

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco115234>

Роль гема в экологически обусловленном онкогенезе (обзор литературы)

С.К. Пинаев^{1, 2}¹ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Российская Федерация;² Хабаровский федеральный исследовательский центр, Хабаровск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Связь гемобластозов, опухолей центральной нервной системы и ряда других новообразований человека с различными факторами внешней среды химической и физической природы общеизвестна. Однако механизм такой связи остаётся неясным. На основании анализа литературы автором сформулирована концепция экологически обусловленного онкогенеза, ключевую роль в которой играет гем. Согласно предложенной модели, первый этап онкогенеза заключается в индукции экологически обусловленного окислительного стресса, который на следующем этапе многократно усиливается железом гема. Параллельно с этим, благодаря ферромагнитным свойствам железа гема, происходят приём, индукция и усиление внешних электромагнитных полей с формированием петли обратной связи и дополнительной стимуляцией оксидативных процессов. Вследствие этого под воздействием активных кислородных метаболитов развивается эпигеномная дисрегуляция семафоринов в тканях-мишенях, имеющих наибольший контакт с гемом. Это в свою очередь приводит к запуску процесса опухолевой трансформации в активно пролиферирующих клетках конуса роста аксона, костного мозга, в предшественниках клеток почек, в стволовых мезенхимальных клетках и в эндотелии. В результате возникают доброкачественные опухоли эндотелия (гемангиомы), лейкозы, лимфомы, опухоли периферической и центральной нервной системы, доброкачественные и злокачественные опухоли мягких тканей. Предложенная модель хорошо объясняет особенности детской онкологической заболеваемости с преобладанием среди доброкачественных опухолей гемангиом, а среди злокачественных новообразований — гемобластозов и опухолей нервной системы. Помимо этого, способность гема к взаимодействию с электромагнитными полями позволяет приблизиться к пониманию связи новообразований с активностью Солнца.

Ключевые слова: гем; факторы внешней среды; экология, рак; злокачественные новообразования; онкогенез; канцерогенез.

Как цитировать:

Пинаев С.К. Роль гема в экологически обусловленном онкогенезе (обзор литературы) // Экология человека. 2023. Т. 30, № 1. С. 5–15.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco115234>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco115234>

The role of heme in environmentally caused oncogenesis (review)

Sergey K. Pinaev^{1, 2}

¹ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation;

² Khabarovsk Federal Research Center, Khabarovsk, Russian Federation

ABSTRACT

The association of hemoblastoses, tumours of the central nervous system, with several other human neoplasms with various environmental factors of a chemical and physical nature has been previously established. Nonetheless, the mechanism of this relationship remains unclear. The author formulated the concept of environmentally determined oncogenesis with a key role of heme. According to the proposed model, the first stage of oncogenesis is the induction of environmentally determined oxidative stress, which is amplified by haem iron. Simultaneously, due to the ferromagnetic properties of heme iron reception, the induction and amplification of external electromagnetic fields occur with the formation of a feedback loop and additional stimulation of oxidative processes. Further, under the influence of active oxygen metabolites in target tissues with the greatest contact with heme, epigenomic dysregulation of semaphorin is developed. This leads to oncogenesis in actively proliferating cells of the axon growth cone, bone marrow, precursors of kidney cells, mesenchymal stem cells and endothelium. Consequently, benign tumours of the endothelium (hemangiomas), leukemias, lymphomas, tumours of the peripheral and central nervous system, as well as benign and malignant tumours of soft tissues occur. The proposed model illustrates the features of childhood oncology incidence with a predominance of hemangiomas among benign tumours, as well as hemoblastoses and tumours of the nervous system among cancers. In addition, the ability of heme to interact with electromagnetic fields advances our understanding of the relationship between neoplasms and solar activity.

Keywords: heme; environmental factors; ecology; cancer; tumor; oncogenesis; carcinogenesis.

To cite this article:

Pinaev SK. The role of heme in environmentally caused oncogenesis (review). *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(1):5–15.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco115234>

Received: 08.12.2022

Accepted: 19.01.2023

Published online: 26.01.2023

ВВЕДЕНИЕ

Жизнь постоянно дарит нам примеры действия законов диалектики, в частности закона единства и борьбы противоположностей. Одним из ярких проявлений такого неразрывного сплетения является гем, который, с одной стороны, обеспечивает саму возможность жизни, а с другой — несёт в себе угрозу её существованию. Данный обзор посвящён роли гема в экологически обусловленном онкогенезе.

Значение факторов внешней среды в возникновении новообразований общепризнано [1]. Чувствительным индикатором экологически обусловленных канцерогенных воздействий на популяцию является частота опухолей у детей, особенно младшего возраста, в силу преимущественно пренатального генеза и относительно коротких сроков развития неоплазий [2]. Воздействием факторов внешней среды, включая табачный дым и профессиональные вредности у родителей, обусловлены до 15% злокачественных новообразований у детей, в том числе до 21% случаев лейкоза, 16% лимфом и 2% опухолей центральной нервной системы [3].

Большое значение среди канцерогенных экологических факторов придаётся дыму и электромагнитным полям естественного и антропогенного происхождения [4]. Существует связь различных видов дыма с развитием в детском возрасте гемангиом, лейкоза, лимфом, ретинобластомы, гепатобластомы и опухолей центральной нервной системы [2, 5]. Имеются данные о влиянии активности Солнца на риск возникновения гемангиом, нефробластом, сарком мягких тканей у детей, а также гемобластозов у лиц всех возрастов [2, 5, 6]. Отражением воздействия факторов внешней среды на популяцию России является, в частности, постоянный прирост заболеваемости новообразованиями центральной нервной системы, а также лимфатической и кроветворной ткани, который, по данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, составил в 2011–2021 гг. 12,99 и 16,54% соответственно [7].

В настоящее время установлена важная роль экологически обусловленного окислительного стресса (EROS — от *англ.* environmentally related oxidative stress) в реализации канцерогенного потенциала факторов внешней среды [2, 8]. Способностью индуцировать EROS обладают самые различные факторы, в том числе бисфенол А, микрочастицы углерода $PM_{2.5}$ и PM_{10} , дым различной природы [5] и электромагнитные поля [5, 9]. Однако механизм индуцируемого EROS процесса онкогенеза остаётся неясным. Анализ литературных данных позволяет предложить гипотезу опухолевой трансформации под воздействием экологических факторов, в которой ключевую роль играет гем.

РОЛЬ ГЕМА В ОРГАНИЗМЕ

Гем является простетической группой белков семейства глобинов. Помимо глобинов, гем входит в состав

таких ферропротеинов, как цитохром С, цитохром р450, каталаза, пероксидаза, оксидоредуктаза, сукцинатдегидрогеназа, и множества других [10, 11]. В основе гема находится тетрапиррольная ароматическая структура протопорфирина IX, в состав которого входит двухвалентный ион железа Fe^{2+} [12]. Исключительная роль гема в организме обусловлена биологическими функциями белков, содержащих этот важнейший металл.

