

УДК 616-008.9:618.-19-006.6

ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА ТА ФЕРИТИНУ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Шепіль О.В.

¹Луганський обласний клінічний онкологічний диспансер,

²ДЗ «Луганський державний медичний університет»

shepilalex@gmail.com

В роботах останніх років описується значення білка — регуляторів заліза — феритину (ФЕР) при РМЗ. Згідно з результатами багатьох досліджень, ФЕР є цитоплазматичним протеїном, який відіграє ключову роль у внутрішньоклітинному гомеостазі заліза, проте він може локалізуватись в ядрах клітин, у тому числі в ядрах пухлинних клітин.

Порушення сироваткового та тканинного ФЕР може відігравати важливу роль у прогнозуванні розвитку метастатичного процесу, корелює з агресивністю перебігу РМЗ.

Ключові слова: рак молочної залози, залізо, феритин, прогноз, виживаність.

Значення заліза для прогнозування перебігу раку молочної залози

Залізо, якому притаманна багатогранна біологічна функція, є одним з найважливіших елементів, задіяних у метаболізмі клітин. Воно приймає участь у таких важливих процесах як транспорт і метаболізм кисню, транспорт електронів, формування активних центрів окисно-відновних ферментів. Завдяки високій окислювальній та відновлювальній здатності, іони заліза використовуються організмом для росту та енергетичного обміну клітин. В експериментах *in vitro* показано, що зі зменшенням у культуральному середовищі вмісту заліза проліферативна активність клітин знижується, тоді як надлишок заліза призводить до підвищення проліферативної активності [13-15]. Роль ендогенного заліза в процесах проліферації пояснюється його безпосередньою участю в експресії регуляторних білків клітинного циклу, метаболізмі фолатів, активності хроматину, а також його опосередкованим впливом на чутливість клітин до ростових факторів [16, 17].

Біологічну функцію залізо виконує завдяки своїй здатності бути донором й акцептором електронів, перетворюючись

із тривалентної форми (Fe^{3+}) у двовалентну (Fe^{2+}) і назад, що робить його важливою складовою цитохромів, процесів тканинного дихання, метаболізму кисню.

Рівновага заліза в нормальних клітинах точно збалансована та жорстко регулюється скоординованим функціонуванням декількох систем, які відповідають за поглинання, зберігання та видалення заліза з клітин. В організмі здорової людини міститься 3–5 г заліза, а на добу доросла людина поглинає приблизно 1-2 мг Fe, яке міститься в їжі (більша частина міститься в клітинах крові та кісткового мозку — до 1 г, 600 мг входить до складу макрофагів, на долю решти клітин залишається 400 мг заліза). У відсотковому співвідношенні приблизно 65-75 % знаходиться в складі гемоглобіну еритроцитів у формі гема. Печінка зберігає приблизно 10-20 % заліза в у складі ФЕР. 3-4 % заліза зв'язане в гемі міоглобіну поперечно — смугастих м'язів. Решта поширюється по інших тканинах. За фізіологічних умов кількість поглинутого заліза еквівалентне втраченому. [18-20].

Враховуючи той факт, що немає фізіологічно регульованого шляху для елімінації заліза, його регулювання досягається за рахунок поглинання, викорис-

тання, зберігання та транспорту [11].

Як правило, залізо надходить з продуктами харчування, та складається з неорганічного негемового заліза ($\pm 10\%$), яке міститься в основному в овочах, і гемового заліза ($\pm 90\%$), яке міститься в м'ясі. Залізо досягає кровообігу через апікальні і базолатеральні мембрани ентероцитів [15]. Неорганічне залізо гема імпортується через DMT1 (транспортер двовалентного металу 1), після відновлення його Fe^{3+} форми, швидше за все редуктазою DcytB (цитохром В дванадцятипалої кишки), експресія якого індукується дефіцитом заліза і локалізується в апікальній мембрані кишкових ентероцитів [6, 9]. Проте, DcytB проявляє не тільки фероредуктазу активність на апікальній мембрані ентероцитів, тому уражені DCYTB (Cybrd1-/-) миші не розвивають мальабсорбцію заліза [18]. DMT1 належить до Nramp сімейства трансмембранно-сегментних білків [24] і був визнаний необхідним через дефекти в абсорбції і засвоєнні заліза клітинами еритроїдних попередників у мишей з мікроцитарною анемією (mk) і Belgrad (b) щурів, у яких спостерігається унікальна спонтанна мутація в DMT1 (G185R) [11, 13]. DMT1 регулюється на рівні транскрипції і його внутрішньоклітинна локалізація наявністю заліза [18, 21, 24]. Гемове залізо ймовірно поглинається HCP1 (білковий транспортер гему 1) [6, 9]. Хоча цей мембранний білок зв'язується з найбільшим абсорбером гемового заліза, механізм залишається невідомим. [21]. Гемове залізо може переноситись іншим шляхом і обходити ентероцити через Vscrp/Abcg2 та/або рецептор вірусу лейкемії кішок C (FLVCR) [11, 13]. Залізо в ентероцитах зберігається в комплексі з ФЕР, або транспортується через базолатеральну мембрану, щоб експортуватись до кровотоку основним експортером заліза, визначеним на сьогоднішній день — феропортином 1 (FPN1). Залізо, яке зберігається в комплексі з ФЕР ентероцитів ніколи не використовується у зв'язку злученням ентероцитів в просвіті кишечника [7]. Експорт заліза на базолатеральній

мембрані також залежить від активності гефестин фероксидази, для включення Fe^{3+} в ТРФЕР та церулоплазмін (Ср) [18, 24]. Пептидрегулюючий гормон гепсидин, як було показано, відіграє вирішальну роль не тільки в абсорбції заліза, але в кінцевому рахунку, в гомеостазі заліза через його здатність ремодулювати експресію FPN1 [11, 21]. Біоактивний гепсидин — 25-амінокислотний пептид, активується з пре-пропептиду (84 амінокислот). Гепсидин в основному синтезується гепатоцитами і циркулює в крові в комплексі з б2-макроглобуліном [18], а його експресія регулюється запасами заліза, гіпоксією, запаленням та швидкістю еритропоезу [13, 15].

