

УДК [612.015.348:616-008.9]:546:614.7

НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО ПРОФИЛЯ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

© 2012 г. М. А. Землянова, А. В. Тарантин

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения, г. Пермь

На современном этапе развития промышленности загрязнение объектов среды обитания является распространённым и постоянно действующим фактором, особенно выраженным на промышленно развитых территориях, представляющим опасность для здоровья населения на популяционном уровне.

Наибольшую потенциальную опасность для здоровья населения промышленно развитых городов, в первую очередь с размещением металлургического, машиностроительного производства и электроэнергетики, представляют тяжёлые металлы и их соединения, относящиеся к чрезвычайно опасным и опасным химическим веществам (I и II класс опасности): свинец, хром, никель, марганец, ванадий, кадмий. Опасность этих металлов определяется тем, что они обладают способностью накапливаться в организме, вмешиваться в метаболические циклы, быстро изменять свою химическую форму при переходе из одной среды в другую, не подвергаются химическому разложению, могут обуславливать дефицит эссенциальных элементов, замещая их в металлосодержащих белках [1]. Тяжёлые металлы, связываясь с функциональными группами белков (SH-, NH-, NH₂-, COO⁻), ингибируют активность ферментов путём изменения конфигурации их активного центра, нарушают клеточный транспорт и вызывают изменения функции белков, следствием чего может являться развитие нарушений состояния здоровья [37].

Белковый (протеомный) профиль плазмы крови имеет динамический характер и позволяет оценить текущее состояние организма, что делает его «оперативным» индикатором физиологических и патологических процессов. Сравнительный анализ протеома в динамике позволяет по увеличению концентрации или изменению структуры идентифицировать белки — маркеры изменённого состояния.

На сегодняшний день актуальным является поиск принципиально новых биомаркеров ответных реакций организма на воздействие тяжёлых металлов, что поднимет уровень построения доказательности причинно-следственных связей в системе «среда — здоровье» на новую ступень развития.

В настоящем обзоре обобщены результаты работ, посвящённых изучению влияния наиболее распространённых тяжёлых металлов, загрязняющих объекты среды обитания и являющихся фактором риска различных нарушений состояния здоровья, в том числе обмена веществ, на изменение протеомного профиля человека.

Свинец. В настоящее время для установления токсических эффектов при воздействии свинца проводятся наблюдения клеточных и тканевых изменений, таких как зернистость эритроцитов и снижение активности дегидратазы дельта-аминолевулиновой кислоты (ДАЛК) [32]. Изменение уровня протеинкиназы, интерлейкина-4, интерлейкина-2 также указы-

В обзоре рассмотрено влияние воздействия наиболее распространённых тяжёлых металлов (свинец, хром, кадмий, марганец, никель, ванадий), загрязняющих объекты среды обитания и являющихся фактором риска развития различных нарушений состояния здоровья, в том числе обмена веществ, на изменение белкового профиля организма человека.

Ключевые слова: протеом, белковые маркеры эффекта, тяжёлые металлы, внешнесредовое воздействие.

вают на воздействие свинца [8]. Свинец ингибирует некоторые ферменты, участвующие в образовании гема, в том числе копропорфириногенаксидазу и феррохелат. Поскольку свинец ингибирует дегидратазу ДАЛК, эта кислота накапливается в крови и моче и служит биомаркером эффекта при воздействии свинца. Снижения активности пиримидиннуклеотидазы и никотинамидадениндинуклеотидсинтетазы также являются биомаркерами эффекта свинца [4].

При установлении нарушений, связанных с воздействием свинца, целесообразным является мониторинг изменений в строении самих ферментов, что позволяет определить их дисфункцию до наступления необратимых изменений в организме.

Показано, что гены дегидратазы ДАЛК и рецептора витамина D влияют на индивидуальную восприимчивость к воздействию свинца [35]. Полиморфизм гена дегидратазы ДАЛК, соответственно и самой дегидратазы ДАЛК, приводит к различной восприимчивости свинца в человеческой популяции. Индивиды, имеющие одну или две копии аллеля дегидратазы ДАЛК₂, показывают более высокую чувствительность к свинцу и его соединениям, чем индивиды, имеющие только форму гена дегидратазы ДАЛК₁, поскольку полипептид дегидратазы ДАЛК₂ более прочно и эффективно связывает свинец. Тем не менее, индивиды, имеющие генотип дегидратазы ДАЛК₁₋₁, могут испытывать более тяжёлые последствия воздействия свинца на мозг, кости и процесс кроветворения, о чём свидетельствует уровень цинк-протопорфирина [3]. Рецептор витамина D человека существует в нескольких полиморфных формах и может влиять на накопление свинца в костях. Установлено существование, по крайней мере, трёх генотипов гена рецептора витамина D. Предполагается, что рецептор витамина D может играть роль в восприимчивости к накоплению свинца [35]. Степень нейрорповеденческих изменений в результате воздействия свинца связана с полиморфизмом генотипа аполипопротеина E [11].

Таким образом, при анализе строения белков, восприимчивых к наличию свинца в организме, становится возможным не только определение предпатологического состояния, но выделение группы риска, которая при внешнесредовом воздействии свинца будет иметь гораздо более тяжёлые последствия в нарушении здоровья.

Хром является одним из эссенциальных элементов, наличие которого необходимо для нормального функционирования организма. Токсичность соединений хрома находится в прямой зависимости от его валентности: наиболее опасны соединения хрома (VI), высокотоксичны соединения хрома (III), соединения хрома (II) и металлический хром — менее токсичны [4].