Практически всё метаболически активное железо находится в связанном с белками состоянии, при этом 90% железа содержится в геме клеток крови, макрофагов и печени [13]. После эритроцитов наибольшее количество железа содержат клетки головного мозга [14]. Из общего количества железа в организме (3–5 г) более половины (2100 мг) входит в состав клеток крови и костного мозга, 600 мг содержится в макрофагах, 1000 мг находится в печени, и лишь около 400 мг железа входят в состав других клеток организма [13].

Гем, помимо транспорта и хранения кислорода (O_2), обеспечивает перенос электронов для ферментативных окислительно-восстановительных реакций, участвующих в детоксикации ксенобиотиков и продуктов эндогенного распада, метаболизме окиси азота (NO), нейтрализации активных кислородных метаболитов (АКМ) и контроле экспрессии генов [11, 13, 15]. Железо имеет решающее значение для клеточной пролиферации, а его истощение приводит к подавлению синтеза ДНК [16].

Гем пищи служит основным источником биодоступного железа в рационе человека [10]. Главным центром по аккумуляции и утилизации железа являются митохондрии. Внеклеточное железо поглощается клетками и транспортируется в митохондрии. В митохондриях оно используется для синтеза кофакторов, необходимых для функционирования ферментов, которые участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, синтезе и репарации ДНК, а также во многих других клеточных процессах. Синтез гема полностью зависит от митохондрий [11].

ГЛОБИНЫ

В группу глобинов у человека помимо широко известных гемоглобина и миоглобина входят также цитоглобин, нейроглобин и андроглобин [10, 11, 15].

Цитоглобин является эволюционно древним гемоглобином, широко экспрессируемым в соединительной, мышечной, центральной и периферической нервной ткани. Помимо этого, цитоглобин обнаружен в клетках глаза, сердца, аорты, эндотелия, в сосудистой стенке, лёгких, желудочно-кишечном тракте, печени и почках [15]. Нейроглобин широко представлен в тканях центральной и периферической нервной системы, глаза, сердца и аорты, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и мужских половых органов [15]. Андроглобин усиленно экспрессируется в семенниках, положительно коррелируя с фертильностью [15].

До 8% общего количества железа в организме человека содержится в миоглобине [13]. Помимо скелетной мускулатуры, миоглобин присутствует также в сердце, аорте, эндотелии, в сосудистой стенке и в центральной нервной системе. Функциями миоглобина являются транспорт и облегчение диффузии кислорода из сарколеммы в митохондрии скелетной и сердечной мышцы, а также кратковременное хранение кислорода в сердце во время систолы в момент прерывания кровотока [15].

ГЕМОГЛОБИН

Наиболее распространённым среди гем-содержащих белков является гемоглобин. На него приходится 62% железа в организме [13]. Помимо клеток красной крови, гемоглобин содержится также в эндотелии, клетках центральной нервной системы и глаза, сосудистой стенки, лёгких, желудочно-кишечного тракта, печени, почек и женских половых органов [15].

В организме гемоглобин выполняет транспортно-дыхательную и буферную функции [17]. Перенос связанного с гемом кислорода из лёгких во все ткани организма осуществляется посредством связанных с оксигенацией сдвигов конформационного равновесия гемоглобина между напряжённым (дезоксигемоглобин) и расслабленным состоянием (оксигемоглобин). На равновесие между этими формами гемоглобина влияют углекислый газ (CO_2) и ионы водорода [17]. В дезоксигемоглобине железо находится в закисной форме — Fe(II) , в которой глобин предохраняет железо гема от окисления. Оксигемоглобин — это результат соединения гемоглобина с молекулярным кислородом, при котором перенос электрона на кислород происходит не от железа, а от имидазольного кольца проксимального гистидина [18].

Помимо обратимого связывания O_2 , гемоглобин вовлечён в специфический транспорт CO_2 , монооксида углерода (угарного газа), NO и ионов водорода. Токсичный NO может быть преобразован оксигемоглобином в нитрат, а дезоксигемоглобин способен обратить это превращение в условиях гипоксии, вызывая расширение кровеносных сосудов [15].

РОЛЬ ГЕМА В РАЗВИТИИ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Гем — источник окислительного стресса

При определённых условиях гем может являться индуктором и усилителем EROS. Токсичность гема определяется его пероксидазной активностью и способностью генерировать АКМ, а также интеркалировать в мембраны и неспецифически связывать многие белки. Многие предшественники синтеза гема и продукты его распада также токсичны [10].

Через реакцию Фентона железо катализирует образование гидроксильных радикалов [19]. При избытке железа в тканях его взаимодействие как переходного металла, меняющего валентность в окислительно-восстановительных реакциях с O_2 приводит к нарушению редокс-гомеостаза и катализирует распространение АКМ с развитием окислительного стресса [16, 20].

В эксперименте [14] показано, что введение животным двухвалентного железа приводит к увеличению концентрации супероксидных ионов и различных перекисных окислительных эквивалентов. Вследствие этого избыточное количество железа в организме несёт опасность цитотоксических эффектов в связи с запуском цепных свободнорадикальных реакций, приводящих к перекисному окислению липидов биологических мембран, токсическому повреждению белков и нуклеиновых кислот [13] с последующей гибелью клеток [16]. В целом образование АКМ тесно связано с железом во всём организме [20].

Окисление гемоглобина

В крови взрослого человека ежедневно окисляется около 3% циркулирующего гемоглобина [12]. Взаимодействие молекулярного кислорода со свободным гемом приводит к необратимому окислению атома железа гема, при котором Fe(II) переходит в Fe(III) с образованием метгемоглобина [18, 21]. Метгемоглобин является непатологическим метаболитом гемоглобина, не способным к дальнейшему связыванию кислорода [12, 18].

В крови постоянно содержится небольшая доля метгемоглобина на уровне 1–2% от общего количества гемоглобина. В небольшой концентрации метгемоглобин играет положительную роль, блокируя ряд анионов (CN^- , OCN^- , SCN^-), имеющих высокое сродство к Fe(III) и способных, связываясь с железом цитохромов, блокировать дыхательную цепь митохондрий [12].

Интенсивность образования метгемоглобина существенно возрастает в условиях гипоксии и окислительного стресса [12]. Неблагоприятным следствием образования метгемоглобина является то, что он не может адекватно насыщать кислородом ткани (способствуя развитию гипоксии [22]), а также неизбежное возникновение при этом процессе супероксидного радикала [18, 21].

