

ХРОМ-ИНДУЦИРОВАННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.М. ИЗТЛЕУОВ¹, А.Б. ТУЛЯЕВА¹, Г.М. ИЗТЛЕУОВА¹, Б.Т. БАЙЗАКОВ¹,
Э.А. КЫДЫРБАЕВА¹, А.Ж. КАХХАРОВ²

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М.Оспанова», Актюбе, Республика Казахстан;

²Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Согласно данным международного агентства по изучению рака (IARC), шестивалентный хром Cr(VI) признан профессиональным канцерогеном I группы. Доказано, что Cr(VI) связан с раком легких, полости носа и околоносовых пазух. Исследование на Балтиморской когорте (2357 человек) продемонстрировало положительную корреляцию между кумулятивным воздействием Cr(VI) и уровнем смертности от рака легких. В западном регионе Казахстана в Актюбинской области сформировалась устойчивая антропогенная хромовая биохимическая провинция, в результате многолетней деятельности предприятий АО ТНК «Казхром» и АО «Актюбинский завод хромовых соединений», которая оказывает влияние на здоровье населения данного региона. Обследование рабочих завода ферросплавов (возраст 50-59 лет) показало, что в течение 15 лет смертность среди них была существенно выше, чем у остального населения: у мужчин – в 3,3 раза, у женщин – 7,9 раза. Имеется огромный материал по воздействию на организм шестивалентного хрома, который нуждается в упорядочивании и раскрытии роли последнего в канцерогенезе.

Цель статьи – освещение роли шестивалентного хрома в канцерогенезе.

Методы: Проведен анализ данных MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials для отбора и анализа релевантной информации за последние 10 лет по ключевым словам: шестивалентный хром, канцерогенез, тяжелые металлы, онкогенез. Всего найдено 173 источника, включено в анализ 50.

Результаты: В теле человека Cr(VI) может вступать в реакцию с клеточными восстановителями с образованием Cr(V), Cr(IV) и, в конечном счете, Cr(III). Последнее может привести к образованию высокотоксичных аддуктов Cr(III) ДНК в ядре клетки. Промежуточные соединения могут вызывать повреждения ДНК или перекрестных связей ДНК-белок. Предлагается несколько механизмов канцерогенности хрома. Cr-индуцированный канцерогенез, вероятно, зависит от ткани, типа клеток, концентрации Cr(VI), времени воздействия, хромосомной нестабильности, ядерного белка I индукции, аддукции ДНК и образования свободных радикалов; реакционной способности промежуточных соединений Cr(V) и Cr(IV). Эпигенетическое изменение экспрессии генов рассматривается как ключевой элемент канцерогенеза.

Заключение: Понимание механизмов канцерогенеза важно для профилактики и лечения рака, индуцированного Cr(VI). Необходимы стратегические разработки по профилактике онкогенеза в хромовой биохимической провинции.

Ключевые слова: шестивалентный хром, канцерогенез, тяжелые металлы, онкогенез.

Введение: По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), шестивалентный хром признан профессиональным канцерогеном I-ой группы [1]. В научной литературе достаточно доказательств связи Cr(VI) с раком легких, полости носа и околоносовых пазух [2]. Исследование, основанное на Балтиморской когорте, состоявшей из 2357 участников, продемонстрировало высокую положительную корреляцию между кумулятивным воздействием Cr(VI) и уровнем смертности от рака легких [3]. Европейская комиссия провела оценку социально-экономического воздействия на здоровье человека, по итогам которой шестивалентный хром и диоксид кремния имели сильную связь со смертностью от рака [4]. Воздействие Cr(VI) существует во многих отраслях промышленности и работники часто подвергаются его воздействию при вдыхании и кожном контакте [5]. Шестивалентный хром содержится в выхлопных газах автомобилей и в табачных изделиях, таких как традиционные, электронные сигареты, кальяны [6]. Подсчитано, что 66% существующих или бывших мест захоронения опасных отходов, включенных в список национальных приоритетов, также содержат хром [7]. В Актюбинской области Республики Казахстан сформировалась устойчивая антропогенная хромо-

вая биохимическая провинция [8], в результате многолетней деятельности предприятий АО ТНК «Казхром» и АО «Актюбинский завод хромовых соединений», которая оказывает влияние на здоровье населения данного региона и соседних областей. Обследование работников завода ферросплавов показало, что за 15 лет смертность от рака у рабочих завода была выше, чем в среднем среди населения: среди лиц в возрасте 50-59 лет у мужчин – в 3,3 раза, у женщин – в 7,9 раза. Наибольший удельный вес среди всех случаев смерти от рака приходился на рак желудка – 37% и легких – 15,8% [9].

Цель статьи – освещение роли шестивалентного хрома в канцерогенезе.

Материалы и методы: Проведен анализ данных MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials для отбора и анализа релевантной информации за последние 10 лет по ключевым словам: шестивалентный хром, канцерогенез, тяжелые металлы, онкогенез. Всего было найдено 173 источника, 50 из которых включены в анализ с учетом валентности исследуемого металла.

Результаты: Cr – редкий элемент, встречающийся в природе, его наиболее стабильными формами являются трехвалентный Cr(III) и шестивалентный

хром Cr(VI). Благодаря своей стабильности в присутствии воды и кислорода они считаются биологически и экологически значимыми. Cr(III) является необходимым микроэлементом в рационе человека, он поддерживает метаболизм глюкозы и участвует в регуляции уровня глюкозы в крови, поскольку оказывает синергическое действие с инсулином. И наоборот, Cr(VI) является канцерогенным при вдыхании и/или проглатывании в больших количествах. Цитотоксичность Cr означает его способность вызывать повреждение живых клеток, особенно в более высоких концентрациях. В своей шестивалентной форме Cr проявляет сильные цитотоксические эффекты благодаря своим сильным окислительным свойствам. При воздействии Cr(VI) может проникать через клеточные мембраны и превращаться в Cr(III) внутри клетки. В результате этого преобразования образуются реактивные промежуточные продукты и свободные радикалы, что приводит к окислительному стрессу и последующему повреждению клеток. Cr(VI) вмешивается в важные клеточные процессы, нарушает механизмы репарации ДНК и вызывает генотоксичность, что в конечном итоге способствует развитию рака. Кроме того, Cr(VI) может приводить к выработке активных форм кислорода, вызывая перекисное окисление липидов и повреждение белков. Повышенные уровни активных форм кислорода вызывают окислительный стресс, приводящий к перекисному окислению липидов и дегградации клеточных белков. Кроме того, Cr(VI) может напрямую действовать на ДНК, нарушая репарацию несоответствий ДНК и, как следствие, вызывая нестабильность генома [10].