Значення порушень гомеостазу заліза у виникненні та прогресії онкологічних захворювань, в тому числі і РМЗ, підтверджується даними чисельних епідеміологічних та експериментальних досліджень [5, 29]. Механізми цих порушень на сьогодні остаточно не з'ясовано. Існують дані, що свідчать про синергізм порушень метаболізму заліза та естрогену при виникненні РМЗ. Загалом, характерною особливістю пухлинних клітин є підвищена експресія білків-імпортерів та зниження рівня білків-експортерів заліза. В процесі канцерогенезу надлишок заліза сприяє утворенню активних форм кисню, які викликають пошкодження ДНК. При цьому, естроген може виступати додатковим субстратом цих реакцій за рахунок приєднання гідроксильної групи та утворення катехолестрогену. [26, 30]. Компенсаторним захисним механізмом, що сприяє нейтралізації радикалів кисню та захисту ДНК від пошкоджень, викликаних надлишком заліза, є підвищення рівня ФЕР в пухлинних клітинах. У той час як рівень естрогену зменшується в результаті припинення функції яєчників, рівні заліза мають тенденцію до збільшення у зв'язку з зупиненням менструацій. Хоча сироваткові рівні естрогену знижуються після менопаузи, концентрації 17в-естрадіолу в тканині молочної залози істотно не відрізняються у жінок перед- та пост- менопаузального періоду, у зв'язку з надекспресією циклооксигенази типу II

(ЦОГ-2) і, як наслідок збільшення продукції простагландину E2, що стимулює біосинтез естрогену [11, 13]. Цей зв'язок між естрогеном і залізом — один з основних модуляторів агресивності раку молочної залози та рекурентних відмінностей жінок у перед- і постменопаузального періоду [26, 30]. Існують дані, що свідчать про те, що дефіцит заліза, пов'язаний з менструацією у жінок до менопаузи стабілізує гіпоксія-індукований фактор-1а (HIF-1a) в молочній залозі і, таким чином, збільшує експресію ендотеліального фактора росту судин (VEGF). З іншого боку, із зупинкою менструального періоду зростання рівнів заліза в тканині молочної залози призводять до підвищення захворюваності за рахунок оксидативного стресу [3, 5, 29]. Нещодавно іншими дослідниками, було встановлено, що естрогени можуть впливати не тільки на рівень заліза в тканині молочної залози, а й на системний гомеостаз заліза через гепсидин [31]. Крім того було показано, що E2 і залізо призводять в дію додатковий і синергетичний ефекти на ER+ клітинні лінії з підвищеним Ki67 і PCNA [5, 29]. E2 також дезрегулює TfR1, і експресію Tf, вірогідно, через естроген-чутливий елемент в промоторній області гена Tf [17]. Естроген і залізо активують редокс-залежні шляхи за рахунок зростання рівнів АФК, які індукують і підтримують злорякисний фенотип раку [31]. Таким чином, синергічна дія естрогену та заліза може призводити до збільшення виробництва АФК і сайт-специфічного пошкодження ДНК. Докази сайт-специфічного пошкодження ДНК було отримано в експериментах, коли цинк міняли на залізо в цинковому пальці ДНК-зв'язуючого домену рецептора естрогену *in vitro* та *in vivo*. Пропонований «залізний палець» у присутності перекису водню і аскорбата генерує високореакційні вільні радикали і розщеплює патерни естроген-чутливий елемент [5, 31].

Не дивлячись на те, що залізо приймає участь у багатьох ключових сигнальних шляхах, зв'язок його участі з білками, що призводять до канцерогенезу молочної залози, а саме EGFR/ErbB/HER та

BRCA1 на сьогодні остаточно не доведено. Проте, останніми роками з'являється все більше доказів, які свідчать про залучення заліза до онкогенезу. Зокрема, показано, що надлишок заліза порушує регуляцію с-Мус та Н-феритину, а також веде до зниження експресії рецептора трансферину 1 [31]. Залізо також бере участь у контролі клітинного циклу за допомогою PI3K/Akt сигналіngu. Насичений залізом лактоферин може стимулювати початок S фази клітинного циклу, що вимагає Akt активацію і подальше фосфорилування інгібіторів Cdk, p21^{CIP/WAF1} і p27^{Kip1} в G1-контрольних точках. Обробка клітин інгібітором PI3K блокує функціонування насиченого залізом лактоферину та призводить до порушення клітинного циклу. Оскільки фосфорилування білка ретинобластоми відбувається у присутності насиченого залізом лактоферину, автори дійшли висновку, що він може діяти в якості потенційного антагоніста інгібіторів Cdk і допомогати E2F під час S фази через PI3K/Akt сигналінг [3, 31]. Таким чином, на сьогодні існують безперечні докази участі заліза у розвитку РМЗ.