После поступления в организм хром (VI) эффективно биовосстанавливается до хрома (III) при участии цитохрома b₅. При этом процессе образуются промежуточные реакционноспособные соединения, обладающие цито- и генотоксическим действием,

а также канцерогенными свойствами [22]. Можно предположить, что при повышенном поступлении в организм хрома (VI) происходит повышение уровня цитохрома b₅, что позволяет использовать его в качестве биомаркера эффекта. Также для нейтрализации промежуточных реакционноспособных соединений требуется повышение уровня ферментов антиоксидантной системы.

Поскольку хром прочно связывается с внутриклеточными макромолекулами, ДНК-белковые комплексы в мононуклеарных клетках периферической крови человека могут быть использованы в качестве биомаркеров эффекта [56].

Учитывая, что наличие хрома является необходимым условием для нормальной жизнедеятельности и развития организма, своевременное установление индивидуальной восприимчивости с помощью биомаркеров является важнейшим этапом при разработке и реализации профилактических мероприятий.

Кадмий не обладает заметной ролью в нормальной жизнедеятельности организма и накапливается в организме даже при минимальном его содержании в объектах среды обитания. Поступивший в кровь кадмий быстро связывается эритроцитами и альбуминами плазмы. Связанный кадмий депонируется в основном в почках и печени. При достижении критической концентрации кадмий инициирует токсический процесс, проявляющийся в поражении дыхательной системы, почек, иммуносупрессии и канцерогенезе [10]. Кадмий связан с нефротоксическим действием, особенно при высоком уровне воздействия. Кадмий взаимодействует с тиолами и ферментами, в норме связывающими свободные радикалы, и тем самым способствует развитию оксидативного стресса [48].

Металлотиюнеин — белок, содержащий большое количество SH-групп и прочно связывающийся с металлами, служит биомаркером эффекта при воздействии кадмия. Биомаркерами эффекта при внешнесредовой экспозиции кадмия являются β₂-микроглобулин, ретинолсвязывающий протеин и альбумин, указывающие на почечную дисфункцию [23]. Показано, что 1-микроглобулин является перспективным маркером тубулярной дисфункции, вызванной повышенным содержанием кадмия в организме [31]. Увеличение в моче и плазме уровня ферментов почечных канальцев, таких как N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза и аланин-аминопептидаза, наблюдается при воздействии кадмия [27].

Повышенный уровень креатинина в моче является самым чувствительным маркером острого повреждения и дисфункции яичек, вызванных кадмием, но указывает на уже развившееся поражение органов. Поскольку кадмий не участвует в нормальном функционировании организма, наличие кадмий-белковых комплексов в плазме является эффективным показателем воздействия кадмия.

Марганец является одним из элементов, принимающих участие в нормальном функционировании

организма [2]. В степенях окисления (II) или (III) марганец входит в активный центр одного из типов супероксиддисмутазы и каталазы — ферментов, участвующих в нейтрализации активных форм кислорода.

Марганец наиболее опасен для человека при поступлении в организм в степенях окисления (+4, +6, +7), поскольку способствует развитию оксидативного стресса в результате окисления допамина и других катехоламинов [49]. Марганец конкурирует с железом при взаимодействии с протеинами и ферментами, включающими железо в активный центр, например митохондриальным комплексом I [6] и аконитазой [54]. Белки, участвующие в метаболизме железа, могут использоваться в качестве биомаркеров эффекта при воздействии марганца. Так, уровень трансферрина и ферритина значительно возрастает у населения, подверженного воздействию марганца, в то время как уровень рецептора трансферрина снижается [29].

Некоторые ферменты, такие как супероксиддисмутазы (СОД), глутаминсинтетаза (ГС), могут служить маркерами системного оксидативного стресса при воздействии соединений марганца (IV, VI, VII).

Супероксиддисмутазы — фермент цитоплазмы — характеризуется как специфическая ловушка для супероксид-радикалов [34], уровень которой в организме может служить биомаркером оксидативного стресса, вызванного марганцем.

Глутаминсинтетаза является марганецзависимым ферментом, который играет основную роль в метаболизме азота, катализируя реакцию образования глутамина. Предполагается, что увеличение экспрессии ГС мРНК может быть результатом вызванной марганцем перегрузки клеток железом [55]. Увеличение активных форм кислорода (АФК) и последующий оксидативный стресс могут ингибировать активность фермента, что, в свою очередь, стимулирует синтез протеина. Таким образом, общий уровень ГС может быть использован в качестве биомаркера эффекта при экспозиции марганца.

Одной из функций глутатионовой системы является нейтрализация свободных радикалов. У пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, в том числе ювенильным паркинсонизмом, и другими нейродегенеративными заболеваниями, уровень глутатиона, а соответственно и активность глутатионовой системы, значительно снижен [47]. Таким образом, глутатионовая система может выступать в качестве эффективного биомаркера для оценки оксидативного стресса, вызванного марганцем.

Допамин — гормон-нейромедиатор, присутствующий у человека в физиологических условиях; пролактин — не прямой индикатор допаминергической функции. Оба показателя были проверены на возможность использования в качестве биомаркеров эффекта при воздействии марганца [51]. Увеличение уровня пролактина наблюдалось у подверженного воздействию марганца населения мужского пола с

ранними проявлениями нейротоксичности [50]. Также исследуются возможности использования сигнальных молекул в качестве биомаркеров нейротоксичности марганца. Например, показано, что воздействие марганца способствует протеолитическому расщеплению киназы PKCdelta, чувствительной к оксидативному стрессу [26]. Кроме того, исследования ряда авторов показали, что воздействие марганца повышает уровень экспрессии прионов [7].

Никель — эссенциальный микроэлемент [2]. Металлический никель не опасен для организма человека. Пыль, аэрозоли никеля и его соединений представляют опасность для здоровья.