Хром может находиться в трех разных состояниях: Cr(0), Cr(III) и Cr(VI); и только Cr(VI) является известным канцерогеном. Экологическое и профессиональное воздействие Cr(VI) через воду, воздух или почву на свалке стало серьезной проблемой общественного здравоохранения и связано с раком легких у человека. Изменения в сигнальных путях и окислительный стресс считаются причинными факторами в ответ на воздействие Cr(VI). Сообщалось, что эпигеном изменяется под действием хрома, состояние хроматина изменяется за счет модификаций гистонов, а также ландшафта метилирования ДНК. Также было показано, что нарушение регуляции микроРНК играет важную роль в Cr(VI)-индуцированной трансформации клеток, канцерогенезе и ангиогенезе. Интерлейкин-8 индуцировался обработкой Cr(VI), который был основным индуктором ангиогенеза с повышенной регуляцией посредством активации оси IGF-IR/IRS1 и сигнального пути ERK/HIF-1 α /NF- κ B. Этот результат позволяет предположить, что сигнальный путь miR-143/IL-6/HIF-1 α играет жизненно важную роль в Cr(VI)-индуцированной злокачественной трансформации клеток и канцерогенезе [11].

Связанный с лигандом Cr(III) проникает в клетки посредством фагоцитарного механизма или путем неспецифической диффузии. Субклеточный Cr(VI) хранится в виде хромат-оксаниона (CrO₄), а хромат-анионы используют сульфатные транспортеры на поверхности клетки для проникновения внутрь. Как только Cr(VI) попадает в клетку, он становится токсичным, поскольку при восстановлении до Cr(III) вместе с аскорбатом и биологическими тиолами, такими

как глутатион (GSH), образуются остатки цистеин-аминоалкановой кислоты и активные формы кислорода. Cr(VI) остается серьезной проблемой для здоровья, способствуя развитию широкого спектра видов рака: рак предстательной железы, костей, лейкемию, лимфому, рак почек, желудочно-кишечного тракта, головного мозга и легких [12].

Профессиональное воздействие и загрязнение окружающей среды являются распространенными путями воздействия токсичных металлов. Накопление металлов в почве приводит к их переходу во флору и фауну. Основным источником воздействия токсичных элементов на человека является питание. Есть предположение о биоаккумуляции токсичных металлов в толстой кишке и их участие в развитии онкологического процесса. Проведено обследование группы из 104 пациентов с различными заболеваниями толстой и прямой кишки, из которых у 76 был диагностирован рак. В биоптатах опухолей наблюдали значительно более высокое присутствие Cr. Молекулярные данные о влиянии Cr на толстую кишку были получены как в исследованиях *in vivo*, так и *in vitro*. Cr индуцирует амплификацию центросом в клетках рака толстой кишки HCT116. Известно, что центросома играет роль в онкогенезе и инвазивности раковых клеток. Авторы обнаружили, что Cr(VI) способен индуцировать центросому и тем самым способствовать прогрессированию рака по пути ROS-ATF6-PLK4 [13].

Молекулярные исследования показали, что воздействие Cr(VI) приводит к снижению экспрессии p53 и RKP, при этом наблюдается увеличение галектина и С-тус. Следует отметить, что нарушение экспрессии p53, связанное с воздействием Cr(VI), может существенно повлиять на возникновение колоректального рака. Снижение экспрессии p53 нарушает контроль клеточного цикла, что приводит к неконтролируемой пролиферации и росту опухоли. Нарушение функции p53 нарушает механизмы репарации ДНК, что приводит к накоплению генетических aberrаций и повышению агрессивности опухоли [14].

Мета-анализ показал повышенный риск развития рака желудка у работников, подвергшихся воздействию хрома, и повышенный уровень смертности от рака желудка в хром-загрязненных регионах. Воздействие Cr(VI) увеличивает риск развития рака головного мозга и злокачественной лимфомы и повышает смертность от рака легких, мочевого пузыря и поджелудочной железы среди работников кожевенной промышленности. Также показано, что Cr(VI) вызывает рак дыхательной системы, ротоглотки, предстательной железы и желудка, увеличивает риск развития рака гортани, мочевого пузыря, почек, яичек, щитовидной железы и костей [15].

В настоящее время влияние хрома связывают с целым рядом заболеваний: от кожного воздействия, которое вызывает сенсibilизацию к гаптенам через механизм активации воспалительных клеток, до канцерогенности при различных формах воздействия и механизмах, включая нестабильность генома или эпигенетические изменения [16], а также респираторные, печеночные, почечные и репродуктивные проблемы и неврологические расстройства [17]. В этом кратком обзоре обобщены наиболее актуальные результаты в об-

ласти Cr(VI) канцерогенеза с акцентом на молекулярные и эпигенетические механизмы.

Эпителиальные клетки могут трансдифференцироваться в подвижные мезенхимальные клетки посредством динамического процесса, известного как эпителиально-мезенхимальный переход (EMT). EMT имеет решающее значение для эмбрионального развития и заживления ран, но также способствует развитию таких заболеваний человека, как фиброз органов и прогрессирование рака. Шестивалентный хром двояко влияет на эпителиально-мезенхимальный переход, иногда он может стимулировать, а иногда ингибировать процесс EMT [18].

Первоначально серьезную озабоченность вызывало только ингаляционное воздействие Cr(VI), однако впоследствии было замечено, что всасывание в пищеварительном тракте также может приводить к канцерогенной активности. Хотя последствия перорального воздействия уменьшаются из-за химического восстановления Cr(VI) в кишечнике, однако это явление не препятствует попаданию хрома в ткани – мышечные, что позволяет развиваться заболеванию [19]. Мета-анализ эпидемиологических когортных исследований, проведенных среди населения, потребляющего загрязненную воду, показал повышенный риск развития нескольких видов рака, включая рак желудка, желудочно-кишечного тракта, почек, мочеполовой системы, костей, головного мозга, носоглотки и легких, а также лейкемию и лимфому. Cr(VI) индуцирует широкий спектр повреждений ДНК и способствует индукции неоплазии в нескольких органах, помимо дыхательной системы, благодаря своей способности к биотрансформации во всех видах клеток [20].