Одним из путей дальнейшего метаболизма супероксидного радикала является реакция дисмутации с образованием пероксида водорода. В то время как заряженный супероксидный радикал может попадать в клетки только через трансмембранные анионные каналы, пероксид водорода способен проникать через клеточные мембраны так же легко, как вода [12].

При окислении гемоглобина происходит коллапс его структуры и высвобождение гема, продукты распада которого являются очень токсичными и приводят к образованию АКМ [10]. Остаточные количества невозстановленного метгемоглобина обладают низким сродством к гему простетической группы, в результате чего образуется

свободный гемин. Гемин взаимодействует с гидропероксидами липидов, приводя к генерации липофильных радикалов [12].

В эритроците содержится 340 млн молекул гемоглобина, который составляет 35% от общей массы эритроцитов [17]. Присутствие в мембранах эритроцитов полиненасыщенных жирных кислот в сочетании с содержащей железо богатой кислородом средой делает эритроциты весьма подверженными окислительному стрессу, приводя к активации перекисного окисления липидов и окислительному повреждению белков [21].

Вследствие того, что фетальный гемоглобин, по сравнению со взрослыми формами, в значительно большей степени склонен к окислению в метгемоглобин [22], этот процесс особенно выражен в организме плода и детей раннего возраста. Другой критический период связан с процессами инволюции. Как установлено в эксперименте, в процессе старения происходит возрастное истощение антиоксидантной системы эритроцитов и их микроокружения, что приводит к усилению гемолиза эритроцитов и нарастанию свободнорадикальных процессов в позднем онтогенезе [23].

Таким образом, железо гема является потенциальным источником и усилителем окислительного стресса, ведущего к неопластической трансформации.

Гем — приёмник электромагнитных волн

Причиной EROS могут являться не только факторы химической природы, но и электромагнитные поля как антропогенного происхождения [9], так и связанные с активностью Солнца [24]. Особая чувствительность организма отмечена в области низких частот и амплитуд [9, 25]. Переменное магнитное поле оказывает более эффективное воздействие на организм по сравнению с постоянным магнитным полем [25].

В связи с этим следует отметить, что помимо неспецифической способности гема к индукции и усилению оксидативного стресса, ему присущи также специфические потенциалы, обусловленные ферромагнитными свойствами входящего в его состав железа [26]. Влияние на организм электромагнитные поля оказывают преимущественно через гем глобинов [10, 11, 26] и ферропротеинов митохондрий [11, 24].

В связи с ферромагнитными свойствами гема в условиях внешнего магнитного поля меняется ориентация отдельных эритроцитов в направлении внешнего поля [26]. В целом способность крови реагировать на внешние магнитные поля определяется взаимодействием между гемоглобином внутри эритроцита и эритроцитарной мембраной, а также электропроводностью плазмы крови. Эритроцит проявляет диамагнитные и парамагнитные свойства в зависимости от насыщенности кислородом, ориентируясь параллельно линиям внешнего магнитного поля [27].

Всеобъемлющим источником электромагнитных полей является Солнце. Все физические процессы,

происходящие в Солнечной системе и во всех оболочках Земли, от литосферы до атмосферы, ионосферы, магнитосферы и биосферы, модулируются процессами, происходящими на Солнце. Присутствие как импульсных, так и периодических солнечных составляющих наблюдается во всех геофизических и биологических системах [28].

Вследствие наличия у Земли собственного магнитного поля существует защитный геомагнитный барьер [26]. Возмущения солнечного ветра вызывают ответные колебания геомагнитного поля Земли, в наибольшей степени в области полярного овала, куда преимущественно высыпаются протоны солнечного ветра [28].

На уровне организма низкочастотные вариации плотности солнечного ветра могут стимулировать развитие вариаций геомагнитного поля широкого частотного диапазона, резонирующих с собственными частотами органов и систем [29]. Эти воздействия могут являться биоэффективными для головного мозга и эндокринной системы человека и провоцировать запуск активизации цепи «гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников», что приводит организм к стрессовому состоянию [29].

Тяжесть реакции на магнитные бури зависит от сбалансированности работы органов человека [30]. В максимуме солнечной активности на первое место выходят эффекты адаптации человеческого организма к нестационарным возмущениям геомагнитного поля [30]. Во время магнитной бури содержание стрессорных гормонов (норадреналина, кортизола) существенно возрастает, резко изменяется вязкость крови, происходит замедление капиллярного кровотока и образуются агрегаты эритроцитов. Сбои ритмов природных электромагнитных полей вызывают адаптационный стресс, который в свою очередь приводит к оксидативному стрессу [29].

Гем — генератор электромагнитных полей

Движение свободных ионов внутри организма, вызванное внешними электромагнитными полями естественного и антропогенного происхождения, индуцирует слабое магнитное поле, сопоставимое по своему значению с собственными магнитными полями человеческого организма [27]. Электрические и магнитные поля образуются в биологических субстратах на разных уровнях рецепции: субмолекулярном, молекулярном, структурном и органном [24].

Помимо этого, в организме происходит генерация собственных электромагнитных волн, связанная с кровотоком. Движение эритроцитов путём вращения в радиальной плоскости сосудов впервые обнаружено А.Л. Чижевским [31]. В настоящее время установлено, что эритроциты катятся вдоль сосудистой стенки, вращаясь со скоростью 10 оборотов в секунду, при этом электрические заряды на их мембранах генерируют магнитное поле в окружающем пространстве [32]. Помимо этого, поскольку кровеносная система с точки зрения физики является приёмным контуром [24], воздействие на неё внешних магнитных полей в соответствии с законом электромагнитной индукции

Фарадея приводит к генерации вторичных электрических токов.

Гем — усилитель электромагнитных полей

Усиление электромагнитных волн происходит на клеточном и тканевом уровнях. Воздействие магнитного поля изменяет проводимость клеточных мембран и увеличивает электрическое сопротивление и ёмкость эритроцитов. Магнитные моменты молекул гемоглобина в эритроците упорядочиваются и подстраиваются друг под друга, образуя магнитный момент эритроцита. Магнитное поле намагничивает эритроцит и приводит к увеличению его внутренней энергии [25]. Ориентация эритроцитов в направлении внешнего магнитного поля приводит к объединению их в кластеры с формированием магнитных доменов, при этом возникающее собственное магнитное поле доменов во много раз превышает породившее его внешнее поле [26]. В случае совпадения частотных характеристик магнитного поля с собственными колебаниями молекул клеток происходит значительное увеличение биологического воздействия [24].

ТКАНИ-МИШЕНИ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Персистирующий окислительный стресс, катализируемый железом, играет существенную роль в индукции опухолей, приводя к повреждению ДНК, мутациям и трансформации клеток [16]. Помимо этого, дисбаланс внутриклеточной среды, вызванный окислительным стрессом, может запустить эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов без изменения последовательности ДНК.