Биологическая роль никеля заключается в участии в структурной организации и функционировании основных клеточных компонентов — ДНК, РНК и белков. Наряду с этим он участвует и в гормональной регуляции.

При исследовании роли никеля в развитии контактного дерматита установлено, что никель непосредственно стимулировал пролиферативный ответ и производство цитокинов Т-лимфоцитов у никельчувствительных субъектов при эксперименте *in vitro* [24]. Результаты исследований *in vivo* говорят о том, что никель активирует иммунный ответ как у неаллергических, так и у никельчувствительных людей [5].

Воздействие никеля на клетки делает их похожими на раковые клетки. Например, острое воздействие никеля на клетки грызунов очень эффективно отключает экспрессию тромбоспондина I (ТСП I) [42].

Другим фактором транскрипции, затронутым в никельизмененных клетках, является индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF-1) [43]. Уровень его значительно увеличивается при остром воздействии никеля на клетки человеческой остеосаркомы. HIF-1 состоит из двух bHLH-белков: HIF-1 α , который образуется при экспрессии, и HIF-1 β , который накапливается в клетках только при гипоксии. При нормоксии HIF-1 α быстро разрушается под действием протеасом, но при гипоксии это разрушение блокируется и накапливается белок HIF-1 α [20]. Предполагается, что никель может заменить железо в сенсоре кислорода, поскольку имеет близкую по строению атомную структуру. Но, несмотря на это, замещение железа никелем в порфириновом кольце гема приводит к значительному снижению способности связывать кислород. Таким образом, вполне возможно, что замена железа на никель в сенсоре кислорода будет переключать его в состояние постоянной гипоксии. Вызываемый сигнальный каскад, вероятно, включает активацию протеинкиназы, отвечающей за фосфорилирование транскрипционного фактора HIF-1 и его стабилизацию.

HIF-1 является основным регулятором гомеостаза кислорода. Образование HIF-1 увеличивает экспрессию гликолитических ферментов, которые позволяют клеткам выжить при низком поступлении кислорода. Дефицит HIF-1 α связан со снижением экспрессии, по

крайней мере, тринадцати различных генов, кодирующих переносчики глюкозы и гликолитические ферменты [21]. Набор генов, индуцируемых гипоксией, также индуцируется никелем. Например, экспрессия гена эритропоэтина в клетках Her3b и *in vivo* происходит как при гипоксии, так и при наличии никеля [15]. Обнаружено, что глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа одинаково хорошо индуцируется гипоксией, кобальтом и никелем [14, 44]. Зависимость индуцирования мРНК фактора роста эндотелия сосудов в эндотелиальных клетках человеческой пупочной вены от времени при воздействии хлорида никеля аналогична зависимости при состоянии гипоксии [33].

Исследования *in vivo* показывают, что после внутрипеченочного введения сульфида никеля (III) активность эритропоэтина в сыворотке у крыс возрастает в пять раз [16]. Это увеличение активности эритропоэтина после воздействия, по-видимому, происходит из-за активации транскрипционного фактора NIF-1, поскольку эритропоэтин является одним из генов, регулируемых NIF-1.

С помощью дифференциального дисплея был клонирован ген *Cap43*, который хорошо индуцируется растворимыми и нерастворимыми соединениями никеля в человеческих бронхоэпителиальных клетках A549 [57]. Кроме того, обнаружено, что регуляция транскрипции гена *Cap43* почти полностью осуществляется посредством фактора транскрипции NIF-1 [44].

NIF-1 принимает участие в согласованной регуляции многочисленных генов, вовлечённых в транспорт глюкозы и гликолиз [45]. Воздействие на животных соединений никеля вызывает гипергликемию, гипергликогонемию и гиперинсулинемию [17]. Индукция NIF-1 под действием никеля ответственна за регуляцию ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы даже в присутствии кислорода [14, 44]. Длительное воздействие никеля, вероятно, способствует выделению клеток, которые поддерживают высокую скорость гликолиза и тем самым приобретают фенотип, похожий на раковые клетки [53]. В результате гликолиза происходит накопление в клетках фосфорибозил пироглюкаты, необходимого для синтеза нуклеотидов и репликации ДНК пролиферирующих опухолевых клеток. Таким образом, воздействие никеля на клетки вызывает «эффект Варбурга» и селективно обеспечивает преимущество клеткам с более высоким метаболизмом глюкозы и скоростью пролиферации. Интересно отметить, что *s-тис*-опосредованная трансформация увеличивает количество лактатдегидрогеназы-A (ЛДГ-A), которая участвует в нормальном анаэробном гликолизе [46].

Молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекулы сосудистой адгезии-1 (VCAM-1) и молекулы эндотелиальной адгезии лейкоцитов-1 (ELAM-1, E-selectin) являются молекулами поверхности эндотелия, которые участвуют в накоплении лейкоцитов

в месте воспаления. Обнаружено, что увеличение уровня ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 происходит при воздействии хлорида никеля (II) на культивированные клетки эндотелия пупочной вены человека [12]. Кроме того, предварительная обработка хлоридом никеля (II) в течение 24 часов вызывает гиперотзывчивость к интерлейкину-1 (IL-1) и фактору некроза опухоли альфа (TNF- α) при рестимуляции, из чего следует, что хлорид никеля (II) и эти цитокины имеют сходства в пути активации. Показано, что транскрипционный фактор NF-kB участвует в индуцируемой экспрессии молекул адгезии. При использовании анализа изменения электрофоретической подвижности обнаружено сильное увеличение связывания NF-kB с ДНК после стимуляции клеток эндотелия пупочной вены хлоридом никеля [13]. NF-kB является важным фактором транскрипции при апоптозе и воспалительной реакции. Ясно, что активация NF-kB никелем вызывает значительные изменения клеточной и тканевой реакции. Кроме того, активация NF-kB объясняет никельиндуцированный аллергический эффект и гиперчувствительность при контакте с кожей [12].