Значення феритину для прогнозування перебігу раку молочної залози

ФЕР — водорозчинний білок з молекулярною масою 450 кДа, здатний приєднати до 4500 атомів заліза на молекулу, що пов'язано з його біологічною функцією [32, 33]. Ця функція полягає в депонуванні заліза, токсичного для організму, в розчинній, безпечній та фізіологічно доступній формі. Вперше ФЕР був виділений Granik з селезінки коня, пізніше було встановлено його присутність не тільки у вищих тварин, але й у рослинах і мікроорганізмах [32, 33].

Молекула ФЕР складається з двох компонентів: апоферитину і кристалічної «серцевини» у вигляді колоїдного гідроксиду заліза. Повністю насичена залізом молекула ФЕР містить заліза до 27 % своєї молекулярної маси Білкова оболонка ФЕР — апоферитин — складається з 24 субодиниць двох типів: Н (heavy) і L (light) [5,

32]. Амінокислотні послідовності H- і L- субодиниць ідентичні на 54 %. Аспартат, глутамат та їх аміди складають близько 25 % амінокислотних залишків, лізин та аргінін — 11-13 %. Високий вміст лейцину, але мала кількість ізолейцину. Поліпептидний ланцюг H-типу ФЕР людини складається з 183 амінокислотних залишків, його молекулярна маса 21 кДа. Молекулярна маса L-субодиниці, що складається з 175 амінокислот, близько 19 кДа [2, 32-34].

Існує, принаймні, 20-25 типів ФЕР з різними співвідношеннями H- та L-ланцюгів [11, 32]. Кислий ізоферитин містить в більш високій пропорції H- ланцюги і переважно знаходиться в тканинах серця, нирок, плаценті, лімфоцитах, моноцитах, попередниках еритроцитів, а також в пухлинній тканині; лужний ізоферитин містить в більшій кількості L — ланцюги, є більш стабільним і знаходиться в печінці, селезінці та сироватці крові. ФЕР знаходиться в плазмі у невеликих кількостях, і його концентрація корелює з запасами заліза. ФЕР в плазмі є глікозильованим (імовірно за рахунок секреції клітинами фагоцитарної системи) і відносно бідний на залізо. При дефіциті заліза рівень ФЕР знижується до появи анемії / інших змін крові [34].

У людини існує близько 16 копій H-гена і близько 5 копій L- гена, локалізованих на різних хромосомах. Однак більшість з них є безінтронними псевдогенами. Функціонально активні H- та L-гени людини розташовуються в 12-13 сегменті довгого плеча 11 хромосоми та 13 сегменті довгого плеча 19 хромосоми відповідно. Ген L- ланцюга складається з 878 пар азотистих основ, H- ланцюга — з 801 пари. Відома структура H- та L-генів людини. Всі вони містять три інтрони різної довжини [3, 32-34].

ФЕР синтезується клітинами різних тканин: печінки, селезінки, кісткового мозку, серцевого м'яза, легенів, нирок, щитовидної залози, плаценти, тонкого кишечника, підшлункової залози, а також лейкоцитами [3, 11].

Механізми регуляції біосинтезу ФЕР

інтенсивно досліджуються. Головним чинником, що впливає на метаболізм ФЕР, є кількість заліза в організмі. У тварин і людини основним є трансляційний механізм контролю. Механізм контролю трансляції був запропонований після спостереження, що у відповідь на присутність заліза відбувається збільшення кількості асоційованої з полісомами мРНК, при цьому сумарна кількість мРНК не збільшується, а зменшувалася фракція неактивної мРНК [6, 15].

Оксиданти можуть індукувати транскрипцію ФЕР спрямовану безпосередньо на консервативну область генів феритину. Оксиданти, в тому числі оксиду азоту (NO), можуть звільняти залізо з ФЕР або безпосередньо, або через гемоксигенази. Відмічено, що високі рівні NO можуть бути цитостатичними або цитотоксичними для пухлинних клітин, тоді як низькі рівні можуть мати протилежний ефект і сприяють зростанню пухлини. NO має генотоксичні і гемопоетичні властивості, а також модулює репарацію пухлинної ДНК. Це може опосередковувати індукцію синтезу ФЕР шляхом селективного IRP 2 інгібування [35].

Крім заліза, синтез ФЕР регулюється на різних рівнях багатьма іншими речовинами під час розвитку організму, клітинного диференціювання, при запальних процесах. Це можуть бути різні гормони (тиреоїд-стимулюючий гормон, естрогени), цитокіни (Інтерлейкін -1 (IL-1), IL-6), фактор некрозу пухлини (TNF- β), інсулін, циклічний аденозин монофосфат (цАМФ), гем, оксид азоту (II), перекис водню [36].

Велика частина синтезованого ФЕР залишається всередині клітини, де він зв'язує і вивільняє залізо для підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу цього елемента. Крім того ФЕР присутній в цитозолі клітини, знайдений в невеликих кількостях в плазмі. Вважають, що ФЕР може здійснювати циркуляцію через його секрецію клітинами або через вихід ФЕР з пошкоджених клітин. Частина циркулюючого ФЕР виділяється із тканин, що руйнуються, наприклад при цирозі печінки, інфаркті міокарда. Однак наявність в мо-

лекулі специфічно глікозильованих субодиниць і тонка регуляція кількості ФЕР в крові відповідно до рівня заліза в нормі і при різних патологічних процесах показує, що головним джерелом плазматичного ФЕР є його активна секреція. Зокрема, секреція виконується фагоцитами, які здійснюють деградацію гемоглобіну. При цьому ФЕР виконує функцію транспорту заліза від клітин ретикулоендотеліальної системи до гепатоцитів, які синтезують гемоглобін *de novo*. [3, 11, 32-34].