Основной эпигенетической модификацией ДНК является метилирование цитозина в составе динуклеотида цитозин-фосфат-гуанин (cytosinephosphate-guanine, CpG). Фрагменты ДНК, богатые такими динуклеотидами (CpG-островки), в норме деметилированы, тогда как геном в целом гиперметилирован, что имеет существенное значение в поддержании стабильности хромосом. Для злокачественного перерождения, напротив, характерно гипометилирование генома в целом, что приводит к его нестабильности и активизации протоонкогенов с одновременным гиперметилированием генов-супрессоров опухолей и нарушением их функции [33, 34].

Эпигенетическая дисрегуляция также может быть обусловлена изменениями экспрессии некодирующих РНК. Эпигеномные модификации гистонов наиболее часто включают метилирование и ацетилирование, однако они могут подвергаться также фосфорилированию, убиквитинилированию, рибозилированию и другим изменениям [33, 34].

Одним из критически важных последствий воздействия EROS является эпигеномная дисрегуляция семафоринов. К семафоринам относится обширное семейство секретируемых мембранных и плазматических белков с широким спектром биологических функций. Эпигеномная дисрегуляция семафоринов имеет место при самых различных новообразованиях, таких как рак желудка [35], толстой кишки [36], лёгкого [37], почки [38] и печени [39].

Все семафорины принадлежат к домену SEMA. Их рецепторы подразделяют на две больших группы — плексины и нейропилины. Как семафорины, так и их рецепторы принимают участие в органогенезе, эмбриогенезе, в сигнальных процессах аксонального наведения, ангиогенезе и в иммунных реакциях [40]. Семафорины также активно экспрессируются в мезенхимальных стволовых клетках [41], играют важную роль в управлении развитием сосудистых и нейронных сетей сетчатки и почки [40, 42].

Установлено также, что семафорины участвуют в регуляции опухолевого роста [40, 42]. Часть из них обладает преимущественно противоопухолевым действием, как, например SEMA3A, ингибирующий ангиогенез [42], а также SEMA3F и SEMA3G [43, 44].

Другие, такие как SEMA4A, SEMA4D, SEMA5A и SEMA7A, являются промоторами ангиогенеза и опухолевой прогрессии [42, 44]. Показана важная роль SEMA4D в развитии детской лейкемии [45] и неходжкинской лимфомы [40], SEMA3D — в генезе глиом [40]. Нейропилины также могут действовать как корецепторы для факторов роста и усиливать их сигнальную активность, в то время как семафорины 3-го класса препятствуют этому [43].

Ряд семафоринов (SEMA3B, SEMA3C, SEMA3D, SEMA3E и SEMA6A) проявляют двойственный потенциал, в одних случаях способствуя прогрессированию опухоли, а в других выступая в качестве ингибиторов опухолевого роста [40, 42, 43]. Причины такой двойственности до конца не ясны. Возможно, она зависит от стадии развития опухоли и тканеспецифического контекста, являясь результатом посттрансляционной обработки и формирования сложных ассоциаций между рецепторами семафоринов, а также рецепторами адгезии, факторов роста и тирозинкиназ [42, 43, 46].

В силу вышеизложенного понятно, что весьма подвержены онкогенному воздействию EROS органы и ткани, имеющие наибольший контакт с гемом либо являющиеся местом его высокой концентрации. К таковым, в частности, можно отнести эндотелий сосудов, костный мозг, печень, почки, глаз, все виды нервной ткани. В перечисленных органах и тканях отмечена также высокая активность семафоринов. В связи с этим указанные органы и ткани можно рассматривать в качестве наиболее уязвимых мишеней EROS.

СВЯЗЬ ГЕМА С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Обнаружены связи между железом гема и раком, касающиеся репарации ДНК, целостности генома и передачи онкогенных сигналов [47]. Вызванное окислительным стрессом, индуцированным железом гема, повреждение ДНК может в последующем содействовать росту и метастазированию опухоли [16, 19].

Пролиферация опухолевых клеток требует повышенного поступления железа, поскольку ДНК-полимеразы и хеликазы содержат железосерные группы. Это преобразует репликацию ДНК в один из многочисленных синтетических и метаболических путей, в которых железо является важным кофактором. Доступность железа для опухолевых клеток влияет как на выживаемость клеток, так и на скорость их роста, и течение опухолевой болезни в целом [19]. Неоангиогенез также зависит от железа из-за его влияния на активацию индуцируемого гипоксией фактора транскрипции (HIF) и продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также на функцию эндотелиальных клеток [19].

Гем красного мяса является основным источником железа в рационе людей [10]. В настоящее время установлено, что избыток железа способствует развитию лейкемии [48]. Снижение уровня этого металла в организме путем его хелатирования, кровопускания либо диеты с низким содержанием железа, напротив,

уменьшает вероятность возникновения злокачественного новообразования [14]. Систематический обзор и метаанализ [49] в глобальном масштабе показал, что потребление красного мяса связано с повышенным риском развития рака. Это подтверждает важную роль гема в канцерогенезе [47, 49].

СХЕМА ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОГО ОНКОГЕНЕЗА

На основе приведённого выше анализа литературы можно представить концептуальную схему пяти этапов экологически обусловленного онкогенеза следующим образом (рис. 1).

На первом этапе происходит индукция EROS факторами внешней среды, такими как бензол выхлопных газов автомобилей, микрочастицы углерода, диоксины, полициклические ароматические углеводороды, электромагнитные поля и многие другие [4].

Суть второго этапа заключается в многократном усилении железом гема окислительного стресса, приводящего в результате циклической цепной реакции «АКМ→гем→АКМ» к лавинообразному нарастанию количества образующихся агрессивных радикалов.

Параллельно со вторым этапом разворачивается третий, в процессе которого благодаря ферромагнитным