p53 является важным геном-супрессором опухоли и фактором транскрипции, включённым в регуляцию пролиферации клеток и апоптоз. Сообщается, что ген *p53* мутирует в эпителиальных клетках почки человека при хроническом воздействии никеля [30]. Клетки человеческой остеосаркомы имеют мутантный ген *p53* [40], но воздействие никеля приводит к их дальнейшей трансформации [38]. В связи с этим возникает вопрос о том, участвуют ли мутации гена *p53* в никельиндуцированной трансформации. Острое воздействие хлорида никеля (II) на человеческие клетки индуцирует белок *p53* дикого типа, но не мутантного *p53* [43].

Обнаружено, что в никельтрансформированных клетках изменяется фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb). Установлено, что в Rb-опухоли этот ядерный белок-супрессор опухоли изначально отсутствует, либо присутствует в мутированной форме [28]. Значительная часть белков, взаимодействующих с ретинобластомой, является транскрипционными факторами, например E2F, Elf-1, DRTF-1 и NF-IL6 [25].

Никель вовлечён во множество биологических процессов и участвует в регуляции большого числа белковых факторов. Влияние воздействия никеля на аномальное развитие клеток позволяет связать маркеры канцерогенеза с воздействием никеля, в результате чего становится возможным своевременное планирование и применение профилактических мероприятий.

Ванадий — условно эссенциальный микроэлемент [2]. Соединения ванадия в различных степенях окисления в организме быстро сводятся к соединениям ванадия (IV) при действии NADPH и аскорбиновой кислоты, что приводит к образованию пероксованадил-радикала, ванадилгидропероксида и

супероксид-анион-радикала, который преобразуется в перекись водорода, что, в свою очередь, приводит к накоплению свободного гидроксила [52] и вызывает оксидативный стресс.

Соединения ванадия активируют некоторые сигнальные протеины, включая активатор протеина-1 (AP-1), MEK-1, ERK-1, JNK, NF- κ B и *p53* путём образования АФК и повреждений ДНК. Показано, что активация некоторых сигнальных путей при действии ванадия происходит посредством ингибирования протеинтирозинфосфатазы и стимулирования фосфорилирования остатков тирозина. Также показано, что ванадий вызывает или усиливает апоптоз клеток [18]. Воздействие ванадия вызывает активацию каспаз 3, 8 и 9, митохондриальный переход проницаемости и запуск цитохрома *c*. При эксперименте *in vivo* показано, что ванадийиндуцированный апоптоз связан с гиперэкспрессией *p53* и Вах, а также снижением уровня Bcl-2 [39].

Установлено, что воздействие соединений ванадия индуцирует экспрессию генов TNF- α , интерлейкина-8 (IL-8), AP-1 [9]. Воздействие соединений ванадия приводит к увеличению уровня *gas*, *c-raf-1*, MAPK, *p70^{s6k}* в клетках с повышенной экспрессией рецепторов инсулина [36]. После парентерального введения ванадий вызывает активацию *p53*, и это подтверждает, что активация требуется для ванадийиндуцированного апоптоза [18]. Утверждается, что большинство этих экспрессий генов связано с активной формой кислорода, относящейся к деятельности ванадата. Однако эти экспрессии лучше объясняются обычным изменением окислительно-восстановительных потенциалов среды из-за присутствия мультивалентных элементов.

Некоторые исследования показывают, что ванадий влияет на экспрессию ядерного фактора активации Т-клеток (NFAT) посредством АФК-связанного механизма. Ванадий в степенях окисления (IV) и (V) индуцирует экспрессию NFAT в эпидермальных клетках мыши JB6 и в эмбриональных фибробластах мыши. Ванадий (V) последовательно вызывает более сильную экспрессию NFAT [19].

Установлено участие ванадия в регуляции клеточных процессов путём влияния на скорость экспрессии белковых факторов. Мониторинг белков, регулируемых ванадием, позволит более точно и в более ранние сроки определять превышение уровня воздействия. Это позволит более эффективно планировать и применять профилактические мероприятия, направленные на снижение внешнесредового воздействия ванадия и его соединений на человека.

Выводы и перспективы дальнейших исследований

Действие различных тяжёлых металлов на организм не отличается высокой селективностью. По этой причине определение связи их воздействия с нарушениями состояния здоровья, особенно на ранних стадиях, представляет собой серьёзную проблему. Установление биомолекулярных и клеточных меха-

низмов, подверженных влиянию тяжёлых металлов и включающих процессы синтеза различных белков, позволяет определять показатели, изменение которых в биологических средах организма даёт возможность более точно и в более ранние сроки определить предпатологические состояния, возникшие в результате неблагоприятного воздействия факторов среды обитания, в том числе тяжёлых металлов. Эти показатели представляют собой принципиально новые молекулярные биологические маркеры, использование которых является перспективным и приведёт к значительному повышению эффективности диагностических и профилактических мероприятий.