Токсичность и канцерогенность Cr(VI) обусловлена их способностью легко проникать в клетки через ионно-канальные и изоструктурные каналы переноса анионов, которые используются для транспортировки ионов HPO_4^{2-} и SO_4^{2-} [21]. Хотя соединения Cr(VI) не связываются непосредственно с ДНК, промежуточные продукты и побочные продукты метаболизма Cr(VI) могут вызывать широкий спектр повреждений через аддукты ДНК и поперечные сшивки. Примечательно, что образование активных форм кислорода (АФК) посредством детоксикации в основном ответственно за Cr(VI) – индуцированные клеточные повреждения, такие как повреждение ДНК, цитотоксичность и развитие опухоли [22]. Известно, что Cr(III), (IV), (V) и (VI) продуцируют внутриклеточные АФК. Во время внутриклеточного восстановления Cr(VI) гидроксильные радикалы образуются в результате фентоподобных реакций в присутствии перекиси водорода [23]. Эндогенные супероксидные анионы и перекись водорода продуцируют гидроксильные радикалы посредством реакций, подобных реакции Габера-Вейса, в присутствии Cr(VI) [24]. Поглощители активных форм кислорода – аскорбиновая кислота и глутатион – способны обнаруживать и восстанавливать Cr(VI) до Cr(III), однако они также продуцируют свободные радикалы, гидроксильные радикалы и повреждающие ДНК промежуточные продукты, такие как Cr(V) и Cr(IV) [25].

АФК, включая гидроксильные радикалы, синглетный кислород, пероксиды и супероксиды, могут служить важными вторичными мессенджерами и активна-

торами различных путей, включая апоптоз, клеточную сигнализацию и гомеостаз [26]. Установлено, что Cr(VI) индуцирует активацию NF- κ B, AP-1 и Nrf 2, которые имеют важное значение для развития рака [27]. Гидроксильные радикалы способны вступать в реакцию с остатками гуанина и образовывать радикальные аддукты, такие как 8-гидроксидезоксигуанозин (8-OH-dG), который является важным маркером окислительного повреждения при раке [28]. Накопление АФК может привести к окислительному стрессу и способствовать хроническому воспалению, метаболическому перепрограммированию, генетической нестабильности и развитию рака [29]. Аддукты, образующиеся в результате конъюгации Cr и АФК-поглощителей, включая GSH-Cr-ДНК, могут генерировать объемные аддукты и блокировать правильную репликацию и репарацию ДНК [30]. ДНК путем внутриклеточного восстановления в виде апуриновых/апириимидиновых участков и, взаимодействуя с белками, аминокислотами или непосредственно с ДНК, вызывает разрывы ДНК [31]. При внутриклеточном восстановлении Cr(VI) может образовывать объемные бинарные аддукты Cr(III) (Cr(III)-ДНК), а также тройные аддукты, т.е. Cr(III)-лиганд-ДНК. Последние более мутагенны, чем бинарные аналоги Cr(III)-ДНК, и 90% мутагенных повреждений приходится именно на тройные комплексы [32]. Опубликованные данные об изменениях в структуре хроматина в ответ на острое и хроническое воздействие Cr(VI) позволяют предположить, что механизмы, управляющие транскрипционным ответом, индуцированным Cr(VI), различаются в зависимости от дозы. Это может влиять на молекулярные механизмы, приводящие к канцерогенезу, так как структурные изменения хроматина не коррелируют с изменениями глобального транскрипционного ответа, однако влияют на уровни экспрессии генов в целевых областях в зависимости от концентрации Cr(VI) [33].

Предлагается несколько механизмов для объяснения канцерогенности, вызванной хромом. Cr-индуцированный канцерогенез, вероятно, зависит от ткани, типа клеток, концентрации Cr(VI), времени воздействия и изоформ некоторых белков теплового шока, хромосомной нестабильности, ядерного белка I (Nupr) индукции, аддукции ДНК и образования свободных радикалов, а также реакционной способности промежуточных соединений Cr(V) и Cr(IV) [34]. Эпигенетическое изменение экспрессии генов рассматривается как ключевой элемент канцерогенеза.

Более стабильные валентности хрома Cr(VI) и Cr(III), распознаются как канцерогены в экспериментах *in vitro* с помощью Cr-индуцированных ДНК – белковых комплексов. Эксперименты *in vivo* показали, что канцерогенность Cr(III) является неопределенной и её ещё предстоит исследовать [35]. Хотя механизм канцерогенности хрома до конца не изучено, общепризнано, что основной причиной является повреждение ДНК / нестабильность генома и образование АФК. Установлено, что Cr(VI) изменяет эпигенетический профиль клеток посредством метилирования ДНК и модификации гистонов [36], что препятствует рекрутированию белков репарации несоответствующей ДНК и облегчает индукцию очагов γ -H2AX, при-

водя к разрывам ДНК и инициации p53-опосредованного апоптоза [37]. Результаты, подобные этим, показывают наличие взаимосвязи между эпигенетическими изменениями под воздействием хрома и канцерогенезом [38]. По сравнению с метилированием ДНК и пост-трансляционными модификациями гистонов о влиянии Cr(VI) на микроРНК известно меньше. МикроРНК регулирует широкие пути транскрипции; Cr(VI) нарушает определенные пути транскрипции посредством прямого дерегулирования профиля экспрессии микроРНК. Последние годы все большее число исследований показало, что как кратковременное, так и длительное воздействие Cr(VI) вызывает глобальные изменения в эпигенетических модификациях и экспрессии некодирующей РНК (микроРНК) в клетках. МикроРНК является важным регулятором экспрессии генов и участвует в формировании, развитии и метастазировании опухолей [39].

Недавно L. Wang с соавт. сообщили, что Cr(VI) индуцирует постоянные и наследуемые транслокации хромосом, анеуплоидность и полиплоидность, амплификацию центросом и дефекты репарации ДНК. Регулирующий фенотип благоприятствовал росту раковых клеток вследствие дисбаланса, обусловленного наследственностью и постоянным характером хромосомных транслокаций [40].

Метаболическое перепрограммирование ключевых путей энергетического метаболизма важно для выживания и роста раковых клеток и опухолей. Все трансформированные Cr(VI) клетки не имели изменений в своих митохондриальных дыхательных функциях по сравнению с пассажированными контрольными клетками. Однако, хотя митохондриальная дисфункция не возникает во время Cr(VI)-индуцированной трансформации клеток легких, она возникает во время развития опухоли [41].

Канцерогенное действие Cr(VI) в основном изучалось при раке легких, поскольку легкие являются основной мишенью Cr(VI). Cr(VI) хорошо известен своей способностью трансформировать нормальные эпителиальные клетки легких человека, такие как клетки BEAS-2B и 16HBE; трансформированные клетки проявляют свойства, подобные раковым и раковым стволовым клеткам (CSC). Было идентифицировано множество механизмов, способствующих канцерогенезу легких, индуцированному Cr(VI), включая окислительный стресс, повреждение ДНК, аномальную сигнальную трансдукцию и воспалительные реакции. Хотя Cr(VI)-индуцированные генотоксичность и мутагенность считаются основными механизмами канцерогенеза Cr(VI), все большее число исследований показывает, что измененные эпигенетические модификации и нарушение регуляции некодирующих РНК способствуют индуцированному онкогенезу в последующие годы [42].