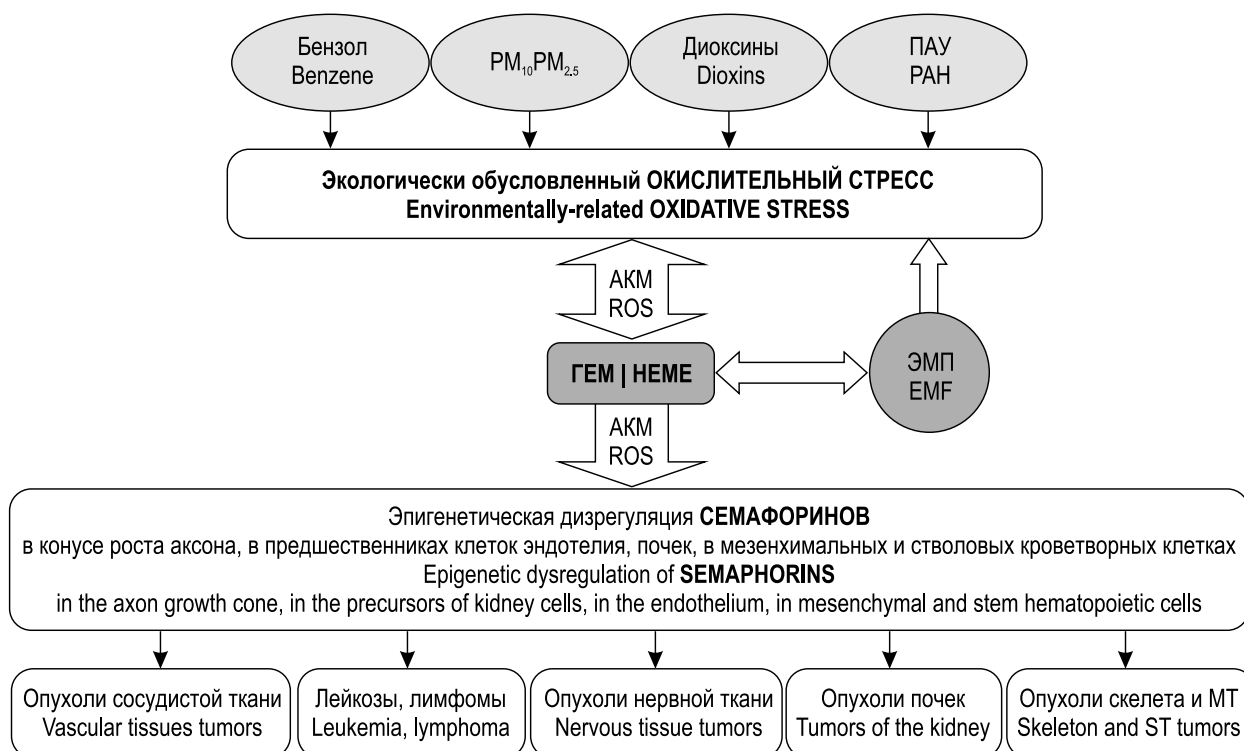


Рис. 1. Схема экологически обусловленного онкогенеза: PM_{2,5} и PM₁₀ — частицы углерода размером 2,5 и 10 мкм соответственно, ПАУ — полициклические ароматические углеводороды, АКМ — активные кислородные метаболиты, ЭМП — электромагнитные поля, МТ — мягкие ткани.

Fig. 1. Scheme of environmentally-related oncogenesis: PM_{2,5} and PM₁₀ — carbon particles 10 μm and 2.5 μm in size, respectively; PAHs — polycyclic aromatic hydrocarbons; ROS — reactive oxygen species; EMF — electromagnetic fields; ST — soft tissues.

свойствам входящего в состав гема железа происходят приём, индукция и усиление электромагнитных полей с формированием петли обратной связи и дополнительной стимуляцией окислительного стресса.

На четвёртом этапе под воздействием EROS происходит эпигенетическая дисрегуляция семафоринов в активно пролиферирующих тканях, имеющих наибольший контакт с гемом: в клетках конуса роста аксона, костного мозга, стволовых мезенхимальных клетках, в предшественниках клеток почек и в эндотелии.

Вследствие этого на пятом этапе запускается опухолевая трансформация, приводящая к возникновению новообразований в тканях-мишенях. В результате возникают доброкачественные опухоли эндотелия (гемангиомы), лейкозы, лимфомы, опухоли периферической и центральной нервной системы, доброкачественные и злокачественные опухоли скелета и мягких тканей. А после возникновения новообразований EROS способствует их прогрессированию и метастазированию [16, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль гема в экологически обусловленном онкогенезе определяется как его неспецифической потенцией к увеличению интенсивности свободнорадикальных процессов, так и обусловленной ферромагнитными свойствами входящего в его состав железа специфической способностью к приёму, генерации и усилению электромагнитных полей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я., Ким Т.А. Болезни цивилизации // Экология человека. 2003. № 4. С. 8–11.
2. Пинаев С.К., Чижов А.Я., Пинаева О.Г. Критические периоды адаптации к дыму и солнечной активности на этапах онтогенеза (обзор литературы) // Экология человека. 2021. Т. 28, № 11. С. 4–11. doi: 10.33396/1728-0869-2021-11-4-11
3. Nelson L., Valle J., King G., et al. Estimating the proportion of childhood cancer cases and costs attributable to the environment in California // *Am J Public Health*. 2017. Vol. 107, N 5. P. 756–762. doi: 10.2105/AJPH.2017.303690
4. World Health Organization. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. List of Classifications. Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–131. Дата обращения: 06.12.2022. Доступ по ссылке: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>
5. Пинаев С.К., Чижов А.Я., Пинаева О.Г. Связь дыма и солнечной активности с новообразованиями человека // Казанский медицинский журнал. 2022. Т. 103, № 4. С. 650–657. doi: 10.17816/KMJ2022-650
6. Пинаев С.К., Чижов А.Я., Пинаева О.Г. Связь активности Солнца и дыма с трендами гемобластозов в России // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2022. Т. 31, № 3. С. 100–110. doi: 10.21870/0131-3878-2022-31-3-100-110
7. ONCOLOGY.RU [интернет]. Злокачественные новообразования в России. Дата обращения: 17.01.2023. Доступ по ссылке: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/
8. Чижов А.Я., Пинаев С.К., Савин С.З. Экологически обусловленный оксидативный стресс как фактор онкогенеза // Технологии живых систем. 2012. Т. 9, № 1. С. 47–53.
9. Аббасова М.Т., Гаджиев А.М. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения дециметрового диапазона на показатели железа в сыворотке у крыс. В кн.: VIII Международный конгресс «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине»: научные труды конгресса; Санкт-Петербург, 10–14 сентября 2018 года; Санкт-Петербург : ООО «ПЦ «Синтез», 2018. С. 100.
10. Korolnek T., Hamza I. Like iron in the blood of the people: the requirement for heme trafficking in iron metabolism // *Front Pharmacol*. 2014. № 5. С. 126. doi: 10.3389/fphar.2014.00126
11. Paul B.T., Manz D.H., Torti F.M., Torti S.V. Mitochondria and Iron: current questions // *Expert Rev Hematol*. 2017. Vol. 10, N 1. P. 65–79. doi: 10.1080/17474086.2016.1268047
12. Созарукова М.М. Эритроциты как источники и мишени свободных радикалов. В кн.: Источники и мишени свободных радикалов в крови человека / под ред. Ю.А. Владимирова. Москва : ООО «МАКС Пресс», 2017. С. 140–178.

