуется на уровне субклеточных структур, может играть ключевую

роль в процессе канцерогенеза, что необходимо учитывать при оценке риска развития рака, особенно у лиц, которые подвергаются профессиональному воздействию железа в условиях производства. Вместе с тем, отсутствие железа и его соединений в Перечне веществ, продуктов, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенное действие которых для человека является доказанным, пока еще не позволяет устанавливать профессиональный характер злокачественных новообразований у лиц, подвергающихся профессиональному экспонированию железа и его соединений в условиях производства. В связи с дополнениями в составе I группы канцерогенности для человека, которые были внесены Международным агентством по изучению рака в 2012 году, появилась возможность в вышеуказанный Перечень внести профессиональное воздействие железа и производство стали.

Также необходимо расширить объем клинико-эпидемиологических и токсиколого-гигиенических исследований по изучению не только канцерогенного действия железа и его соединений, но и канцерогенного риска для различных категорий населения и работающих во вредных и неблагоприятных условиях труда. Это позволит существенно расширить современные представления о патогенезе злокачественных новообразований, разрабатывать новые методы и способы их ранней диагностики и профилактики, а также эффективное лечение.

Литература

1. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans (Internal Report 08/001) / Report of the advisory group to recommend priorities for IARC: Monographs during 2010-2014 - [Electronic resource] - Mode of access: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/internrep/08-001.pdf>. - Title from the screen.

2. Перелік речовин, продуктів, виробничих процесів, побутових та природних факторів, канцерогенних для людини. Гігієнічний норматив: ГН 1.1.2.123-2006. [Чинний від 13-01-2006]. - К., 2006. [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://zakon.pau.ua/doc/?code=z0100-06>. - Назва з екрана.

3. Les maladies professionnelles: regime general - INRS, 2012. [Electronic resource] - Mode of access: <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/mp.html>. - Title from the screen.

4. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / Авцын А. П., Жаво-

ронков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. - М.: Медицина, 1991. - 496 с.

5. Серебров А. И. Профессиональные новообразования / Серебров А. И., Данецкая О. Л. - Л.: Медицина, 1976. - 104 с.

6. Райхман Я. Г. Управление канцерогенной ситуацией и профилактика рака (системный подход) / Райхман Я. Г., Нилюдин В. А. - Элиста: Джангар, 1999. - 270 с.

7. Епідеміологічний аналіз захворюваності на злоякісні новоутворення легенів населення радононебезпечного Криворізького залізрудного регіону / Іщенко Л. О., Луговський С. П., Сідак Є. Р. [та ін.] // Гігієна населених місць. - 2010. - Вип. 56. - С. 379-384.

8. Лубянова И. П. К вопросу канцерогенного риска в профессии сварщика сталей / Лубянова И. П., Новиченко Н. Л. // Врачебное дело. - 1995. - № 4. - С. 88-91.

9. Characteristics and modifying factors of asbestos-induced oxidative DNA damage // Jiang L., Nagai H., Ohara H. [et al.] // Cancer Sci. - 2008. - V. 99, № 11. - P. 2142-2151.