Метилирование ДНК как основной тип эпигенетической модификации интенсивно изучалось в контексте воздействия Cr(VI). Фундаментальные изменения в статусе метилирования ДНК были обнаружены в клетках крови и легких у рабочих, подвергшихся воздействию Cr(VI), а также в подвергшихся воздействию Cr(VI) и трансформированных эпителиальных клетках легких. Поскольку повреждение ДНК представляет собой один

из основных генотоксических эффектов Cr(VI), в некоторых исследованиях изучалась роль метилирования ДНК в вызванных Cr(VI) повреждениях ДНК и дисфункции системы репарации ДНК. Воздействие Cr(VI) вызывает повышенное повреждение ДНК и снижение экспрессии p16INK4a в клетках 16HBE [43]. Сниженная экспрессия p16INK4a и aberrантно повышенное метилирование промотора p16INK4a были также обнаружены у рабочих с раком лёгких, подвергавшихся длительным (более 15 лет) воздействиям Cr(VI), что позволяет предположить участие гиперметилирования p16INK4a в Cr(VI)-индуцированном канцерогенезе [44].

Cr(VI) вызывал ген-специфичные модификации гистонов, которые приводили к изменению экспрессии генов. Измененные глобальные и ген-специфические модификации гистонов и возникающие в результате изменения экспрессии генов, такие как ингибирование опухолевого супрессора MLH1, способствуют канцерогенезу Cr(VI). Было показано, что хроническое воздействие низких доз шестивалентного хрома трансформирует клетки с возникновением свойств, присущих предраковым клеткам. Нарушение механизма модификации гистона ДНК способствует развитию генотоксических эффектов, приводя к возникновению или прогрессированию онкологического процесса [45]. Гликолитические сдвиги и развитие гликолиза играют важную роль в поддержании злокачественных фенотипов Cr(VI)-трансформированных клеток, поскольку обращение гликолитического сдвига за счет истощения глюкозы значительно ингибировало рост, онкоподобные свойства и туморогенность трансформированных клеток [46].

Нарушение регуляции экспрессии микроРНК играет важную роль в Cr(VI)-индуцированной трансформации клеток, канцерогенезе и ангиогенезе. Воздействие Cr(VI) приводило к изменению глобальной экспрессии микроРНК в клеточной линии бронхиальных фибробластов человека WTHBF-6. Анализ путей *in silico* показал, что эти измененные микроРНК были обогащены путями, участвующими в канцерогенезе [47].

Кверцетин (антиоксидантный флавоноид) ингибировал Cr(VI)-индуцированную активацию каскада miR-21/PDCD4 в клетках BEAS-2B за счет снижения генерации АФК. Кверцетин ингибировал Cr(VI)-индуцированную злокачественную трансформацию и подавлял рост ксенотрансплантатной опухоли из Cr(VI)-трансформированных клеток, что указывает на профилактическую и терапевтическую роль кверцетина при раке легких, вызванном Cr(VI) [36].

Было показано, что воздействие Cr(VI) вызывает повреждение ДНК и последующую активацию генов репарации ДНК. Воздействие Cr(VI) на клетки В-лимфоцитов человека HMy2.CIR вызывало глобальные изменения экспрессии микроРНК. Механистические исследования показали, что длительное воздействие Cr(VI) увеличивает экспрессию c-Myc за счет снижения уровня miR-494. Это позволяет предположить, что ингибирование каскада miR-494/c-Myc способствует иницированию рака легких при длительном воздействии Cr(VI) [48].

Однако большинство процессов канцерогенеза остаются малоизученными, и углубленное обсуждение этих исследований выходит за рамки настоящего обзора.

Обсуждение: Хроническое воздействие Cr(VI) усиливает экспрессию протоонкогена с-Мус, что вносит значительный вклад в Cr(VI)-индуцированную трансформацию клеток, свойство раковых стволовых клеток (CSC) и онкогенез. Протоонкоген с-Мус является главным регулятором аномального метаболизма раковых клеток, и накопленные данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции метаболизма играет важную роль как в развитии, так и в прогрессировании рака. Однако мало что известно о роли нарушения регуляции метаболизма в канцерогенезе Cr(VI). Было обнаружено, что в клетках, трансформированных Cr(VI), наблюдается гликолитический сдвиг, который зависит от активации с-Мус. Гликолитический сдвиг в клетках, трансформированных Cr(VI), приводит к увеличению продукции ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) и усилению ацетилирования гистонов. Это, в свою очередь, повышает экспрессию ацетил-КоА, продуцирующего ключевого фермент АТФ-цитратлиазу и с-Мус, образуя петлю положительной обратной связи между усилением экспрессии с-Мус, гликолитическим сдвигом и усилением ацетилирования гистонов [27].

Истощение глюкозы не только обращает вспять гликолитический сдвиг в Cr(VI)-трансформированных клетках, но также значительно снижает их рост, онкоподобные свойства и онкогенность. Эти данные указывают на то, что гликолитический сдвиг играет важную роль в поддержании злокачественных фенотипов Cr(VI)-трансформированных клеток, указывая на то, что нарушение регуляции метаболизма играет решающую роль в канцерогенезе Cr(VI) [49].

Хотя хорошо известно, что Cr(VI) является одним из наиболее распространенных канцерогенов окружающей среды, вызывающих рак легких и другие виды рака, механизм канцерогенеза Cr(VI) четко не определен. Исследования показали, что нарушение регуляции метаболизма играет решающую роль в развитии и прогрессировании рака. Однако мало что известно о том, вызывает ли хроническое воздействие Cr(VI) метаболическую дисрегуляцию и играет ли перепрограммирование метаболизма важную роль в канцерогенезе Cr(VI) [38].

Кроме того, недавние исследования показали, что уровни мРНК некоторых генов, участвующих в пути гликолиза и выработке лактата, повышаются в клетках, трансформированных Cr(VI). Клетки, трансформированные Cr(VI), демонстрируют аномальный метаболизм, о чем свидетельствует повышенный гликолиз или гликолитический сдвиг. Последующие механистические исследования определили, что гликолитический сдвиг в клетках, трансформированных Cr(VI), зависит от усиления экспрессии с-Мус [22, 50].

Считается, что повышенный гликолиз играет важную роль в поддержании некоторых признаков рака. Гликолитический сдвиг играет решающую роль в поддержании злокачественных фенотипов Cr(VI)-трансформированных клеток, что позволяет предположить, что гликолитический сдвиг играет важную роль в канцерогенезе Cr(VI). Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, происходит ли гликолитический сдвиг на ранней

стадии воздействия Cr(VI) и играет ли он причинную роль в злокачественной трансформации клеток, вызванной воздействием Cr(VI), онкоподобных свойствах и онкогенезе [19, 36].