Предложенная концепция объясняет особенности спектра новообразований детского возраста, заключающиеся в преобладании среди доброкачественных опухолей гемангиом, а среди злокачественных новообразований — гемобластозов и опухолей нервной ткани. Наличие критических периодов в виде повышенной склонности гемоглобина к окислению у детей и пожилых людей подтверждается повышенной частотой возникновения экологически обусловленных неоплазий в этих возрастных группах. А способность гема к взаимодействию с электромагнитными полями позволяет приблизиться к пониманию связей новообразований с активностью Солнца.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, одобрение финальной версии перед публикацией).

Authors' contribution. Author confirms that his authorship complies with the international ICMJE criteria (significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Финансирование. Исследование и подготовка публикации проведены на личные средства автора.

Funding sources. Study and publication prepared without external funding.

Конфликт интересов. Конфликта интересов нет.

Competing interests. There is no conflict of interest.

13. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015. Т. 8, № 4, С. 355–361.
doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-355-361
14. Иванов С.Д. Железо и рак: роль ионов железа в процессе канцерогенеза и при лучевой терапии опухоленосителей // Успехи современной биологии. 2013. Т. 133, № 5. С. 481–494.
15. Keppner A., Maric D., Correia M., et al. Lessons from the post-genomic era: globin diversity beyond oxygen binding and transport // *Redox Biol.* 2020. Vol. 37. P. 101687.
doi: 10.1016/j.redox.2020.101687
16. Thévenod F. Iron and its role in cancer defense: a double-edged sword // *Met Ions Life Sci.* 2018. Vol. 18.
doi: 10.1515/9783110470734-021
17. Кривенцев Ю.А., Бисалиева Р.А., Носков А.И. Гемоглобины человека // Вестник Астраханского государственного технического университета. 2007. № 6. С. 34–41.
18. Сергунова В.А., Манченко Е.А., Гудкова О.Е. Гемоглобин: модификации, кристаллизация, полимеризация // Общая реаниматология. 2016. Т. 12, № 6. С. 49–63.
doi: 10.15360/1813-9779-2016-6-49-63
19. Pfeifhofer-Obermair C., Tymoszyk P., Petzer V., Weiss G., Nairz M. Iron in the tumor microenvironment-connecting the dots // *Front Oncol.* 2018. Vol. 8. P. 549. doi: 10.3389/fonc.2018.00549
20. Galaris D., Barbouti A., Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: an intimate relationship // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019. Vol. 1866, N 12. P. 118535.
doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.118535
21. Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А., и др. Белки эритроцитов. Миниобзор // Успехи современного естествознания. 2013. № 4. С. 28–31.
22. Fossen Johnson S. Methemoglobinemia: infants at risk // *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2019. Vol. 49, N 3. P. 57–67.
doi: 10.1016/j.cppeds.2019.03.002
23. Нестеров Ю.В., Теплый Д.Д. Морфофизиологические показатели эритроцитов при оксидативном стрессе на разных этапах онтогенеза // Живые и биокосные системы. 2015. № 11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24883113>
24. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Магнитное поле Земли и организм человека // Экология человека. 2005. № 9. С. 3–9.
25. Бондарь Г.В., Шевченко В.В., Поляков П.И., Рюмшина Т.А. Влияние магнитного поля на показатели крови. В кн.: IX Международная крымская конференция «КОСМОС И БИОСФЕРА», Коктебель, 2011. Режим доступа: <http://www.biophys.ru/archive/crimea2011/abstr-p168.pdf>
26. Александров Б.Л., Александров А.Ж. Механизм воздействия на человека магнитного поля земли и Солнца // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2017. № 127. С. 138–149. doi: 10.21515/1990-4665-127-006
27. Гришин А.Н., Корнелик С.Е., Рязанцева Н.В., Сычев О.Ф. Биофизика кровотока в сильных магнитных полях: новации и новейшие исследования. В кн.: Инноватика — 2009: сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых; 14–15 мая 2009 г.; Томск, Россия. Томск, 2009. С. 20–25.
28. Обридко В.Н., Рагульская М.В., Хабарова О.В., и др. Космические факторы эволюции биосферы: новые направления исследований // Психосоматические и интегративные исследования. 2015. Т. 1, № 1. С. 101.
29. Khabarova O.V., Dimitrova S. On the nature of people's reaction to space weather and meteorological weather changes // *Sun and Geosphere.* 2009. Vol. 4, N 2. P. 60–71.
30. Рагульская М.В., Хабарова О.В., Обридко В.Н., Дмитриева И.В. Влияние солнечных возмущений на функционирование и синхронизацию человеческого организма // Журнал радиоэлектроники. 2000. № 10. С. 5. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15111655>
31. Чижевский А.Л. Структурный анализ движущейся крови. Издательство Академии наук СССР, 1959. 474 с.
32. Копыльцов А.В. Двухмерная модель распределения магнитного поля между эритроцитами в узком капилляре // Инженерный вестник Дона. 2017. № 4. С. 88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32731169>.
33. García-Guede Á., Vera O., Ibáñez-de-Caceres I. When oxidative stress meets epigenetics: implications in cancer development // *Antioxidants (Basel).* 2020. Vol. 9, N 6. P. 468.
doi: 10.3390/antiox9060468
34. Волков Н.М. Эпигенетика: возможности таргетной терапии // Практическая онкология. 2022. Т. 23, № 3. С. 170–174.
doi: 10.31917/2303170
35. Chen H., Xie G.H., Wang W.W., et al. Epigenetically downregulated Semaphorin 3E contributes to gastric cancer // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, N 24. P. 20449–20465.
doi: 10.18632/oncotarget.3936
36. Xue W., Wang F., Han P., et al. The oncogenic role of LncRNA FAM83C-AS1 in colorectal cancer development by epigenetically inhibits SEMA3F via stabilizing EZH2 // *Aging (Albany NY).* 2020. Vol. 12, N 20. P. 20396–20412. doi: 10.18632/aging.103835
37. Tomizawa Y., Sekido Y., Kondo M., et al. Inhibition of lung cancer cell growth and induction of apoptosis after reexpression of 3p21.3 candidate tumor suppressor gene SEMA3B // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001. Vol. 98, N 24. P. 13954–13959.
doi: 10.1073/pnas.231490898
38. Kundu A., Nam H., Shelar S., et al. PRDM16 suppresses HIF-targeted gene expression in kidney cancer // *J Exp Med.* 2020. Vol. 217, N 6. P. e20191005. doi: 10.1084/jem.20191005
39. Tischoff I., Markwarth A., Witzigmann H., et al. Allele loss and epigenetic inactivation of 3p21.3 in malignant liver tumors // *Int J Cancer.* 2005. Vol. 115, N 5. P. 684–689.
doi: 10.1002/ijc.20944
40. Abuetabh Y., Tiwari S., Chiu B., Sergi C. Semaphorins biology and their significance in cancer // *Austin J Clin Pathol.* 2014. Vol. 1, N 2. P. 1009.
41. Fayyad-Kazan M., Najar M., Fayyad-Kazan H., et al. Identification and evaluation of new immunoregulatory genes in mesenchymal stromal cells of different origins: comparison of normal and inflammatory conditions // *Med Sci Monit Basic Res.* 2017. Vol. 23. P. 87–96. doi: 10.12659/msmbr.903518
42. Neufeld G., Mumblat Y., Smolkin T., et al. The semaphorins and their receptors as modulators of tumor progression // *Drug Resist Updat.* 2016. Vol. 29. P. 1–12.
doi: 10.1016/j.drug.2016.08.001