Список литературы

1. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Пиш М. А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека. Этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 485 с.
2. Токсикологическая химия. Аналитическая токсикология: учебник / под ред. Р. У. Хабриева, Н. И. Калетиной. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. 752 с.
3. Alexander B. H., Rabinowitz M., Smith D. Bone lead as abiological markers in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms // *Environ. Health Perspect.* 1998. Vol. 106. P. 108.
4. Anderson R. A. Chromium as an essential nutrient for humans // *Regulatory Toxicol. Pharmacol.* 1997. Vol. 26. P. S35–S41.
5. Boscolo P., Sabbioni E., Andreassi P., di Giacomo F., Giaccio M., di Gioacchino M. Immune parameters and blood and urine trace elements in nonallergic and nickel-sensitized humans. In: Coltery P., Brätter P., Negretti de Brätter V., Khassanova L., Etienne J.-C., editors // *Metal ions in biology and medicine*, vol. 5. Paris: John Libbey Eurotext, 1998. P. 545–555.
6. Chen J. Y., Tsao G., Zhao Q., Zheng W. Differential cytotoxicity of Mn (II) and Mn (III): special reference to mitochondrial [Fe S] containing enzymes // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2001. Vol. 175. P. 160–168.
7. Choi C. J., Anantharam V., Martin D. P., Nicholson E. M., Richt J. A., Kanthasamy A., et al. Manganese upregulates cellular prion protein and contributes to altered stabilization and proteolysis: relevance to role of metals in pathogenesis of prion disease // *Toxicol. Sci.* 2010. Vol. 115. P. 535–546.
8. Colombo M., Hamelin C., Kouassi E., Fournier M., Bernier J. Differential effects of mercury, lead, and cadmium on IL-2 production by Jurkat T cells // *Clin. Immunol.* 2004. Vol. 111. P. 311–322.
9. Ding M., Li J. J., Leonard S. S., Ye J. P., Shi X., Colburn N. H., Castranova V., Vallyathan V. Vanadate-induced activation of activate or protein-1 role of reactive oxygen species // *Carcinogenesis.* 1999. Vol. 20. P. 663–668.
10. Douglas M. Templeton, Ying Liu. Multiple roles of cadmium in cell death and survival // *Chemico-Biological Interactions.* 2010. Vol. 188. P. 267–275.
11. Godfrey M. E., Wojcik D. P., Krone C. A. Apolipoprotein E genotyping as a potential biomarker for mercury neurotoxicity // *J. Alzheimers Dis.* 2003. Vol. 3. P. 189–195.
12. Goebeler M., Meinardus-Hager G., Roth J., Goerdts S., Sorg C. Nickel chloride and cobalt chloride, two common

contact sensitizers, directly induce expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and endothelial leukocyte adhesion molecule (ELAM-1) by endothelial cells // *J. Invest. Dermatol.* 1993. Vol. 100. P. 759–765.

13. *Goebeler M., Roth J., Brocker E. B., Sorg C., Schulze-Osthoff K.* Activation of nuclear factor-kappa B and gene expression in human endothelial cells by the common haptens nickel and cobalt // *J. Immunol.* 1995. Vol. 155. P. 2459–2467.

14. *Graven K. K., McDonald R. J., Farber H. W.* Hypoxia regulation of endothelial glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 43. P. 347–355.

15. *Ho V. T., Bunn H. F.* Effects of transition metals on the expression of the erythropoietin gene: further evidence that the oxygen sensor is a heme protein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996. Vol. 223. P. 175–180.

16. *Hopfer S. M., Sunderman F. W. Jr., Fredrickson T. N., Morse E. E.* Increased serum erythropoietin activity in rats following intrarenal injection of nickel subsulfide // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1979. Vol. 23(1). P. 155–170.

17. *Horak E., Zygowicz E. R., Tarabishy R., Mitchell J. M., Sunderman F. W. Jr.* Effects of nickel chloride and nickel carbonyl upon glucose metabolism in rats // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1978. Vol. 8(6). P. 476–482.

18. *Huang C., Zhang Z., Ding M., Li J., Ye J., Leonard S. S., Shen H. M., Butterworth L., Lu Y., Costa M., Rojanasakul Y., Castranova V., Vallyathan V., Shi X.* Vanadate induces p53 transactivation through hydrogen peroxide and causes apoptosis // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 32516–32522.

19. *Huang C., Ding M., Li J., Leonard S. S., Rojanasakul Y., Castranova V., Vallyathan V., Ju G., Shi X.* Vanadium-induced nuclear factor of activated T cells activation through hydrogen peroxide // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 22397–22403.

20. *Huang L. E., Gu J., Schau M., Bunn H. F.* Regulation of hypoxia-dependent inducible factor 1alpha is mediated by an O₂ degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. Vol. 95. P. 7987–7992.

21. *Iyer N. V., Kotc L. E., Agani F., et al.* Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 // *Genes 2 Dev.* 1998. Vol. 12. P. 149–162.

22. *Jannetto P. J., Antholine W. E., Myers C. R.* Cytochrome b(5) plays a key role in human microsomal chromium (VI) reduction // *Toxicol.* 2001. Vol. 159. P. 119–133.

23. *Jin T., Nordberg M., Frech W., Dumont X., Bernard A., Ye T., Kong Q., Wang Z., Li P., Lundstrom N.-G., Li Y., Nordberg G. F.* Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (Chi-naCad) // *Biometals.* 2002. Vol. 15. P. 397–410.

24. *Kapsenberg M. L., Van der Pouw-Kraan T., Stiekema F. E., Schootemeijer A., Bos J. D.* Direct and indirect nickel-specific stimulation of T-lymphocytes from patients with allergic contact dermatitis to nickel // *Eur. J. Immunol.* 1988. Vol. 18(7). P. 977–982.

25. *Kouzarides T.* Transcriptional control by the retinoblastoma protein // *Semin. Cancer Biol.* 1995. Vol. 6. P. 91–98.

26. *Latchoumycandane C., Anantharam V., Kitazawa M., Yang Y. J., Kanthasamy A., Kanthasamy A. G.* Protein kinase

C is a key downstream mediator of manganese-induced apoptosis in Dopaminergic Neuronal Cells // *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics.* 2005. Vol. 313. P. 46–55.