Обидва механізми, ймовірно, сприяють підвищенню концентрації ФЕР в плазмі крові. Місця синтезу ФЕР, що підлягає секреції, і тканинного ФЕР також різні. Показано, що секреторний білок синтезується на полірибосомах, пов'язаних з мембранами ендоплазматичного ретикулума, де здійснюється подальший процесинг молекули, включаючи глікозилювання. Синтез ФЕР, секреція якого не передбачена, протікає на вільних цитоплазматичних рибосомах [3, 10].

ФЕР виконує в організмі подвійну функцію. Він запасує в клітинах розчинне залізо, яке при необхідності може бути легко задіяне для синтезу різних речовин. Водночас ФЕР захищає організм від токсичної дії іонів металів. Крім заліза ФЕР здатний зв'язувати і інші іони, деякі з яких токсичні (алюміній, берилій) [8, 32-34]. Проникнення атомів заліза в порожнину білкової глобули та формування залізовмісного кластеру вимагає попереднього окислення двовалентного заліза до тривалентного [4].

ФЕР вважається білком гострої фази і підвищується як внутрішньоклітинно так і позаклітинно внаслідок секреції багатьма типами клітин. Важливу роль ФЕР відіграє у обмеженні доступності заліза у результаті його зв'язування. Крім того, він може модулювати багато імунних функцій, відіграє важливу роль в апоптозі, бере участь в онкогенезі.

Вільне залізо може викликати окислювальний стрес і ушкодження ДНК. Експерименти на модельних тваринах пока-

зали, що надлишкове вільне залізо є канцерогенним. Окисний стрес індукуює активні форми кисню, утворення яких опосередковується вільним залізом. Трьохвалентне залізо (Fe^{3+}) вивільнене від феритину і гемосидерину відновлюється до двовалентного заліза (Fe^{2+}), яке, у присутності перекису водню, може каталізувати утворення гідроксильних радикалів (ОН \cdot). Гідроксильний радикал є потужним окисником, який може сприяти перекисному окисленню ліпідів, бітків, мутагенезу, розривам ДНК, активації онкогенів і пригнічванню інгібування генів пухлини.

Нещодавно було також виявлено, що Н-ФЕР бере участь у регуляції синтезу гемоглобіну. Так Broyles і його колеги продемонстрували, зв'язування білка із властивостями Н-ФЕР з консервативними CAGTGC послідовностями у промоутері бета-глобіну. На сьогоднішній день проводяться дослідження локалізації феритину у ядрах клітин [11].

Найбільш загальною рисою раку є аномальна проліферація клітин. Залізо є необхідним елементом для клітинної проліферації і загально визнано, що клітини, які швидко діляться потребують більше заліза для їх росту і метаболізму, ніж нормальні клітини, а підвищення проліферації супроводжується збільшенням лабільного пулу заліза. Злоякісні клітини, через їх більш високої потреби в залізі, дуже чутливі до його виснаження. Крім того, лабільний пул заліза у клітині може модулювати швидкість клітинної проліферації впливаючи на онкоген Н-Ras [10].

Відомо, що пухлинні клітини МЗ людини характеризуються значними змінами рівня білків, які відповідають за підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу заліза, у тому числі трансферину, IRP1, IRP2, Н- та L — субодиниць ФЕР. Зважаючи на їх високі потреби в залізі, злоякісні клітини мають механізми, здатні збільшити його кількість. Один із таких засобів полягає у інгібуванні синтезу ФЕР. Фактор транскрипції, який кодується протоонкогеном c-Myc, що відповідає за проліферацію нормальних клітин, може, під час неконтроль-

ованої експресії при клітинній трансформації та надмірної клітинної проліферації, активувати або пригнічувати гени — мішені для того, щоб забезпечити клітинну проліферацію. Показано, що експресія гена H – субодиниці ФЕР інгібується с – Мус, що є істотним для контролю клітинної проліферації і трансформації через С- Мус [3, 10, 26].

Високі рівні сироваткового ФЕР, незалежно від загальної кількості заліза в організмі, реєструються у хворих на рак різної нозологічної форм. На думку деяких дослідників, рівень сироваткового ФЕР можна використовувати як прогностичний позапухлинний маркер для моніторингу перебігу деяких видів раку [11, 18, 25].

Існують також дані щодо підвищеного рівня сироваткового ФЕР у хворих на лімфопроліферативні захворювання. Так, при ходжкінських лімфомах, підвищення концентрації сироваткового ФЕР прямо корелює зі стадією захворювання. При неходжкінських лімфомах знайдено кореляційні залежності між концентрацією сироваткового ФЕР і гістологічним типом пухлин. Найвищі концентрації ФЕР в сироватці відмічались у пацієнтів з гістіоцитарною лімфомою, а найнижчі у пацієнтів з лімфоцитарними лімфомами. Проміжні показники рівня сироваткового ФЕР виявлені у пацієнтів з пухлинами змішаної гістологічної форми [8, 10, 12].

У хворих на плоскоклітинний рак голови і шиї встановлено пряму залежність концентрації сироваткового ФЕР від агресивності перебігу хвороби. Показано, що найвищий рівень ФЕР спостерігається у хворих на вищезгадані пухлини з залишається високим у пацієнтів з агресивним перебігом захворювання, на відміну від пацієнтів з позитивною динамікою перебігу захворювання [37, 38].