43. Nasarre P., Gemmill R.M., Drabkin H.A. The emerging role of class-3 semaphorins and their neuropilin receptors in oncology // *Onco Targets Ther.* 2014. Vol. 7. P. 1663–1687. doi: 10.2147/OTT.S37744
44. Neufeld G., Mumblat Y., Smolkin T., et al. The role of the semaphorins in cancer // *Cell Adh Migr.* 2016. Vol. 10, N 6. P. 652–674. doi: 10.1080/19336918.2016.1197478
45. Jiang H., Tang J., Qiu L., et al. Semaphorin 4D is a potential biomarker in pediatric leukemia and promotes leukemogenesis by activating PI3K/AKT and ERK signaling pathways // *Oncol Rep.* 2021. Vol. 45, N 4. P. 1. doi: 10.3892/or.2021.7952
46. Delloye-Bourgeois C., Bertin L., Thoinet K., et al. Microenvironment-driven shift of cohesion/detachment balance within tumors induces a switch toward metastasis in neuroblastoma // *Cancer Cell.* 2017. Vol. 32, N 4. P. 427–443.e8. doi: 10.1016/j.ccell.2017.09.006
47. Torti S.V., Torti F.M. Iron and cancer: 2020 vision // *Cancer Res.* 2020. Vol. 80, N 24. P. 5435–5448. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2017
48. Wang F., Lv H., Zhao B., et al. Iron and leukemia: new insights for future treatments // *J Exp Clin Cancer Res.* 2019. Vol. 38, N 1. P. 406. doi: 10.1186/s13046-019-1397-3
49. Fonseca-Nunes A., Jakszyn P., Agudo A. Iron and cancer risk — a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014. Vol. 23, N 1. P. 12–31. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0733

REFERENCES

1. Agadzhanian NA, Chischov AY, Kim TA. Diseases of civilization. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2003;(4):8–11. (In Russ).
2. Pinaev SK, Chizhov AY, Pinaeva OG. Critical periods of adaptation to smoke and solar activity at the stages of ontogeny (review). *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021;28(11):4–11. (In Russ). doi: 10.33396/1728-0869-2021-11-4-11
3. Nelson L, Valle J, King G, et al. Estimating the proportion of childhood cancer cases and costs attributable to the environment in California. *Am J Public Health.* 2017;107(5):756–762. doi: 10.2105/AJPH.2017.303690
4. World Health Organization. *IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. List of Classifications. Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–131*. [cited 2022 Dec 06]. Available from: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>
5. Pinaev SK, Chizhov AY, Pinaeva OG. The link of smoke and solar activity with human neoplasms. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(4):650–657. (In Russ). doi: 10.17816/KMJ2022-650
6. Pinaev SK, Chizhov AY, Pinaeva OG. The links between solar activity and smoke with trends in hematological malignancies in Russia. *Radiation and Risk.* 2022;31(3):100–110. (In Russ). doi: 10.21870/0131-3878-2022-31-3-100-110
7. ONCOLOGY.RU [Internet]. Malignant neoplasms in Russia [cited 2023 Jan 17]. Available from: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/ (In Russ).
8. Chizhov AY, Pinaev SK, Savin SZ. Environmentally-related oxidative stress as a carcinogenesis factor. *Technologies of Living Systems.* 2012;9(1):47–53. (In Russ).
9. Abbasova MT, Gadzhiev AM. The influence of low-intensity electromagnetic radiation of the decimeter range on the indicators of iron in serum in rats. In: *VIII International Congress "Weak and superweak fields and radiation in biology and medicine"*. Proceedings of the Congress; 2018 Sep 10–14; Saint Petersburg. Saint Petersburg: Sintez; 2018. P. 100. (In Russ).
10. Korolnek T, Hamza I. Like iron in the blood of the people: the requirement for heme trafficking in iron metabolism. *Front Pharmacol.* 2014;5:126. doi: 10.3389/fphar.2014.00126
11. Paul BT, Manz DH, Torti FM, Torti SV. Mitochondria and Iron: current questions. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(1):65–79. doi: 10.1080/17474086.2016.1268047
12. Sozarukova MM. Erythrocytes as sources and targets of free radicals. In: Vladimirova YuA, editor. *Sources and targets of free radicals in human blood*. Moscow: MAKS Press; 2017. P. 140–178. (In Russ).
13. Lukina EA, Dezhenkova AV. Iron metabolism in normal and pathological conditions. *Clinical oncohematology.* 2015;8(4):355–361. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-355-361
14. Ivanov SD. Iron and cancer: the role of iron ions in carcinogenesis and radiation therapy of tumor bearings. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2013;133(5):481–494. (In Russ).
15. Keppner A, Maric D, Correia M, et al. Lessons from the post-genomic era: globin diversity beyond oxygen binding and transport. *Redox Biol.* 2020;37:101687. doi: 10.1016/j.redox.2020.101687
16. Thévenod F. Iron and its role in cancer defense: a double-edged sword. *Met Ions Life Sci.* 2018;18. doi: 10.1515/9783110470734-021
17. Kriventsev YuA, Bisaliev RA, Noskov AI. Human hemoglobins. *Vestnik of Astrakhan State Technical University.* 2007;(6):34–41. (In Russ).
18. Sergunova VA, Manchenko EA, Gudkova OE. Hemoglobin: modification, crystallization, polymerization (review). *General Reanimatology.* 2016;12(6):49–63. doi: 10.15360/1813-9779-2016-6-49-63. (In Russ).
19. Pfeifhofer-Obermair C, Tymoszek P, Petzer V, et al. Iron in the tumor microenvironment-connecting the dots. *Front Oncol.* 2018;8:549. doi: 10.3389/fonc.2018.00549
20. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: an intimate relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019;1866(12):118535. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.118535
21. Muravlyova LE, Molotov-Luchanskiy VB, Klyuev DA, et al. Proteins of red blood cells. Minireview. *Advances in Current Natural Sciences.* 2013;(4):28–31. (In Russ).
22. Fossen Johnson S. Methemoglobinemia: infants at risk. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2019;49(3):57–67. doi: 10.1016/j.cppeds.2019.03.002
23. Nesterov JuV, Teplyj DD. Morfofiziologicheskie pokazateli jertocitov pri oksidativnom stresse na raznyh jetapah ontogeneza. *Zhivye i biokosnye sistemy.* 2015;11. (In Russ). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24883113>
24. Agadzhanian NA, Makarova II. Earth's magnetic field and the human body. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2005;(9):3–9. (In Russ).