Воздействие Cr(VI) также вызывает эпигенетические нарушения регуляции, которые могут играть важную роль в канцерогенезе. Существование взаиморегуляции между метаболизмом и эпигенетикой предполагает, что, с одной стороны, нарушение регуляции метаболизма может привести к эпигенетическому нарушению регуляции. С другой стороны, нарушения регуляции эпигенетики, такие как повышенное ацетилирование гистонов, могут повышать уровень экспрессии ключевых метаболических ферментов, вызывая перепрограммирование метаболизма [41, 48].

Активация с-Мус в клетках, трансформированных Cr(VI), способствует гликолитическому сдвигу, который увеличивает уровень ацетил-КоА и последующую активацию ацетилирования гистонов и ацетилирования негистоновых белков. Повышение регуляции ацетилирования увеличивает экспрессию ACLY и с-Мус, образуя петлю положительной обратной связи для дальнейшего стимулирования гликолитического сдвига в Cr(VI)-трансформированных клетках. Гликолитический сдвиг в клетках объясняет эпигенетические нарушения регуляции, вызванные воздействием Cr(VI), но также предлагает дополнительные доказательства, подтверждающие важную роль хрома в канцерогенезе [16, 24].

Заключение: Таким образом, вполне вероятно, что хроническое воздействие Cr(VI) индуцирует экспрессию с-Мус, что, в свою очередь, усиливает экспрессию нескольких важных регуляторных ферментов гликолиза, вызывая метаболический сдвиг в сторону гликолиза.

Клетки, трансформированные хроническим воздействием Cr(VI), демонстрируют гликолитический сдвиг, который зависит от усиления экспрессии протоонкогена с-Мус и приводит к увеличению продукции ацетил-КоА и усилению ацетилирования гистонов, тем самым усиливая экспрессию ключевого фермента, продуцирующего ацетил-КоА, ACLY и экспрессию с-Мус. Это приводит к формированию петли положительной обратной связи между усилением экспрессии с-Мус, гликолитическим сдвигом и повышенным ацетилированием гистонов. Более того, истощение глюкозы не только обращает вспять гликолитический сдвиг в клетках, трансформированных Cr(VI), но и значительно уменьшает их трансформированные злокачественные фенотипы. В совокупности эти данные позволяют предположить, что нарушение регуляции метаболизма играет важную роль в канцерогенезе Cr(VI).

Необходимы дополнительные исследования на животных и людях, чтобы оценить их роль в качестве биомаркеров для ранней диагностики и разработать методы профилактики и варианты лечения рака человека, вызванного воздействием канцерогенного хрома, в будущем. Понимание механизмов канцерогенеза важно для профилактики и лечения рака, индуцированного Cr(VI), и разработки соответствующей стратегии профилактики и лечения злокачественных опухолей, возникающих под воздействием различных соединений хрома.

Список использованных источников:

1. Straif K., Loomus D., Guha N., Hall L. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC // *Monographs. Occup. Environ. Mod.* – 2018. – Vol. 75. – P. 543-544. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105189>
2. Parida L., Patel T.N. Systemic impact of heavy metals and their role in cancer development: a review // *Environ. Monit. Assess.* – 2023. – Vol. 30. – P. 195-206. <https://doi.org/10.1007/s10661-023-11399-z>
3. Gibb H.J., Lees P.S., Wang J., O'Leary G.K. Extended follow up of a cohort of chromium workers // *Am. J. Ind. Med.* – 2015. – Vol. 58. – P. 905-913. <https://doi.org/10.1002/ajim.22479>
4. Piotrowska A., Pilch W., Czerwińska-Ledwig O., Zuziak R., Siwek A., Wolak M., Nowak G. The Possibilities of Using Chromium Salts as an Agent Supporting Treatment of Polycystic Ovary Syndrome // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2019. – Vol. 192(2). – P. 91-97. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-1654-5>
5. Cherrie I.W., Hatchings S., Gorman H.M., Mistry R., Corden C., Lamb J. Prioritising action on occupational carcinogens in Europe a socioeconomic and health impact assessment // *Br. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 117. – P. 274-284. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.161>
6. Men Y., Li L., Zhang F., Kong X., Zhang W., Hao C., Wang G. Evaluation of heavy metals and metabolites in the urine of patients with breast cancer // *Oncol. Lett.* – 2020. – Vol. 19(2). – P. 1331-1337. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11206>
7. Williams M., Bozhilov K., Ghai S., Talbot P. Elements including metals in the atomizer and aerosol of disposable electronic cigarettes and electronic hookahs // *PLoS.* – 2017. – Vol. 12. – P. 175-181. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175430>
8. Iztleuov M., Mamyrbayev A., Yeleuov G., Jarkenov T., Iztleuov Y., Yeleuov A. Impact of chromium and boron compounds on the reproductive function in rats // *Toxicology and Industrial Health.* – 2018. – Vol. 34(6). – P. 365-374. <https://doi.org/10.1177/0748233718759162>
9. Balmagambetova S., Bekmukhambetov Y., Tulyaeva A., Iztleuov Y., Smagulova G., Koyshybaev A., Urazayev O. Gastric cancer in Aktobe Region of Western Kazakhstan from 2009 to 2018: Incidence rates, trends, and five-year survival // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2020. – Vol. 21(6). – P. 1645-1652. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.6.1645>
10. Mezencev R., Gibbons C. Interactions between chromium species and DNA in vitro and their potential role in the toxicity of hexavalent chromium // *Metallomics.* – 2023. – Vol. 1. – P. 15-23. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfad045>
11. Proctor D.M., Bhat V., Suh M., Reichert H., Jiang X., Thompson C.M. Inhalation cancer risk assessment for environmental exposure to hexavalent chromium: Comparison of margin-of-exposure and linear extrapolation approaches // *Regul Toxicol Pharmacol.* – 2021. – Vol. 124. – P. 1049-1069. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104969>
12. Bonfiglioro R., Sisto R., Casciardi S., Palumbo V., Scioli M.P., Palumbo A., Trivigno D., Giacobbi E., Servadei F., Melino G., Mauriello A., Scimeca M. The impact of toxic metal bioaccumulation on colorectal cancer: Unravelling the unexplored connection // *Sci. Total Environ.* – 2024. – Vol. 1. – P. 906-911. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167667>
13. Wang L., Liu L.Z., Jiang B.H. Dysregulation of microRNAs in metal-induced angiogenesis and carcinogenesis // *Semin. Cancer Biol.* – 2021. – Vol. 76. – P. 279-286. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.08.009>
14. Iyer M., Anand U., Thiruvengataswamy S., Babu H.W.S., Narayanasamy A., Prajapati V.K., Tiwari C.K., Gopalakrishnan A.V., Bontempi E., Sonne C. A review of chromium (Cr) epigenetic toxicity and health hazards // *Sci. Total Environ.* – 2023. – Vol. 15. – P. 882-893. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163483>
15. Luo S., Zhang C., Gao Z., Jiang L., Li Q., Shi X., Kong Y., Cao J. ER stress-enhanced HMGA2 plays an important role in Cr (VI)-induced glycolysis and inhibited oxidative phosphorylation by targeting the transcription of ATF4 // *Chem. Biol. Interact.* – 2023. – Vol. 5. – P. 369-375. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110293>
16. Jomova K., Makova M., Alomar S. Y., Alwasel S. H., Nepovimova E., Kuca K., Rhodes C. J., Valko M. Essential metals in health and disease // *Chem. Biol. Interact.* – 2022. – Vol. 1. – P. 367-378. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110173>
17. Li Y., Lou J., Hong S., Hou D., Lv Y., Guo Z., Wang K., Xu Y., Zhai Y., Liu H. The role of heavy metals in the development of colorectal cancer // *BMC Cancer.* – 2023. – Vol. 23(1). – P. 610-616. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11120-w>
18. Ferreira L.M.R., Cunha-Oliveira T., Sobral M.C., Abreu P.L., Alpoim M.C., Urbano A.M. Impact of Carcinogenic Chromium on the Cellular Response to Proteotoxic Stress // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20(19). – P. 4890-4901. <https://doi.org/10.3390/ijms20194901>
19. Boszkiewicz K., Moreira H., Sawicka E., Szyjka A., Piwowar A. The Effect of Metalloestrogens on the Effectiveness of Aromatase Inhibitors in a Hormone-Dependent Breast Cancer Cell Model // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol. 15(2). – P. 449-457. <https://doi.org/10.3390/cancers15020457>
20. Chen X.L., Xu Y.M., Lau A.T.Y. Toxic metals in the regulation of epithelial-mesenchymal plasticity: demons or angels? // *Cancer Cell Int.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 230-237. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02638-3>
21. Sivakumar K.K., Stanley J.A., Behlen J.C., Wuri L., Dutta S., Wu J., Arosh J.A., Banu S.K. Inhibition of Sirtuin-1 hyperacetylates p53 and abrogates Sirtuin-1-p53 interaction in Cr(VI)-induced apoptosis in the ovary // *Reprod. Toxicol.* – 2022. – Vol. 109. – P. 121-134. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2022.03.007>
22. Massardier V., Catinon M., Trunfio-Sfarghiu A.M., Hubert J., Vincent M. Metal-Metal Hip Prosthesis and Kidney Cancer: Assumed Role of Chromium and Cobalt Overload // *Am. J. Case Rep.* – 2020. – Vol. 3(21). – P. 923-936. <https://doi.org/10.12659/AJCR.923416>
23. Wise J.P. Jr, Young J.L., Cai J., Cai L. Current understanding of hexavalent chromium [Cr(VI)] neurotoxicity and new perspectives // *Environ. Int.* – 2022. – Vol. 158. – P. 106-117. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106877>
24. Mezencev R., Auerbach S.S. Inferred inactivation of the Cfr gene in the duodena of mice exposed to hexavalent chromium (Cr(VI)) in drinking water supports its tumor-suppressor status and implies its potential role in Cr(VI)-induced carcinogenesis of the small intestines // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2021. – Vol. 15. – P. 433-443. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115773>
25. Donato F., Garzaro G., Pira E., Boffetta P. Mortality and cancer morbidity among cement production workers: a meta-analysis // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2016. – Vol. 89. – P. 1155-1168. <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1167-x>
26. Gogna S., Kaur J., Sharma K., Prasad R., Singh J., Bhadariya V., Kumar P., Jarial S. Spirulina- An Edible Cyanobacterium with Potential Therapeutic Health Benefits and Toxicological Consequences // *J Am Nutr Assoc.* – 2023. – Vol. 42(6). – P. 559-572. <https://doi.org/10.1080/27697061.2022.2103852>
27. Jindal S., Chockalingam S., Ghosh S.S., Packirisamy G. Connexin and gap junctions: perspectives from biology to nanotechnology based therapeutics // *Transl. Res.* – 2021. – Vol. 235. – P. 144-167. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.008>
28. Kovochich M., Finley B.L., Novick R., Monnot A.D., Donovan E., Unice K.M., Fung E.S., Fung D., Paustentach D.J. Understanding outcomes and toxicological aspects of second generation metal-on-metal hip implants: a state-of-the-art review // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2018. – Vol. 48(10). – P. 853-901. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1563048>
29. IRIS Toxicological Review of Hexavalent Chromium [Cr(VI)]. CASRN 18540-29-9. – August 2024. – 538 p. <https://iris.epa.gov/static/pdfs/0144tr.pdf>
30. Kozłowska L., Gromadzińska J., Wąsowicz W. Health risk in transport workers. Part II. Dietary compounds as modulators of occupational exposure to chemicals // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* – 2019. – Vol. 32(4). – P. 441-464. <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.01434>
31. Metropoulos A.E., Becker J.H., Principe D.R. Chromium (VI) promotes lung cancer initiation by activating EGF/ALDH1A1 signalling // *Clin Transl Discov.* – 2022. – Vol. 2(4). – P. 155-162. <https://doi.org/10.1002/ctd2.155>
32. Chen Q.Y., Des Marais T., Costa M. Metals and Mechanisms of Carcinogenesis // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2019. – Vol. 6(59). – P. 537-554. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021031>
33. Cybulski C., Gronwald J., Kubisa B., Wójcik N., Pieróg J., Gąjci D., Waloszczyk P., Scott R.J., Wąsowicz W., Jakubowska A., Lubiński J., Lener M.R. Lung Cancer Occurrence-Correlation with Serum Chromium Levels and Genotypes // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2021. – Vol. 199(4). – P. 1228-1236. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02240-6>
34. Wise J.T.F., Wang L., Xu J., Zhang Z., Shi X. Oxidative stress of Cr(III) and carcinogenesis. *The Nutritional Biochemistry of Chromium (III) (Second Edition).* – 2019. – P. 323-340. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64121-2.00010-6>
35. Sun H., Brocato J., Costa M. Oral Chromium Exposure and Toxicity // *Curr. Environ. Health Rep.* – 2015. – Vol. 2(3). – P. 295-303. <https://doi.org/10.1007/s40572-015-0054-z>
36. Samavarchi Tehrani S., Mahmoodzadeh Hosseini H., Yousefi T., Abolghasemi M., Quej D., Maniati M., Amani J. The crosstalk between trace elements with DNA damage response, repair, and oxidative stress in cancer // *J. Cell Biochem.* – 2019. – Vol. 120(2). – P. 1080-1105. <https://doi.org/10.1002/jcb.27617>
37. Wise J.T.F., Kondo K. Increased Lipogenesis Is Important for Hexavalent Chromium-Transformed Lung Cells and Xenograft Tumor Growth // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 2(23). – P. 54-60. <https://doi.org/10.3390/ijms242317060>
38. Ganapathy S., Liu J., Yu T., Xiong R., Zhang Q., Makriyannis A., Chen C. PKC is an indispensable factor in promoting environmental toxin chromium-mediated transformation and drug resistance // *Aging*