27. *Lauwerys R. R., Bernard A. M., Buchet J. P., Roels H. A.* Cadmium: exposure markers as predictors of nephrotoxic effects // *Clin. Chem.* 1994. Vol. 40. P. 1391–1394.

28. *Lee W. H., Bookstein R., Lee E. Y.* Studies on the human retinoblastoma susceptibility gene // *J. Cell. Biochem.* 1988. Vol. 38 (3). P. 213–227.

29. *Lu L., Zhang L. L., Li G. J., Guo W., Liang W., Zheng W.* Alteration of serum concentrations of manganese, iron, ferritin, and transferrin receptor following exposure to welding fumes among career welders // *Neurotoxicology.* 2005. Vol. 26. P. 257–265.

30. *Maehle L., Metcalf R. A., Ryberg D., Bennett W. P., Harris C. C., Haugen A.* Altered p53 gene structure and expression in human epithelial cells after exposure to nickel // *Cancer. Res.* 1992. Vol. 52. P. 218–221.

31. *Moriguchi J., Ezaki T., Tsukahara T., Furuki K., Fukui Y., Okamoto S., Ukai H., Sakurai H., Ikeda M.* Alpha1-microglobulin as a promising marker of cadmium-induced tubular dysfunction, possibly better than beta2-microglobulin // *Toxicol. Lett.* 2004. Vol. 148. P. 11–20.

32. *Nag D., Jaffery F. N., Viswanathan P. N.* Clinical and biochemical screening tests for identification of high risk groups. In: Richardson, M. L. (Ed.) // *Risk Reduction. Chemicals and Energy in the 21st Century.* Taylor & Francis, London, UK, 1996. P. 285–302.

33. *Namiki A., Brogi E., Kearney M., et al.* Hypoxia induces vascular endothelial growth factor in cultured human endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. P. 31189–31195.

34. *Oda T., Akaike T., Hamamoto T., Suzuki F., Hirano T., Maeda H.* Oxygen radicals in influenza-induced pathogenesis and treatment with pyran polymer-conjugated SOD // *Science.* 1989. Vol. 244. P. 974–976.

35. *Onalaja A. O., Claudio L.* Genetic susceptibility to lead poisoning // *Environ. Health Perspect.* 2000. Vol. 108 (Suppl. 1). P. 23–28.

36. *Pandey S. K., Theberge J. F., Bernier M., Srivastava A. K.* Phosphatidylinositol 3-kinase requirement inactivation of the ras/c-raf-1/MEK/ERK and p70 (s6k) signaling cascade by the insulinomimetic agent vanadyl sulfate // *Biochemistry.* 1999. Vol. 38. P. 14667–14675.

37. *Poonam Kakkar, Farhat N. Jaffery.* Biological markers for metal toxicity // *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2005. Vol. 19 (2). P. 335–349.

38. *Rani A. S., Qu D., Sidhu M. K., et al.* Transformation of immortal, non-tumorigenic osteoblast-like human osteosarcoma cells to the tumorigenic phenotype by nickel sulfate // *Carcinogenesis.* 1993. Vol. 14. P. 947–953.

39. *Ray R. S., Ghosh B., Rana A., Chatterjee M.* Suppression of cell proliferation, induction of apoptosis and cell cycle arrest: chemopreventive activity of vanadium in vivo and in vitro // *Int. J. Cancer.* 2007. Vol. 120. P. 13–23.

40. *Romano J. W., Ehrhart J. C., Duthu A., Kim C. M., Appella E., May P.* Identification and characterization of a p53 gene mutation in a human osteosarcoma cell line // *Oncogene.* 1989. Vol. 4. P. 1483–1488.

41. *Sakai T.* Biomarkers of lead exposure // *Ind. Health.* 2000. Vol. 38. P. 127–142.

42. *Salnikow K., Wang S., Costa M.* Induction of activating transcription factor I by nickel and its role as a negative regulator of thrombospondin I gene expression // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. P. 5060–5066.

43. Salnikow K., An W. G., Melillo G., Blagosklonny M. V., Costa M. Nickel-induced transformation shifts the balance between HIF-1 α and p53 transcription factors // *Carcinogenesis*. 1999. Vol. 20. P. 1819–1823.

44. Salnikow K., Blagosklonny M., Ryan H., Johnson R., Costa M. Carcinogenic nickel induces genes involved with hypoxic stress // *Cancer Res*. 2000. Vol. 60. P. 38–41.

45. Semenza G. L. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol*. 1999. Vol. 15. P. 551–578.

46. Shim H., Dolde C., Lewis B. C., et al. c-Myc transactivation of LDH-A: implications for tumor metabolism and growth // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol. 94. P. 6658–6663.

47. Sian J., Dexter D. T., Lees A. J., Daniel S., Agid Y., Javoy-Agid F., et al. Alterations in glutathione levels in Parkinsons disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia // *Ann. Neurol*. 1994. Vol. 36. P. 356–361.

48. Singhal R. K., Anderson M. E., Meister A. Glutathione, a first line of defense against cadmium toxicity // *FASEB J*. 1987. Vol. 1. P. 220–223.

49. Sloot W. N., Korf J., Koster J. F., DeWit L. E. A., Gramsbergen J. B. P. Manganese-induced hydroxyl radical formation in rat striatum is not attenuated by dopamine depletion or iron chelation in vivo // *Exp. Neurol*. 1996. Vol. 138. P. 236–245.

50. Smargiassi A., Mutti A. Peripheral biomarkers and exposure to manganese // *Neurotoxicology*. 1999. Vol. 20. P. 401–406.