25. Bondar GV, Shevchenko VV, Poljakov PI, Ryumshina TA. Influence of the magnetic field on blood counts. In: *IX International Crimean Conference "Cosmos and biosphere"*; Koktebel', 2011. Available from: <http://www.biophys.ru/archive/crimea2011/abstr-p168.pdf> (In Russ).
26. Aleksandrov BL, Aleksandrov AZh. The mechanism of human exposure to the magnetic field of the Earth and the Sun. *Polythematic online scientific journal of Kuban State Agrarian University*. 2017;127:138–149. (In Russ). doi: 10.21515/1990-4665-127-006
27. Grishin AN, Kornelik SE, Ryazantseva NV, Sychev OF. Biophysics of blood flow in strong magnetic fields: innovations and latest research. In: *Innovations — 2009: collection of materials of the V All-Russian Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists*; 2009 May 14–15; Tomsk, 2009. P. 20–25. (In Russ).
28. Obridko VN, Ragul'skaya MV, Khabarova OV, et al. Cosmophysical factors of evolution of biosphere: new lines of research. *Psychosomatic and Integrative Research*. 2015;1(1):101. (In Russ).
29. Khabarova OV, Dimitrova S. On the nature of people's reaction to space weather and meteorological weather changes. *Sun and Geosphere*. 2009;4(2):60–71.
30. Ragul'skaja MV, Habarova OV, Obridko VN, Dmitrieva IV. Vlijanie solnechnyh vozmushhenij na funkcionirovanie i sinhronizaciju chelovecheskogo organizma. *Journal of Radio Electronics*. 2000;(10):5. (In Russ). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15111655>
31. Chizhevskij AL. *Strukturnyj analiz dvizhushhejsja krovi*. Izdatel'stvo Akademii nauk SSSR; 1959. 474 p. (In Russ).
32. Kopyltsov AV. Two-dimensional model of the distribution of the magnetic field between erythrocytes in a narrow capillary. *Engineering Journal of Don*. 2017;(4):88. (In Russ). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32731169>
33. García-Guede Á, Vera O, Ibáñez-de-Caceres I. When oxidative stress meets epigenetics: implications in cancer development. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(6):468. doi: 10.3390/antiox9060468
34. Volkov NM. Epigenetics: perspectives of targeted therapy. *Practical Oncology*. 2022;23(3):170–174. (In Russ). doi: 10.31917/2303170
35. Chen H, Xie GH, Wang WW, et al. Epigenetically downregulated Semaphorin 3E contributes to gastric cancer. *Oncotarget*. 2015;6(24):20449–20465. doi: 10.18632/oncotarget.3936
36. Xue W, Wang F, Han P, et al. The oncogenic role of LncRNA FAM83C-AS1 in colorectal cancer development by epigenetically inhibits SEMA3F via stabilizing EZH2. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(20):20396–20412. doi: 10.18632/aging.103835
37. Tomizawa Y, Sekido Y, Kondo M, et al. Inhibition of lung cancer cell growth and induction of apoptosis after reexpression of 3p21.3 candidate tumor suppressor gene SEMA3B. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(24):13954–13959. doi: 10.1073/pnas.231490898
38. Kundu A, Nam H, Shelar S, et al. PRDM16 suppresses HIF-targeted gene expression in kidney cancer. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20191005. doi: 10.1084/jem.20191005
39. Tischoff I, Markwarth A, Witzigmann H, et al. Allele loss and epigenetic inactivation of 3p21.3 in malignant liver tumors. *Int J Cancer*. 2005;115(5):684–689. doi: 10.1002/ijc.20944
40. Abuetafah Y, Tiwari S, Chiu B, Sergi C. Semaphorins biology and their significance in cancer. *Austin J Clin Pathol*. 2014;1(2):1009.
41. Fayyad-Kazan M, Najar M, Fayyad-Kazan H, et al. Identification and evaluation of new immunoregulatory genes in mesenchymal stromal cells of different origins: comparison of normal and inflammatory conditions. *Med Sci Monit Basic Res*. 2017;23:87–96. doi: 10.12659/msmbr.903518
42. Neufeld G, Mumblat Y, Smolkin T, et al. The semaphorins and their receptors as modulators of tumor progression. *Drug Resist Updat*. 2016;29:1–12. doi: 10.1016/j.drug.2016.08.001
43. Nasarre P, Gemmill RM, Drabkin HA. The emerging role of class-3 semaphorins and their neuropilin receptors in oncology. *Onco Targets Ther*. 2014;7:1663–1687. doi: 10.2147/OTT.S37744
44. Neufeld G, Mumblat Y, Smolkin T, et al. The role of the semaphorins in cancer. *Cell Adh Migr*. 2016;10(6):652–674. doi: 10.1080/19336918.2016.1197478
45. Jiang H, Tang J, Qiu L, et al. Semaphorin 4D is a potential biomarker in pediatric leukemia and promotes leukemogenesis by activating PI3K/AKT and ERK signaling pathways. *Oncol Rep*. 2021;45(4):1. doi: 10.3892/or.2021.7952
46. Delloye-Bourgeois C, Bertin L, Thoinet K, et al. Microenvironment-driven shift of cohesion/detachment balance within tumors induces a switch toward metastasis in neuroblastoma. *Cancer Cell*. 2017;32(4):427–443.e8. doi: 10.1016/j.ccell.2017.09.006
47. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: 2020 vision. *Cancer Res*. 2020;80(24):5435–5448. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2017
48. Wang F, Lv H, Zhao B, et al. Iron and leukemia: new insights for future treatments. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):406. doi: 10.1186/s13046-019-1397-3
49. Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. Iron and cancer risk — a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(1):12–31. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0733

ОБ АВТОРЕ

***Пинаев Сергей Константинович**, к.м.н., доцент;
 адрес: Россия, 680000, Хабаровск,
 ул. Муравьева-Амурского, 35;
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0774-2376>;
 eLibrary SPIN: 3986-4244;
 e-mail: pinaev@mail.ru

AUTHOR'S INFO

***Sergey K. Pinaev**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
 address: 35 Murav'eva-Amurskogo street, 680000, Khabarovsk,
 Russia;
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0774-2376>;
 eLibrary SPIN: 3986-4244;
 e-mail: pinaev@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author