(Albany NY). – 2022. – Vol. 14(4). – P. 1678-1690. <https://doi.org/10.18632/aging.203917>

39. Clementino M., Shi X., Zhang Z. Oxidative Stress and Metabolic Reprogramming in Cr(VI) Carcinogenesis // *Curr Opin Toxicol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.11.015>

40. Wang L., Wise J.T.F., Zhang Z., Shi X. Progress and prospects of reactive oxygen species in metal carcinogenesis // *Curr. Pharmacol. Res.* – 2016. – Vol. 2(4). – P. 178–186. <https://doi.org/10.1007/s40495-016-0061-2>

41. De Loughery Z., Luczak M. W., Ortega-Atienza S., Zhitkovich A. DNA double-strand breaks by Cr(VI) are targeted to euchromatin and cause ATR-dependent phosphorylation of histone H2AX and its ubiquitination // *Toxicol. Sci.* – 2015. – Vol. 143(1). – P. 54–63. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu207>

42. Hu L., Yang F., Lu L., Dai W. Arsenic-induced sumoylation of Mus81 is involved in regulating genomic stability // *Cell Cycle.* – 2017. – Vol. 16(8). – P. 802–811. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1302628>

43. Yang Z., Qi Y., Lai N., Zhang J., Chen Z., Liu M., Zhang W., Luo R., Kang S. Notch1 signaling in melanoma cells promoted tumor-induced immunosuppression via upregulation of TGF-β1 // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2018. – Vol. 37(1). – P. 11–19. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0664-4>

44. Wise J.T.F., Wang L., Alstott M.C., Wang Y., Zhang Z., Shi X. Investigating the Role of Mitochondrial Respiratory Dysfunction during Hexavalent Chromium-Induced Lung Carcinogenesis // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 2018. – Vol. 37(4). – P. 317–329. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018028689>

45. Pavesi T., Costa Moreira J. Mechanisms and individuality in chromium toxicity in humans // *Appl. Toxicol.* – 2020. – Vol. 40(9). – P. 1183–1197. <https://doi.org/10.1002/jat.3965>

46. Wise S.S., El-Makarim Aboueissa A., Martino J., Pierce Wise J. Hexavalent Chromium-Induced Chromosome Instability Drives Permanent and Heritable Numerical and Structural Changes and a DNA Repair-Deficient Phenotype // *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78(15). – P. 4203–4214. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0531>

47. Sohrabi M., Gholami A., Azar M.H., Yaghoobi M., Shahi M.M., Shirmardi S., Nikkhab M., Kohi Z., Salehpour D., Khoonsari M.R., Hemmasi G., Zamani F., Sohrabi M., Ajdarkosh H. Trace Element and Heavy Metal Levels in Colorectal Cancer: Comparison Between Cancerous and Non-cancerous Tissues // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2018. – Vol. 183(1). – P. 1–8. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1099-7>

48. Stoccoro A., Nicoli V., Coppede F., Grossi E., Fedrizzi G., Menotta S., Lorenzoni F., Caretto M., Carmignani A., Pistoletti S., Burgio E., Fanos V., Migliore L. Prenatal Environmental Stressors and DNA Methylation Levels in Placenta and Peripheral Tissues of Mothers and Neonates Evaluated by Applying Artificial Neural Networks // *Genes (Basel).* – 2023. – Vol. 14(4). – P. 836–841. <https://doi.org/10.3390/genes14040836>

49. Clementino M., Xie J., Yang P., Li Y., Lin H.P., Fenske W.K., Tao H., Kondo K., Yang C., Wang Z. A Positive Feedback Loop Between c-Myc Upregulation, Glycolytic Shift, and Histone Acetylation Enhances Cancer Stem Cell-like Property and Tumorigenicity of Cr(VI)-transformed Cells // *Toxicol. Sci.* – 2020. – Vol. 177(1). – P. 71–83. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa086>

50. Ganapathy S., Li P., Lafontant J., Xiong R., Yu T., Zhang G., Chen C. Chromium IV exposure, via Src/Ras signaling, promotes cell transformation // *Mol. Carcinog.* – 2017. – Vol. 56(7). – P. 1808–1815. <https://doi.org/10.1002/mc.22639>

АНДАТПА

ХРОМ – ИНДУКЦИЯЛАНҒАН КАНЦЕРОГЕНЕЗ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Е.М. Изтлеуов¹, А.Б. Туляева¹, Г.М. Изтлеуова¹, Б.Т. Байзақов¹, Э.А. Кыдырбаева¹, А.Ж. Каххаров²

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы
²Ташкент мемлекеттік стоматологиялық институты, Ташкент, Өзбекстан

Өзектілігі: Халықаралық қатерлі ісіктерді зерттеу агенттігінің (IARC) мәліметтері бойынша алты валентті хром Cr(VI) I топтағы кәсіптік канцероген ретінде анықталды. Cr(VI) өкпенің, мұрынның және сиңустың қатерлі ісігімен байланысты екендігі туралы көптеген дәлелдер бар. 2357 қатысушыдан тұратын Балтимор когортына негізделген зерттеу жинақталған Cr(VI) экспозициясы мен өкпе ісігінен болатын өлім-жітім көрсеткіштері арасындағы жоғары оң корреляцияны көрсетті. Қазақстанның батыс өңірінде Ақтөбе облысында «Қазхром» ТҮК» АҚ (Донской ГОК, «Феррохром» АҚ) және «Ақтөбе хром қосындылары зауыты» АҚ кәсіпорындарының көп жылдық қызметінің нәтижесінде тұрақты антропогендік хром биохимиялық провинциясы қалыптасты, бұл өз әсерін тигізуде. осы аймақ тұрғындарының денсаулығы туралы. Батыс өңіріндегі ферроқорытпа зауытының жұмысшылары арасында жүргізілген сауалнама 15 жыл ішінде зауыт жұмысшылары арасында онкологиялық аурулардан болатын өлім-жітім халықтың қалған бөлігімен салыстырғанда айтарлықтай жоғары екенін көрсетті: 50-59 жас аралығындағы адамдар арасында, ерлер арасында – 3,3 есе, әйелдер үшін – 7,9 есе. Алты валентті хромның ағзаға әсері туралы материалдардың үлкен көлемі бар, оны ретке келтіру және соңғысының канцерогенездегі ролін ашу қажет.

Зерттеудің мақсаты – канцерогенездегі алты валентті хромның ролін көрсету.

Әдістері: MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane бағыланып сынақтардың орталық тізілімінен алынған деректер соңғы 10 жылдағы маңызды ақпаратты таңдау және талдау үшін: алты валентті хром, канцерогенез, ауыр металдар, онкогенез сияқты негізгі сөздерді пайдалана отырып талданды. Барлығы 173 дереккөз табылды, оның 50-і зерттелетін металдың валенттілігін ескере отырып талдауға енгізілді.

Нәтижелері: алты валентті хром адам ағзасында болған кезде жасушалық тотықсыздандырығыштармен әрекеттесіп, Cr(V), Cr(IV) және, сайып келгенде, Cr(III) түзеді. Соңғысы жасуша ядросында өте ұятты Cr(III) ДНҚ қосындыларының түзілуіне әкелуі мүмкін. Осы аралық өнімдердің барлығы ДНҚ зақымдануын немесе ДНҚ-ақуыздың айқаспалы байланыстарын тудыруы мүмкін. Хромның канцерогенділігін түсіндірудің бірнеше механизмдері ұсынылды. Шын мәнінде, Cr-индукцияланған канцерогенез тінге, жасуша түріне, Cr(VI) концентрациясына, әсер ету уақытына және белгілі бір жылу соққысының белоктарының изоформаларына, хромосомалық тұрақсыздыққа, ядролық ақуыз I (Nipr) индукциясы, ДНҚ аддукциясы және бос радикалдардың түзілуіне байланысты болуы мүмкін; Cr(V) және Cr(IV) аралық өнімдерінің реактивтілігі. Ген экспрессиясының эпигенетикалық өзгерістері канцерогенездің негізгі элементі болып саналады.

Қорытынды: Канцерогенез механизмдерін түсіну Cr(VI)-индукцияланған қатерлі ісіктің алдын алу және емдеу үшін маңызды. Хром биогехимиялық провинциясында онкогенездің алдын алу үшін стратегиялық өзіндік зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: алты валентті хром, канцерогенез, ауыр металдар, онкогенез.

ABSTRACT

CHROMIUM-INDUCED CARCINOGENESIS: A LITERATURE REVIEW

Y.M. Iztleuov¹, A.B. Tulyayeva¹, G.M. Iztleuova¹, B.T. Baizakov¹, E.A. Kadyrbayeva¹, A.Zh. Kahharov²

¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University NJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan;

²Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

Relevance: According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), hexavalent chromium Cr(VI) has been identified as a Group I occupational carcinogen. There is ample evidence that Cr(VI) is associated with lung, nasal, and sinus cancers. A study based on

the Baltimore cohort, which consisted of 2357 participants, demonstrated a high positive correlation between cumulative Cr(VI) exposure and lung cancer mortality rates. In the western region of Kazakhstan in the Aktobe region, a stable anthropogenic chromium biochemical province has been formed as a result of many years of activity of the enterprises of TNC Kazchrome JSC (Donskoy GOK, Ferrochrome JSC) and AZKhs JSC, which has an impact on the health of the population of this region. In a survey of workers at a ferroalloy plant in West Kazakhstan over 15 years, the mortality rate from cancer among plant workers was significantly higher than among the general public: the excess among people aged 50-59 years was 3.3 times for men and 7.9 times for women. There is a huge amount of material on the effects of hexavalent chromium on the body, which needs to be streamlined to reveal the role of chromium in carcinogenesis.

The article aimed to highlight the role of hexavalent chromium in carcinogenesis.

Methods: Data from MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, and Cochrane Central Register of Controlled Trials were analyzed to select and analyze relevant information over the past 10 years using keywords: hexavalent chromium, carcinogenesis, heavy metals, oncogenesis. A total of 173 sources were found, and 50 were included in the analysis, considering the valency of the studied metal.

Results: Hexavalent chromium, while inside the human body, can react with cellular reducing agents to form Cr(V), Cr(IV), and, ultimately, Cr(III). The latter can lead to the formation of highly toxic Cr(III) DNA adducts in the cell nucleus. All of these intermediates can cause DNA damage or DNA-protein cross-links. Several mechanisms have been proposed to explain chromium-induced carcinogenicity. Cr-induced carcinogenesis is likely dependent on tissue, cell type, Cr(VI) concentration, exposure time and isoforms of certain heat shock proteins, chromosomal instability, nuclear protein I (Nupr) induction, DNA adduction, and free radical formation; reactivity of Cr(V) and Cr(IV) intermediates. Epigenetic gene expression changes are considered a key element of carcinogenesis.

Conclusions: Understanding the mechanisms of carcinogenesis is important for preventing and treating Cr(VI)-induced cancer. Strategic developments are needed to prevent oncogenesis in the chromium biogeochemical province.

Keywords: hexavalent chromium, carcinogenesis, heavy metals, oncogenesis.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках научного проекта с грантовым финансированием Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан "AP19678225 Профилактика спонтанного онкогенеза у первого поколения крыс, родители которого подвергались воздействию гамма-облучения и хрома (эксперимент)" (рег. номер 0123PK00613).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Изтлеуов Е.М., Каххаров А.Ж.; научный дизайн – Изтлеуов Е.М.; исполнение заявленного научного исследования – Изтлеуов Е.М., Туляева А.Б.; интерпретация заявленного научного исследования – Изтлеуов Е.М., Байзаков Б.Т.; создание научной статьи – Изтлеуов Е.М., Кыдырбаева Э.А.

Сведения об авторах:

Изтлеуов Е.М. (корреспондирующий автор) – асс.проф., к.м.н., руководитель кафедры радиологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77756988866, e-mail: emar80@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5303-8593;

Туляева А.Б. – PhD, ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77016599861, ORCID ID: 0000-0001-9819-1105;

Изтлеуова Г.М. – к.м.н., заведующий курсом дерматовенерологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77078818666; ORCID ID: 0000-0002-5695-0895;

Байзаков Б.Т. – к.м.н., заведующий отделением радиотерапии Медицинского центра НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77072177737; ORCID ID: 0009-0000-3246-2726;

Кыдырбаева Э.А. – докторант НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77756988899, e-mail: elay_vip_k@mail.ru, ORCID ID: 0009-0009-4160-1893;

Каххаров А.Ж. – д.м.н., доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан, тел. +998977032339, e-mail: alisher1510@mail.ru, ORCID: 0009-0003-1304-3261.

Адрес для корреспонденции: Изтлеуов Е.М., НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», улица Маресьева 68, Актобе 030000, Республика Казахстан.