Як було зазначено вище, існують дані про те, що рівень заліза підвищується з віком, особливо у жінок постменопаузального періоду, що може внести свій внесок у асоційований з віком ризик розвитку РМЗ [5, 17, 26-28]. Однак остаточно не з'ясовано, чи відбувається підвищення

рівня заліза в тканинах МЗ з віком. Рівні тканинного ФЕР, в шість разів вищі в тканинах РМЗ в порівнянні з нормальною тканиною або доброякісними новоутвореннями МЗ [38]. Встановлено, що суттєве збільшення показників сироваткового ФЕР спостерігається ще до появи клінічних ознак РМЗ, в зв'язку з чим визначення H-ізоформи феритину може бути використано для визначення ризику серед пацієнтів при проведенні скринінгових досліджень [39]. Припускають, що залізо взаємодіє з відомими агентами в клітинах РМЗ, зокрема естрадіолом, етанолом та іонізуючим випромінюванням [6].

У хворих на РМЗ, підвищення концентрації ФЕР в сироватці корелює з наявністю метастазів. При цьому, підвищення рівня ФЕР в сироватці крові у хворих на РМЗ корелює з підвищенням експресії ФЕР в тканині пухлини [8].

Підвищення рівня ФЕР в сироватці може бути пов'язане з підвищеною потребою у залізі злоякісних клітин для росту і для модуляції рецептора трансферину. На додаток до збільшення синтезу злоякісних клітин, інші причини підвищеного рівня сироваткового ФЕР включають наявність запалення, некроз печінки за метастазів і зниження печінкового кліренсу феритину. Всі ці фактори можуть бути причиною підвищення рівнів ФЕР на пізніх стадіях у порівнянні з ранніми стадіями РМЗ.

Концентрація ФЕР в сироватці крові особливо підвищена (більш ніж у 10 разів перевищує норму) при вкрай несприятливій за прогнозом набряково-інфільтративній формі РМЗ. У хворих злоякісними пухлинами з'являються ізоформ ФЕР, що не зустрічаються в організмі здорових людей. Вони являють собою кислі ізоформи, які містяться також в ембріональних тканинах. Таким чином, визначення рівня ФЕР в сироватці крові при РМЗ можна використовувати для діагностики метастазів, особливо в печінці. Точніше розмежовувати хворих на РМЗ з метастазами і без метастазів при одночасному визначенні вмісту в крові феритину і РЕА. Отже, дані літератури свідчать про необхідність по-

дальшого вивчення особливостей сироваткового та тканинного ФЕР у хворих на РМЗ з метою підвищення ефективності лікування та прогнозування перебігу захворювання.

Література

1. Федоренко П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. Рак в Україні, 2011-2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру України / Гол. ред. І.Б. Щепотін. — К. — 2013. — № 14. — 120с.
2. Andreopoulou E., Gortobagyi G. Prognostic factors in metastatic breast cancer: successes and challenges toward individualized therapy / E. Andreopoulou, G. Gortobagyi // J Clin Oncol. — 2013. — Vol. 1. — P. 3660-3662.
3. Siegel R. Cancer statistics / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // CA Cancer J Clin. — 2012. — Vol. 62. — P. 10-29.
4. Луговской С.П. Особенности метаболизма железа и его роль в процессах канцерогенеза / С.П. Луговской, И.П. Лубянова, П.П. Клименко // Огляди лекції. — Т. 2 (35). — 2013. — С. 55-63.
5. Knovich M.A. Ferritin for the clinician / M.A. Knovich, J.A. Storey, G. Lan et al. // Blood Rev. — 2009. — Vol. 23 (3). — P. 95-104.
6. Arosio P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more / P. Arosio, R. Ingrassia, P. Cavadini // Biochim Biophys Acta. — 2009. — Vol. 1790 (7). — P. 589-599.
7. Holmes-Hampton G.P. Changing iron content of the mouse brain during development / G.P. Holmes-Hampton, M. Chakrabarti, A.L. Cockrell et al. // Metallomics. — 2012. — Vol. 4 (8). — P. 761-770.
8. Callens C. Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia / C. Callens, S. Coulon, J. Naudin et al. // J. Exp Med. — 2010. — Vol. 207(4). — P. 731-750.
9. Torti S.V. Ironing Out Cancer / S.V. Torti, F.M. Torti // Cancer Res. — 2011. — Vol. 71 (5). — P. 1511-1514.
10. Eckard J. Effects of cellular iron deficiency on the formation of vascular endothelial growth factor and angiogenesis / J. Eckard, J. Dai, J. Wu et al. // Cancer Cell Internat. — 2010. — Vol. 10. — P. 28.
11. Летягин В.П. Рецептор трансферина (CD71) на клетках рака молочной железы / В.П. Летягин, Н.Н. Тупицын, Е.В. Артамонова // Мол. мед. — 2007. — Т. 1. — P. 16-21.
12. Ермилова В.Д. Новые иммунологические маркеры (CD71, LU-BCRU-G7, взаимосвязанные с прогнозом рака молочной железы) / В.Д. Ермилова, Н.Н. Тупицын, Е.В. Артамонова и др. // Современная онкология. — 2001. — Т. 4. — С. 161-163.
13. Saletta F., Rahmanto Y.S., Siafakas A.R., Richardson D.R. Cellular iron depletion and the mechanisms involved in the iron-dependent regulation of the growth arrest and DNA damage family of genes / F. Saletta, Y.S. Rahmanto, A.R. Siafakas, D.R. Richardson // J. Biol. Chem. — 2011. — Vol. 286, N. 41. — P. 35396-35406.
14. Caizolari A. Transferrin receptor-2 is frequently expressed in human cancer cell lines / A. Caizolari, I. Oliviero, S. Deaglio et al. // Blood Cell Mol. Dis. — 2007. — Vol. 39. — P. 82-91.
15. Dowing P, Maurya P., Meleady S., et al. Purification and identification of a 7,6-kDa protein in media conditioned by superinvasive cancer cell / P. Dowing, P. Maurya, S. Meleady et al. // Anticancer Res. — 2007. — Vol. 27. — P. 1309-1317.
16. Чехун В.Ф. Роль эндогенного железа в формировании чувствительности опухоли к противоопухолевой терапии / В.Ф. Чехун, С.И. Шпилевая // Вопр. онкологии. — 2010. — Т. 56, № 3. — С.251-260.
17. Lipinski P. Intracellular iron status as a Hallmark of mammalian cell susceptibility to oxidative stress: a study of L5178Y mouse lymphoma cell lines differentially sensitive to H₂O₂ / P. Lipinski, J.C. Drapier, L. Oliveira et al. // Blood. — 2000. — Vol. 95. — P. 2960-2969.
18. Видиборець С.В. Механізми формування залізодефіцитних станів і сучасні підходи до призначення оральних засобів заліза / С.В. Видиборець // Репро-дуктивна ендокринологія. — 2013. — Т. 3 (11). — С.62-69.
19. Тарасова Н.Е. Феррокинетика и механизмы ее регуляции в организме человека / Н.Е. Тарасова, Е.Д. Теплякова // Журнал фундаментальной медицины и биологии. — 2012. — Т. 1. — С. 11-15.
20. De Domenico I. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders / I. De Domenico, D. McVey Ward, J. Kaplan // Nat Rev Mol Cell Biol. — 2008. — Vol. 9. — P. 72-81.
21. Цветаева Н.В. Основы регуляции обмена