51. Takeda A. Manganese action in brain function // *Brain. Res. Rev*. 2003. Vol. 41. P. 79–87.

52. Valko M., Rhodes C. J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer // *Chem. Biol. Interact*. 2006. Vol. 160. P. 1–40.

53. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells // *Science*. 1956. Vol. 123. P. 309–314.

54. Zheng W., Ren S., Graziano J.H. Manganese inhibits mitochondrial aconitase: a mechanism of manganese neurotoxicity. // *Brain Res*. 1998. Vol. 799. P. 334–342.

55. Zheng W., Zhao Q., Slavkovich V., Aschner M., Graziano J. H. Alteration of iron homeostasis following chronic exposure to manganese in rats // *Brain Res*. 1999. Vol. 833. P. 125–132.

56. Zhitkovich A., Voitkun V., Kluz T., Costa M. Utilization of DNA-protein crosslinks as a biomarker of chromium exposure // *Environ. Health Perspect*. 1998. Vol. 106. P. 969–973.

57. Zhou D., Salnikow K., Costa M. Cap43, a novel gene specifically induced by Ni²⁺ compounds // *Cancer Res*. 1998. Vol. 58. P. 2182–2189.

References

1. Avtsyn A. P., Zhavoronkov A. A., Rish M. A., Strochkova L. S. *Mikroelementozy cheloveka. Etiologiya, klassifikatsiya, organopatologiya* [Human microelementoses. Etiology, classification, organopathology]. Moscow, 1991, 485 p. [in Russian]

2. *Toksikologicheskaya khimiya. Analiticheskaya toksikologiya* [Toxicological Chemistry. Analytical Toxicology]. R. U. Khabriev, N. I. Kaletina (eds). Moscow, 2010, 752 p. [in Russian]

3. Alexander B. H., Rabinowitz M., Smith D. *Environ. Health Perspect*. 1998, vol. 106, p. 108.

4. Anderson R. A. *Regulatory Toxicol. Pharmacol*. 1997, vol. 26, pp. S35-S41.

5. Boscolo P., Sabbioni E., Andreassi P., di Giacomo F., Giaccio M., di Gioacchino M. *Metal ions in biology and medicine*, vol. 5. Paris: John Libbey Eurotext, 1998, pp. 545-555.

6. Chen J. Y., Tsao G., Zhao Q., Zheng W. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2001, vol. 175, pp. 160-168.

7. Choi C. J., Anantharam V., Martin D. P., Nicholson E. M., Richt J. A., Kanthasamy A., et al. *Toxicol. Sci*. 2010, vol. 115, pp. 535-546.

8. Colombo M., Hamelin C., Kouassi E., Fournier M., Bernier J. *Clin. Immunol*. 2004, vol. 111, pp. 311-322.

9. Ding M., Li J. J., Leonard S. S., Ye J. P., Shi X., Colburn N. H., Castranova V., Vallyathan V. *Carcinogenesis*. 1999, vol. 20, pp. 663-668.

10. Douglas M. Templeton, Ying Liu. *Chemico-Biological Interactions*. 2010, vol. 188, pp. 267-275.

11. Godfrey M. E., Wojcik D. P., Krone C. A. *J. Alzheimers Dis*. 2003, vol. 3, pp. 189-195.

12. Goebeler M., Meinardus-Hager G., Roth J., Goerd S., Sorg C. *J. Invest. Dermatol*. 1993, vol. 100, pp. 759-765.

13. Goebeler M., Roth J., Bocker E. B., Sorg C., Schulze-Osthoff K. *J. Immunol*. 1995, vol. 155, pp. 2459-2467.

14. Graven K. K., McDonald R. J., Farber H. W. *Am. J. Physiol*. 1998, vol. 43, pp. 347-355.

15. Ho V. T., Bunn H. F. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1996, vol. 223, pp. 175-180.

16. Hopfer S. M., Sunderman F. W. Jr., Fredrickson T. N., Morse E. E. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol*. 1979, vol. 23(1), pp. 155-170.

17. Horak E., Zygowicz E. R., Tarabishy R., Mitchell J. M., Sunderman F. W. Jr. *Ann. Clin. Lab. Sci*. 1978, vol. 8(6), pp. 476-482.

18. Huang C., Zhang Z., Ding M., Li J., Ye J., Leonard S. S., Shen H. M., Butterworth L., Lu Y., Costa M., Rojanasakul Y., Castranova V., Vallyathan V., Shi X. *J. Biol. Chem*. 2000, vol. 275, pp. 32516-32522.

19. Huang C., Ding M., Li J., Leonard S. S., Rojanasakul Y., Castranova V., Vallyathan V., Ju G., Shi X. *J. Biol. Chem*. 2001, vol. 276, pp. 22397-22403.

20. Huang L. E., Gu J., Schau M., Bunn H. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998, vol. 95, pp. 7987-7992.

21. Iyer N. V., Kotc L. E., Agani F., et al. *Genes 2 Dev*. 1998, vol. 12, pp. 149-162.

22. Jannetto P. J., Antholine W. E., Myers C. R. *Toxicol*. 2001, vol. 159, pp.119-133.

23. Jin T., Nordberg M., Frech W., Dumont X., Bernard A., Ye T., Kong Q., Wang Z., Li P., Lundstrom N. G., Li Y., Nordberg G. F. *Biometals*. 2002, vol. 15, pp. 397-410.

24. Kapsenberg M. L., Van der Pouw-Kraan T., Stiekema F. E., Schootemeijer A., Bos J. D. *Eur. J. Immunol*. 1988, vol. 18(7), pp. 977-982.

25. Kouzarides T. Transcriptional control by the retinoblastoma protein. *Semin. Cancer Biol*. 1995, vol. 6, pp. 91-98.

26. Latchoumycandane C., Anantharam V., Kitazawa M., Yang Y. J., Kanthasamy A., Kanthasamy A. G. *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics*. 2005, vol. 313, pp. 46-55.

27. Lauwerys R. R., Bernard A. M., Buchet J. P., Roels H. A. *Clin. Chem*. 1994, vol. 40, pp. 1391-1394.

28. Lee W. H., Bookstein R., Lee E. Y. *J. Cell. Biochem*. 1988, vol. 38 (3), pp. 213-227.

29. Lu L., Zhang L. L., Li G. J., Guo W., Liang W., Zheng W. *Neurotoxicology*. 2005, vol. 26, pp. 257-265.

30. Maehle L., Metcalf R. A., Ryberg D., Bennett W. P., Harris C. C., Haugen A. *Cancer Res.* 1992, vol. 52, pp. 218-221.
31. Moriguchi J., Ezaki T., Tsukahara T., Furuki K., Fukui Y., Okamoto S., Ukai H., Sakurai H., Ikeda M. *Toxicol. Lett.* 2004, vol. 148, pp. 11-20.
32. Nag D., Jaffery F. N., Viswanathan P. N. and biochemical screening tests for identification of high risk groups. In: Richardson, M. L. (ed.). *Risk Reduction. Chemicals and Energy in to the 21st Century.* Taylor & Francis, London, UK, 1996, pp. 285-302.
33. Namiki A., Brogi E., Kearney M., et al. *J. Biol. Chem.* 1995, vol. 270, pp. 31189-31195.
34. Oda T., Akaike T., Hamamoto T., Suzuki F., Hirano T., Maeda H. *Science.* 1989, vol. 244, pp. 974-976.
35. Onalaja A. O., Claudio L. *Environ. Health Perspect.* 2000, vol. 108 (suppl. 1), pp. 23-28.
36. Pandey S. K., Theberge J. F., Bernier M., Srivastava A. K. *Biochemistry.* 1999, vol. 38, pp. 14667-14675.
37. Poonam Kakkar, Farhat N. Jaffery. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2005, vol. 19 (2), pp. 335-349.
38. Rani A. S., Qu D., Sidhu M. K., et al. *Carcinogenesis.* 1993, vol. 14, pp. 947-953.
39. Ray R. S., Ghosh B., Rana A., Chatterjee M. *Int. J. Cancer.* 2007, vol. 120, pp. 13-23.
40. Romano J. W., Ehrhart J. C., Duthu A., Kim C. M., Appella E., May P. *Oncogene.* 1989, vol. 4, pp. 1483-1488.
41. Sakai T. *Ind. Health.* 2000, vol. 38, pp. 127-142.
42. Salnikow K., Wang S., Costa M. *Cancer Res.* 1997, vol. 57, pp. 5060-5066.
43. Salnikow K., An W. G., Melillo G., Blagosklonny M. V., Costa M. *Carcinogenesis.* 1999, vol. 20, pp. 1819-1823.
44. Salnikow K., Blagosklonny M., Ryan H., Johnson R., Costa M. *Cancer Res.* 2000, vol. 60, pp. 38-41.
45. Semenza G. L. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 1999, vol. 15, pp. 551-578.
46. Shim H., Dolde C., Lewis B. C., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997, vol. 94, pp. 6658-6663.
47. Sian J., Dexter D. T., Lees A. J., Daniel S., Agid Y., Javoy-Agid F., et al. *Ann. Neurol.* 1994, vol. 36, pp. 356-361.
48. Singhal R. K., Anderson M. E., Meister A. *FASEB J.* 1987, vol. 1, pp. 220-223.
49. Sloat W. N., Korf J., Koster J. F., DeWit L. E. A., Gramsbergen J. B. P. *Exp. Neurol.* 1996, vol. 138, pp. 236-245.
50. Smargiassi A., Mutti A. *Neurotoxicology.* 1999, vol. 20, pp. 401-406.
51. Takeda A. *Brain. Res. Rev.* 2003, vol. 41, pp. 79-87.
52. Valko M., Rhodes C. J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. *Chem. Biol. Interact.* 2006, vol. 160, pp. 1-40.
53. Warburg O. *Science.* 1956, vol. 123, pp. 309-314.
54. Zheng W., Ren S., Graziano J. H. *Brain Res.* 1998, vol. 799, pp. 334-342.
55. Zheng W., Zhao Q., Slavkovich V., Aschner M., Graziano J. H. *Brain Res.* 1999, vol. 833, pp. 125-132.
56. Zhitkovich A., Voitkun V., Kluz T., Costa M. *Environ. Health Perspect.* 1998, vol. 106, pp. 969-973.
57. Zhou D., Salnikow K., Costa M. *Cancer Res.* 1998, vol. 58, pp. 2182-2189.

VIOLATIONS OF HUMAN PROTEIN PROFILE IN HEAVY METALS EXPOSURE

M. A. Zemlyanova, A. V. Tarantin

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia

The review considers influence of exposure of the most common heavy metals (lead, chromium, cadmium, manganese, nickel, vanadium) polluting the environment and being a risk factor of various health disorders progress, including metabolic changes in the protein profile of the human body.

Keywords: proteome, protein markers of effects, heavy metals, environmental exposure

Контактная информация:

Землянова Марина Александровна – доктор медицинских наук, зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

Адрес: 614045, г. Пермь, ул. Орджоникидзе, д. 82

Тел. (342)236-39-30, факс (342) 237-18-15

E-mail: zem@fcrisk.ru