10. Growth promotion of transformed cells by iron in serum-free culture / Basset P., Zwiller J., Revel M. O. [et al.] // *Carcinogenesis*.– 1985.– V. 6, № 3.– P. 355–359.
11. Theil E. C. Ferritin: Structure, Gene Regulation, and Cellular Function in Animals, Plants, and Microorganisms / Theil E. C. // *Annu. Rev. Biochem.*– 1987.– V. 56.– P. 289–315.
12. Белоус А. А. Физиологическая роль железа / Белоус А. А., Конник К. Т.– К.: Наук. думка, 1991.– 104 с.
13. Toyokuni Sh. Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease / Toyokuni Sh. // *Cancer Sci.*– 2009.– V. 100, № 1 – P. 9–16.
14. Wang S. J. Advancement of the study on iron metabolism and regulation in tumor cells / Wang S. J., Gao C., Chen B. A. // *Chin. J. Cancer*.– 2010.– V. 29, № 4.– P. 451–455.
15. Bohnsack B. L. Nutrient regulation of cell cycle progression / Bohnsack B. L., Hirschi K. K. // *Annu. Rev. Nutr.*– 2004.– № 24.– P. 433–453.
16. Role of ribonucleotide reductase in inhibition of mammalian cell growth by potent iron chelators / Nyholm S., Mann G. J., Johansson A. G. [et al.] // *J. Biol. Chem.*– 1993.– V. 268, № 35.– P. 26200–26205.
17. The relationship of intracellular iron chelation to the inhibition and regeneration of human ribonucleotide reductase / Cooper C. E., Lynagh G. R., Hoyes K. P. [et al.] // *J. Biol. Chem.*– 1996.– V. 271, № 34.– P. 20291–20299.
18. Witt L. Regulation of ribonucleotide reductase activity and its possible exploitation in chemotherapy / Witt L., Yap T., Blakley R. L. // *Adv. Enzyme Regul.*– 1978.– № 17.– P. 157–171.
19. Torti S. V. Ironing out cancer / Torti S. V., Torti F. M. // *Cancer Res.*– 2011.– V. 71, № 5.– P. 1511–1514.
20. Лубянова И. П. Современные представления о метаболизме железа с позиции профпатолога / Лубянова И. П. // *Актуальные проблемы современной медицины*.– 2010.– № 2.– С. 47–57.
21. Frazzon J. Biosynthesis of iron-sulphur clusters is a complex and highly conserved process / Frazzon J., Fick J. R., Dean D. R. // *Biochem. Soc. Trans.*– 2002.– V. 30, № 4.– P. 680–685.
22. Iron deprivation decreases ribonucleotide reductase activity and DNA synthesis / Furukawa T., Naitoh Y., Kohno H. [et al.]– 1992.– V. 50, № 26.– P. 2059–2065.
23. Le N. T. The role of iron in cell cycle progression and the proliferation of neoplastic cells / Le N. T., Richardson D. R. // *Biochim. Biophys. Acta.*– 2002.– V. 1603, № 1.– P. 31–46.
24. Rouault T. A. Iron-sulfur cluster biogenesis and human disease / Rouault T. A., Tong W. H. // *Trends. Genetics.*– 2008.– V. 24, № 8.– P. 398–407.
25. Weinberg E. D. Iron out-of-balance: a risk factor for acute and chronic diseases / Weinberg E. D. // *Hemoglobin* – 2008.– V. 32, № 1–2.– P. 117–122.
26. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload / Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T. [et al.] // *Int. J. Hematol.*– 2008.– V. 88, № 1.– P. 7–15.
27. Luminal Iron Levels Govern Intestinal Tumorigenesis after Apc Loss In Vivo / Radulescu S., Matthew J. B., Pedro Salgueiro [et al.] // *Cell Reports*.– 2012.– V. 2, № 2.– P. 270–282.
28. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation / Ganz T. // *Blood*.– 2003.– V. 102.– P. 783–788.
29. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney / Kulaksiz H., Theilig F., Bachmann S. [et al.] // *J. Endocrinol.*– 2005.– V. 184.– P. 361–370.
30. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis / Kemna E. H., Tjalsma H., Willems H. L. [et al.] // *Haematologica* – 2008.– V. 93, № 1.– P. 90–97.
31. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity / Krause A., Neitz S., Magert H. J. [et al.] // *FEBS Letters* – 2000.– V. 480.– P. 147–150.
32. Hepcidin expression and iron transport in alveolar macrophages / Nguyen N. B., Callaghan K. D., Ghio A. J. [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*– 2006.– V. 291.– P. 417–425.
33. Ganz T. Hepcidin. A regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages / Ganz T. // *Best. Pract. Res. Clin. Haematol* – 2005.– V. 18.– P. 171–82.
34. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. [et al.] // *J. Clin. Invest.*– 2004.– V. 113, № 9.– P. 1271–1276.
35. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS / Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. [et al.] // *Blood*.– 2005.– V. 106, № 5.– P. 1864–1866.
36. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / Левина А. А., Казюкова Т. В., Цветаева Н. В. [и др.] // *Педиатрия* – 2008.– Т. 87, № 1.– С. 67–74.
37. Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization / Nemeth E., Tuttle M., Powelson J. [et al.] // *Science* – 2004.– V. 306, № 5704.– P. 2090–2093.
38. Weiss G. Anemia of Chronic Disease / Weiss G., Goodnough L. T. // *N. Engl. J. Med.*– 2005.– V. 352.– P. 1011–1023.
39. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population / Galesloot T. E., Vermeulen S. H., Geurts-Moespot A. J. [et al.] // *Blood*.– 2011.– V. 117, № 25.– P. 218–225.

40. Hcpidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein / Nemeth E., Valore E. V., Territo M. [et al.] // *Blood* – 2003.– V. 101, № 7.– P. 2461–2463.
41. Ganz T. Hcpidin and iron regulation, 10 years later / Ganz T. // *Blood* – 2011.– V. 117.– P. 4425–4433.
42. In vivo tumor growth is inhibited by cytosolic iron deprivation caused by the expression of mitochondrial ferritin / Guangjun N., Guohua Ch., Sheftel A. D. [et al.] // *Blood* – 2006.– V. 108, № 7.– P. 2428–2434.
43. Overexpression of iron regulatory protein 1 suppresses growth of tumor xenografts / Chen G., Fillebeen C., Wang J., Pantopoulos K. // *Carcinogenesis*.– 2007.– V. 28, № 4.– P. 785–791.
44. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis / Ratledge C. // *Tuberculosis (Edinb.)* – 2004.– V. 84, № 1–2.– P. 110–130.
45. Chung J. Copper-induced ferroportin-1 expression in J774 macrophages is associated with increased iron efflux / Chung J., Haile D. J., Wessling-Resnick M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 2004.– V. 101, № 9.– P. 2700–2705.
46. Lee D. W. Iron Dysregulation and Neurodegeneration / Lee D. W., Andersen J. K., Kaur D. // *Mol. Interv.*– 2006.– V. 6, № 2.– P. 89–97.
47. Benhar M. ROS, stress-activated kinases and stress signaling in cancer / Benhar M., Engelberg D., Levitzki A. // *EMBO reports*.– 2002.– V. 3, № 5.– P. 420–425.
48. Jackson A. L. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer / Jackson A. L., Loeb L. A. // *Mutat. Res.*– 2001.– V. 477, № 1–2.– P. 7–21.
49. Szatrowski T. P. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells / Szatrowski T. P., Nathan C. F. // *Cancer Res.*– 1991.– V. 51, № 3.– P. 794–798.
50. Gupta A. Increased ROS levels contribute to elevated transcription factor and MAP kinase activities in malignantly progressed mouse keratinocyte cell lines / Gupta A., Rosenberger S. F., Bowden G. T. // *Carcinogenesis*.– 1999.– V. 20, № 11.– P. 2063–2073.
51. Epidermal growth factor (EGF) – induced generation of hydrogen peroxide. Role in EGF receptor-mediated tyrosine phosphorylation / Bae Y. S., Kang S. W., Seo M. S. [et al.] // *J. Biol. Chem.*– 1997.– V. 272, № 1.– P. 217–221.
52. Platelet-derived growth factor-induced H(2)O(2) production requires the activation of phosphatidylinositol 3-kinase / Bae Y. S., Sung J. Y., Kim O. S [et al.] // *J. Biol. Chem.*– 2000.– V. 275, № 14.– P. 10527–10531.
53. Nitric oxide-mediated inactivation of mammalian ferrochelatase in vivo and in vitro: possible involvement of the iron-sulphur cluster of the enzyme / Furukawa T., Kohno H., Tokunaga R. [et al.] // *Biochem. J.*– 1995.– V. 310.– P. 533–540.
54. Hamza I. Intracellular trafficking of porphyrins / Hamza I. // *ACS Chem. Biol.*– 2006.– V. 1, № 10.– P. 627–629.
55. Iron and porphyrin trafficking in heme biogenesis / Schultz I. J., Chen C., Paw B. H., Hamza I. // *J. Biol. Chem.*– 2010.– V. 285, № 35.– P. 26753–26759.
56. Torti F. M. Regulation of ferritin genes and protein / Torti F. M., Torti S. V. // *Blood* – 2002.– V. 99, № 10.– P. 3505–3516.
57. Hintze K. J. Cellular regulation and molecular interactions of the ferritins. [Electronic resource] / Hintze K. J., Theil E.C. // *Cell. Mol. Life Sci.*– 2005.– 25.– Mode of access: http://www.chori.org/Principal_Investigators/Theil_Elizabeth_C/Downloadables/CMLS%20Hintze%202_06.pdf.– Title from the screen.
58. Dre2, a conserved eukaryotic Fe/S cluster protein, functions in cytosolic Fe/S protein biogenesis / Zhang Y., Lyver E. R., Nakamaru-Ogiso E. [et al.] // *Mol. Cell. Biol.*– 2008.– V. 28, № 18.– P. 5569–5582.
59. Oshiro S. Dysregulation of iron metabolism in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis [Electronic resource] / Oshiro S., Morioka M. S., Kikuchi M. // *Adv. Pharmacol. Scien.*– 2011.– V. 2011.– 8 p.– Mode of access: <http://www.hindawi.com/journals/aps/2011/378278/> – Title from the screen.
60. Овчинников Л. П. Что и как закодировано в мРНК / Овчинников Л. П. // *Соросовский образоват. журн.*– 1998.– № 4.– С. 10–18.
61. Levi S. The role of iron in mitochondrial function / Levi S., Roviada E. // *Biochim. Biophys. Acta.*– 2009.– V. 1790, № 7.– P. 629–36.
62. De Moura M. B. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and cancer / de Moura M. B., dos Santos L. S., Van Houten B. // *Environ. Mol. Mutagen.*– 2010.– V. 51, № 5.– P. 391–405.
63. Mitochondria in hematopoiesis and hematological diseases / Fontenay M., Cathelin S., Amiot M. [at el.] // *Oncogene*.– 2006.– V. 25, № 34.– P. 4757–4767.
64. Kagan J. Mitochondria as a target for early detection and diagnosis of cancer / Kagan J., Srivastava S. // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*– 2005.– V. 42, № 5–6.– P. 453–472.
65. Do alterations in mitochondrial DNA play a role in breast carcinogenesis? / Rohan T. E., Wong L. J., Wang T. [at el.] // *J. Oncol.*– 2010 – V. 2.– P. 1–11.
66. Ristow M. Oxidative metabolism in cancer growth / Ristow M. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*– 2006.– V. 9, № 4.– P. 339–345.
67. King A. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer / King A., Selak M. A., Gottlieb E. // *Oncogene*.– 2006.– V. 25, № 34.– P. 4675–4682.