- железа / Н.В. Цветаева, А.А. Левина, Ю.И. Мамутова // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3 (3) – С. 278-283.
22. Маянский Н.А. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер / Н.А. Маянский, Е.Л. Семикина // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1. – С. 18-23.
 23. Левина А.А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А.А. Левина, Т.В. Казюкова, Н.В. Цветаева и др. // Педиатрия. – 2008. – Т. 87 (1). – С.67-74.
 24. Guo P. Hepcidin, an antimicrobial peptide is downregulated in ceruloplasmin-deficient mice / P. Guo, R. Cui, Y. Chang, W. Wu, Z. Qian, K.Yoshida, T. Qiao, S. Takeda, L. Duan // Peptides. – 2009. – Vol. 1 (30). – P. 262-266.
 25. Evstatiev R. Iron sensing and signaling / R. Evstatiev, C.Gasche // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 933-952.
 26. Moore A.B. Dietary and stored iron as predictors of breast cancer risk: a nested case-control study in Shanghai / A.B. Moore, J. Shannon, C. Chen et al. // Int. J. Cancer. – 2009. – Vol. 125. – P. 1110-1117.
 27. Toyokuni S. Role of iron in carcinogenesis: Cancer as a ferrotoxic disease / S. Toyokuni // Cancer Sci. – 2009. – Vol. 100. – P. 9-16.
 28. Orino K Molecular, physiological and clinical aspects of the iron storage protein ferritin / K. Orino, K. Watanabe // Vet J. – 2008. – Vol. 178 (2). – P. 191-201.
 29. Agarwal P.K. Immunohistochemical localization of transferrin in human breast cancer tissue / P.K. Agarwal, A. Mehrotra, T. Chandra, K. Singh // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2000. – Vol. 43 (4). – P. 441-447.
 30. Cozzi A. Overexpression of wild type and mutated human ferritin H-chain in HeLa cells: in vivo role of ferritin ferroxidase activity / A. Cozzi, B. Corsi, S. Levi et al. // J. Biol Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 25122-9.
 31. Marques O. Iron homeostasis in breast cancer / O. Marques, B. Martins da Silva, G. Porto, C. Lopes // Cancer Letters. – 2014. – 25p.
 32. Alkhateeb A.A. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis / A.A. Alkhateeb // Biochem. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1836 (2). – P. 245-254.
 33. Michel F.M. Reactivity of ferritin and the structure of ferritin-derived ferrihydrite / F.M. Michel, H.A. Hosein, D.B. Hausner, S. Debnath, J.B. Parise, D.R. Strongin // Biochim. Biophys. Acta. – 2010. – Vol. 1800 (8). – P. 871-885.
 34. Lamy P.J. Iron homeostasis and anemia markers in early breast cancer: Iron and breast cancer / P.J. Lamy, A. Durigova, W. Jacot // Clin. Chim. Acta. – 2014. – Vol. 434. – P. 34-40.
 35. Rakesh Dhankhar Evaluation of Ferritin and Nitric Oxide Levels in Breast Cancer / Rakesh Dhankhar, C. Adarsh, Kiran Dahiya, Veena Singh Ghalaut, Nityasha Nara, Anil Khurana, Prashanta Saha Roy // American Journals of Cancer Science. – 2013. – Vol. 3. – P. 232.
 36. Orino K. Ferritin and the response to oxidative stress / K. Orino, L. Lehman, Y. Tsuji, H. Ayaki, S.V. Torti, F.M. Torti // Biochem J. – 2001. – 357. – P. 241-247.
 37. Wang W. Serum ferritin: past, present and future / W. Wang, M.A. Knovich, L.G. Coffman et al. // Biochim. Biophys. Acta. – 2010. – Vol. 1800. – P. 760-769.
 38. Ulbrich E.J. Serum parameters of iron metabolism in patients with breast cancer / E.J. Ulbrich, A. Lebrecht, I. Schneider, E. Ludwig, H. Koelbl, L.A. Hefler // Anticancer Res. – 2003. – Vol. 23 (6D). – P. 107-109.
 39. Lamy P.J. Iron homeostasis and anemia markers in early breast cancer: Iron and breast cancer / P.J. Lamy, A. Durigova, W. Jacot // Clin. Chim. Acta. – 2014. – Vol. 434. – P. 34-40.

