

Кудрявцева Д.А.

ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ХРОМА (VI)

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Ринейская О.Н.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Вопрос о распространении тяжелых металлов (плотность более 5 г/см³) в окружающей среде является серьезной проблемой для глобального сообщества. Представитель группы тяжелых металлов Cr(VI) входит в список канцерогенов первой группы. В его отношении существуют достоверные сведения о канцерогенности для человека по классификации Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC). Тем не менее, хром все еще активно используется в промышленности: в пигментной, стекольной, он является компонентом нержавеющей стали, применяется для защиты древесины.

Проникая в организм преимущественно ингаляционным путем, Cr(VI) может вызывать раздражение и повреждение эпителия, в том числе ожоги дыхательных путей, а в некоторых случаях способствовать развитию респираторных заболеваний и рака легких. Чаще Cr(VI) попадает в организм в виде хромат иона CrO₄²⁻, так как из-за его схожести с SO₄²⁻ с легкостью проходит через сульфатные каналы на поверхности мембраны. В отличие от многих других канцерогенов, для метаболизма Cr(VI) в организме млекопитающих не требуются какие-либо ферменты. Проникнув в клетку, Cr(VI) тотчас реагирует с аскорбиновой кислотой или тиолами, например, с глутатионом или цистеином, расходуя их восстановительный потенциал. В результате образуются такие формы как Cr(VI), Cr(IV) Cr(III). Cr(V) способен вновь окислиться до Cr(VI), одновременно образуя активные формы кислорода, реагирующие с молекулами ДНК, вызывая их сшивание. Сшивание происходит в результате реакции с двумя нуклеотидами, которые впоследствии образуют между собой ковалентную связь, тем самым препятствуя клеточному метаболизму (репликация, транскрипция), вызывая гибель клеток. С другой стороны, Cr(IV) может выступать в качестве реагента в реакции Фентона, образуя гидроксильный радикал, приводящий к одностороннему разрыву ДНК.

Более того, Cr(VI) способен также изменять эпигенетический профиль клетки во время метилирования ДНК и посттрансляционной модификации гистонов и микроРНК. Например, посредством гиперметилирования промотора, Cr(VI) может дезактивировать действие генов-супрессоров опухолей p16 INK4a и MLH1. У пациентов онкологического профиля, подвергшихся воздействию Cr(VI) в процессе профессиональной деятельности, обнаруживается метилирование промотора MLH1 на 63% чаще, чем у тех, кто не подвергался воздействию хрома.

Оксидативный стресс, гиперметилирование промотора, сшивание и разрывы нитей ДНК – все эти процессы вызваны попаданием шестивалентного хрома в организм человека. Хром токсичен для нейронов и нефронов, так как способен вызывать апоптоз клеток в результате образования активных форм кислорода. По этой же причине в клетках легких хром подавляет действие сигналов для восстановления ДНК, повышает активность эукариотического фактора инициации 2 (eIF2), что приводит к росту клеток и потере контроля над факторами, помогающими предотвратить рак (MLH1), что указывает на канцерогенность шестивалентного хрома для человека.