68. Inhibitory effects of nitric oxide on invasion of human cancer cells / Wang F., Zhang R., Xia T. [et al.] // *Cancer Lett.*– 2007.– V. 257, № 2.– P. 274–282.
69. Frataxin participates to the hypoxia-induced response in tumors / Guccini I., Serio D., Condo I. [et al.] // *Cell Death.*– 2011.– V. 24.– P. e123.– Mode of access: <http://www.nature.com/cddis/journal/v2/n2/pdf/cddis20115a.pdf>.– Title from the screen.
70. Targeted disruption of hepatic frataxin expression causes impaired mitochondrial function, decreased life span and tumor growth in mice / Thierbach R., Schulz T. J., Isken F. [et al.] // *Hum Mol Genet.*– 2005.– V. 14, № 24.– P. 3857–3864.
71. MicroRNA-210 regulates mitochondrial free radical response to hypoxia and krebs cycle in cancer cells by targeting iron sulfur cluster protein ISCU / Favaro E., Ramachandran A., McCormick R. [et al.] // *PLoS One.*– 2010.– V. 5, № 4.– P. 1–11.
72. Hypoxia-inducible mir-210 regulates normoxic gene expression involved in tumor initiation / Huang X., Ding L., Bennewith K. L. [et al.] // *Mol Cell.*– 2009.– V. 35, № 6.– P. 856–867.
73. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma / Lawrie C. H., Gal S., Dunlop H. M. [et al.] // *Br. J. Haematol.*– 2008.– V. 141, № 5.– P. 672–675.
74. Rouault T. A. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease / Rouault T. A. // *Nat. Chem. Biol.*– 2006.– V. 2, № 8.– P. 406–414.

Луговський С. П.¹, Лубянова І. П.², Кліменко П. П.³

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА ТА ЙОГО РОЛЬ У ПРОЦЕСАХ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

¹ДУ«Український НДІ промислової медицини МОЗ України», м. Кривий Ріг

²ДУ«Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ

³ДУ«Інститут геронтології НАМН України», м. Київ

У статті наведено нові дані щодо ролі заліза в розвитку раку, у тому числі і професійного. Визначено ключові ланки метаболізму заліза, що роблять вплив на життєздатність і проліферативну активність клітки. Викладені в статті дані дозволяють вдосконалювати оцінку ризику та прогнозу розвитку злоякісних новоутворень, діагностику, профілактику та лікування тих, хто працює за умов дії заліза і його сполук на організм.

Ключові слова: метаболізм заліза, канцерогенез, професійний рак

Lugovskiy S. P.¹, Lubyanova I. P.², Klimenko P. P.³

PECULIARITY OF IRON METABOLISM AND ITS ROLE IN CARCINOGENESIS PROCESSES

¹SI «Ukrainian Institute of Industrial Medicine of Ministry of Health of Ukraine», Kryvyi Rig

²SI «Institute for Occupational Health of NAMS of Ukraine», Kyiv

³SI «Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv

New data on the role in cancer development are presented in the paper, including, also, those of occupational health. Key chains of iron metabolism, causing the effect on the viability and proliferative activity of cells have been defined. Using the date, laid down in the paper, will help to improve risk assessment and prognosis of the development of malignant tumors, diagnostics, prophylaxis and treatment of workers, exposed to iron or its compounds.

Key words: iron metabolism, carcinogenesis, occupational cancer

Поступила: 04.03.2013 р.

Контактное лицо: Лубянова И. П., ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», ул. Саксаганского, д. 75, г. Киев, 01033. Тел.: + 38 0 44 284 34 27.