References

1. Fedorenko P., Mychajlovich Y.I., Gulak L.O. Cancer in the Ukraine, 2011-2012. Rate of a mortality, cancer service performance: Bulletin of the National Cancer Registry Ukraine / Goal. eds. IB Schepotin. – K. – 2013. – № 14. – 120p. [in Ukrainian]
2. Andreopoulou E., Gortobagyi G. Prognostic factors in metastatic breast cancer: successes and challenges toward individualized therapy / E. Andreopoulou, G. Gortobagyi // J Clin Oncol. – 2013. – Vol. 1. – P. 3660-3662.
3. Siegel R. Cancer statistics / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // CA Cancer J Clin. – 2012. – Vol. 62. – P. 10-29.
4. Lugovskoi S.P. Features of iron metabolism and its role in carcinogenesis / S.P. Lugovskoi, I.P. Lubyanova, P.P. Klimenko // Reviews lecture. – V. 2 (35). – 2013 — S. 55-63. [in Russian]
5. Knovich M.A. Ferritin for the clinician / M.A. Knovich, J.A. Storey, G. Lan et al. // Blood

- Rev. – 2009. – Vol. 23 (3). – P. 95-104.
6. Arosio P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more / P. Arosio, R. Ingrassia, P. Cavadini // *Biochim Biophys Acta*. – 2009. – Vol. 1790 (7). – P. 589-599.
 7. Holmes-Hampton G.P. Changing iron content of the mouse brain during development / G.P. Holmes-Hampton, M. Chakrabarti, A.L. Cockrell et al. // *Metallomics*. – 2012. – Vol. 4 (8). – P. 761-770.
 8. Callens C. Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia / C. Callens, S. Coulon, J. Naudin et al. // *J. Exp Med*. – 2010. – Vol. 207(4). – P. 731-750.
 9. Torti S.V. Ironing Out Cancer / S.V. Torti, F.M. Torti // *Cancer Res*. – 2011. – Vol. 71 (5). – P. 1511-1514.
 10. Eckard J. Effects of cellular iron deficiency on the formation of vascular endothelial growth factor and angiogenesis / J. Eckard, J. Dai, J. Wu et al. // *Cancer Cell Internat*. – 2010. – Vol. 10. – P. 28.
 11. Letyagin V.P. Trasferina receptor (CD71) on cells of breast-cancer / V.P. Letyagin, N.N. Tupitcin, E.V. Artamonov // *Mol. honey*. – 2007. – T. 1. – P. 16-21. [in Russian]
 12. Ermilova V.D. New immunological markers (SD71, LU-BCRU-G7, related to prognosis of breast cancer / V.D. Ermilova, N.N. Tupitcin, E.V. Artamonov et al. // *Modern Oncology*. – 2001. – T. 4. – P. 161-163. [in Russian]
 13. Saletta F., Rahmanto Y.S., Siafakas A.R., Richardson D.R. Cellular iron depletion and the mechanisms involved in the iron-dependent regulation of the growth arrest and DNA damage family of genes / F. Saletta, Y.S. Rahmanto, A.R. Siafakas, D.R. Richardson // *J. Biol. Chem*. – 2011. – Vol. 286, N. 41. – P. 35396-35406.
 14. Caizolari A. Transferin receptor-2 is frequently expressed in human cancer cell lines / A. Caizolari, I. Oliviero, S. Deaglio et al. // *Blood Cell Mol. Dis*. – 2007. – Vol. 39. – P. 82-91.
 15. Dowing P, Maurya P, Meleady S., et al. Purification and indentification of a 7,6-kDa protein in media conditioned by superinvasive cancer cell / P. Dowing, P. Maurya, S. Meleady et al. // *Anticancer Res*. – 2007. – Vol. 27. – P. 1309-1317.
 16. Chekhun V.F. The role of iron in the formation of endogenous tumor sensitivity to antitumor therapy / VF Chekhun, SI Shpilevaya // *Problems oncology*. – 2010 — V. 56, № 3. — S.251-260. [in Ukrainian]
 17. Lipinski P. Intracellular iron status as a Hallmark of mammalian cell susceptibility to oxidative stress:a study of L5178Y mouse lymphoma cell lines differentially sensitive to H2O2 / P. Lipinski, J.C. Drapier, L. Oliveira et al. // *Blood*. – 2000. – Vol. 95. – P. 2960-2969.
 18. Vidiborets S.V. Mehanizmi formuvannya zalizodefitsitnih staniv i suchasni pidhodi to priznachennya oral zasobiv zaliza / S.V. Vidiborets // *reproductive endokrinologiya*. — 2013 -T. 3 (11). — S.62-69. [in Russian]
 19. Tarasova N.E. Ferrokinetika and mechanisms of its regulation in the body brow-century / N.E. Tarasov, E.D. Tepliakova // *Journal of Basic Medicine and Biology*. — 2012 — T. 1 — S. 11-15. [in Russian]
 20. De Domenico I. Regulation of iron acquisitionand storage: consequences for iron-linked disorders / I. De Domenico, D. McVey Ward, J. Kaplan // *Nat Rev MolCell Biol*. – 2008. – Vol. 9. – P. 72-81.
 21. Tsvetaeva N.V. Fundamentals of the regulation of iron metabolism / N.V. Tsvetaeva, AA Levina, Y.I. Mamutova // *Clinical oncohematology*. – 2010. – Vol. 3 (3). — P. 278-283. [in Russian]
 22. Mayansky N.A. Heparidin: a main regulator of iron metabolism and a new diagnostic marker / N.A. Mayansky, E.L. Semikina // *Questions diagnosis in pediatrics*. – 2009. — T. 1 — P. 18-23. [in Russian]
 23. Levin A.A. Heparidin as a regulator of iron homeostasis / A.A. Levin, T. Kazyukova, N.V. Tsvetaeva and others. // *Pediatrics*. – 2008. — T. 87 (1). — S.67-74. [in Russian]
 24. Guo P. Heparidin, an antimicrobial peptide is downregulated in ceruloplazmin-deficient mice / P. Guo, R. Cui, Y. Chang, W. Wu, Z. Qian, K.Yoshida, T. Qiao, S. Takeda, L. Duan // *Peptides*. – 2009. – Vol. 1 (30). – P. 262-266.
 25. Evstatiev R. Iron sensing and signaling / R. Evstatiev, C.Gasche // *Gut*. – 2012. – Vol. 61. – P. 933-952.
 26. Moore A.B. Dietary and stored iron as predictors of breast cancer risk: a nested case-control study in Shangai / A.B. Moore, J. Shannon, C. Chen et al. // *Int. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 125. – P. 1110-1117.
 27. Toyokuni S. Role of iron in carcinogenesis: Cancer as a ferrototoxic disease / S. Toyokuni // *Cancer Sci*. – 2009. – Vol. 100. – P. 9-16.

28. Orino K Molecular, physiological and clinical aspects of the iron storage protein ferritin / K. Orino, K. Watanabe // *Vet J.* – 2008. – Vol. 178 (2). – P. 191-201.
29. Agarwal P.K. Immunohistochemical localization of transferrin in human breast cancer tissue / P.K. Agarwal, A. Mehrotra, T. Chandra, K. Singh // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2000. – Vol. 43 (4). – P. 441-447.
30. Cozzi A. Overexpression of wild type and mutated human ferritin H-chain in HeLa cells: in vivo role of ferritin ferroxidase activity / A. Cozzi, B. Corsi, S. Levi et al. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 25122-9.
31. Marques O. Iron homeostasis in breast cancer / O. Marques, B. Martins da Silva, G. Porto, C. Lopes // *Cancer Letters.* – 2014. – 25p.
32. Alkhateeb A.A. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis / A.A. Alkhateeb // *Biochem. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1836 (2). – P. 245-254.
33. Michel F.M. Reactivity of ferritin and the structure of ferritin-derived ferrihydrite / F.M. Michel, H.A. Hosein, D.B. Hausner, S. Debnath, J.B. Parise, D.R. Strongin // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – Vol. 1800 (8). – P. 871-885.
34. Lamy P.J. Iron homeostasis and anemia markers in early breast cancer: Iron and breast cancer / P.J. Lamy, A. Durigova, W. Jacot // *Clin. Chim. Acta.* – 2014. – Vol. 434. – P. 34-40.
35. Rakesh Dhankhar Evaluation of Ferritin and Nitric Oxide Levels in Breast Cancer / Rakesh Dhankhar, C. Adarsh, Kiran Dahiya, Veena Singh Ghalaut, Nityasha Nara, Anil Khurana, Prashanta Saha Roy // *American Journals of Cancer Science.* – 2013. – Vol. 3. – P. 232.
36. Orino K. Ferritin and the response to oxidative stress / K. Orino, L. Lehman, Y. Tsuji, H. Ayaki, S.V. Torti, F.M. Torti // *Biochem J.* – 2001. – 357. – P. 241-247.
37. Wang W. Serum ferritin: past, present and future / W. Wang, M.A. Knovich, L.G. Coffman et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – Vol. 1800. – P. 760-769.
38. Ulbrich E.J. Serum parameters of iron metabolism in patients with breast cancer / E.J. Ulbrich, A. Lebrecht, I. Schneider, E. Ludwig, H. Koelbl, L.A. Hefler // *Anticancer Res.* – 2003. – Vol. 23 (6D). – P. 107-109.
39. Lamy P.J. Iron homeostasis and anemia markers in early breast cancer: Iron and

breast cancer / P.J. Lamy, A. Durigova, W. Jacot // *Clin. Chim. Acta.* – 2014. – Vol. 434. – P. 34-40.

Резюме

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА И ФЕРИТИНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Шепиль А.В.

В работах последних лет описывается значение белка — регуляторов железа — ферритина при РМЖ. Согласно результатам многих исследований, ФЕР является цитоплазматическим протеином, который играет ключевую роль во внутриклеточном гомеостазе железа, однако он может локализоваться в ядрах клеток, в том числе в ядрах опухолевых клеток. Нарушение сывороточного и тканевого ФЕР может играть важную роль в прогнозировании развития метастатического процесса, коррелирует с агрессивностью течения РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, железо, ферритин, прогноз, выживаемость.

Summary

METABOLIC DISORDER OF IRON AND FERRITIN IN PATIENTS WITH BREAST CANCER (REVIEW)

Shepil A.V.

The value of proteins — regulators of iron — ferritin (FER) in breast cancer described in recent works. According to numerous studies, FER is a cytoplasmic protein that plays a key role in intracellular iron homeostasis, but it may be localized in the cell nucleus, including tumor cell.

Violation of serum and tissue FER can play an important role in predicting the development of metastatic disease, correlates with the aggressiveness of breast cancer.

Keywords: breast cancer, iron, ferritin, prognosis, survival rate.

Впервые поступила в редакцию 04.02.2014 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования