

УДК 616-006-02

Канцерогенность стойких органических загрязнителей: необходимость углубленной оценки реальной опасности

В. В. Худолей

ВЕНИАМИН ВИКТОРОВИЧ ХУДОЛЕЙ — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом экологической онкологии и онкофармакологии в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Область научных интересов: экологическая онкология, химический канцерогенез, генетическая токсикология.

Санкт-Петербург, Песочный-2, Ленинградская ул., 68, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ, тел. (812) 596-85-38, E-mail khudoley@VN13805.spb.edu

В связи с ростом заболеваемости во всем мире злокачественными новообразованиями [1] усиливается внимание к стойким органическим загрязнителям (СОЗ) и к проблеме оценки их реальной опасности, чему способствует прогресс в идентификации причинных факторов [2] и в понимании механизмов их действия [3]. Входящие в ООН страны-инициаторы запрета СОЗ выбрали 12 химических соединений (так называемая «грязная дюжина»), производство и использование которых необходимо запретить, а имею-

щиеся запасы уничтожить (табл. 1). Принято считать [4, 5], что наибольшую опасность представляют полихлорированные дибензо-*n*-диоксины и дибензофураны, а также полихлорированные дифенилы (бифенилы). Эти вещества отличаются высокой биологической активностью, проявляемой в чрезвычайно малых концентрациях, и способны распространяться на большие расстояния (характеристики опасности представлены в табл. 2). Это первоочередной, но не окончательный список и он может быть и будет расширен, что преду-

Таблица 1

Стойкие органические загрязнители, попадающие под действие Стокгольмской конвенции по их запрещению и ликвидации

Группы токсикантов	Вещества
Нежелательные побочные продукты	Полихлорированные дибензо- <i>n</i> -диоксины Полихлорированные дибензофураны
Промышленные продукты	Полихлорированные бифенилы Гексахлорбензол*
Пестициды	Алдрин Гептахлор Диэлдрин ДДТ Мирекс Токсафен Хлордан Эндрин

* Гексахлорбензол в промышленности имеет ограниченное применение и больше используется как пестицид.

Таблица 2

Параметры опасности полихлорированных дибензодиоксинов, дибензофуранов и дифенилов*

Параметры опасности	Особенности действия
Высокая токсичность	Суперэкоотоксиканты, являющиеся клеточными ядами, поражающими все живое
Повсеместность распространения в окружающей среде	Присутствуют во всех составляющих биосферы — в воде, воздухе, почве, пищевых продуктах
Устойчивость к разложению	Чрезвычайно стабильны и существуют (персистируют) в среде десятки и сотни лет
Миграция	Способны с водными и воздушными массами, а также с биотой перемещаться на большие расстояния (трансграничный перенос)
Биоаккумуляция	Включаясь в пищевые цепи, попадают в организм человека, где накапливаются и вызывают различные тяжелые заболевания

* Указанные свойства характерны и для остальных стойких органических загрязнителей, однако их проявление, как правило, менее выражено.

смотрено Стокгольмской конвенцией 2001 г. [6] и вытекает из определения, данного в «Протоколе ООН по стойким органическим загрязнителям...» (1998 г.): «СОЗ представляют собой органические вещества, которые обладают токсическими свойствами, являются стойкими, биологически аккумулируются, предрасположены к трансграничному переносу на большие расстояния и осаждению, могут вызывать значительные негативные последствия для здоровья человека и/или окружающей среды вблизи и вдали от их источников» [7]. Спектр негативных эффектов воздействия СОЗ на здоровье человека весьма разнообразен: злокачественные новообразования, репродуктивная токсичность (как для мужчин, так и для женщин), уродства плода и новорожденных, кожные поражения, нарушения гормональной и иммунной систем, повреждения центральной и периферической нервной системы и другие изменения [8, 9].

Уже из этого перечисления видно, что СОЗ являются потенциально опасными агентами. Однако объективный анализ реальной опасности даже избранных 12 соединений еще далек от завершения, и в первую очередь это касается оценки их канцерогенных свойств [10]. На основании изучения уровня убедительности доказательств канцерогенности для человека (эпидемиологические исследования, хронические опыты на животных, вспомогательные данные, полученные в краткосрочных тестах) эксперты Международного агентства изучения рака (МАИР) оценили канцерогенный риск всех 12 приоритетных стойких органических загрязнителей (табл. 3) [11]. В группу 3 (неклассифицируемые на основании существующих сегодня данных) отнесены полихлорированные дибензофураны, пестициды алдрин, диэлдрин, эндрин. Пестициды хлордан, гептахлор, ДДТ, токсафен, мирекс и гексахлорбензол вошли в группу 2Б (возможные канцерогены для человека), а в группу 2А (весьма вероятные канцерогены) включены полихлорированные дифенилы. К группе 1 (безусловные канцерогены для человека, их в настоящее время насчитывается 87) отнесен лишь 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*n*-диоксин

Таблица 3

Оценка канцерогенного риска для человека «грязной дюжины» стойких органических загрязнителей

Токсиканты группы СОЗ	Канцерогенный риск
Полихлорированные дибензо- <i>n</i> -диоксины, 2,3,7,8-тетрахлордибензо- <i>n</i> -диоксин	1
Полихлорированные дибензофураны	3
Полихлорированные дифенилы	2А
ДДТ	2Б
Хлордан	2Б
Гексахлорбензол	2Б
Гептахлор	2Б
Токсафен	2Б
Мирекс	2Б
Алдрин	3
Диэлдрин	3
Эндрин	3

(ТХДД). В отличие от большинства других веществ группы 1, как правило, имеющих убедительные свидетельства канцерогенности, полученные в эпидемиологических исследованиях, при комплексной экспертной оценке этого вещества (эпидемиологические доказательства канцерогенности для людей признаны лишь ограниченными) приняты во внимание также следующие «механистические» представления: 1) ТХДД вызывает опухоли различных локализаций у разных линий лабораторных животных (грызунов), причем его канцерогенный эффект обусловлен связыванием с Ah-рецептором; 2) Ah-рецептор представляет собой эволюционно-высококонсервативную структуру, осуществляющую одними и теми же путями (механизмами) тождественные функции и у человека, и у животных; 3) концентрации ТХДД в тканях людей, подвергавшихся воздействию диоксинов и относящихся к группе высокого канцерогенного риска, сходны с теми, что определяются в тканях грызунов, обработанных диоксином в дозозависимых экспериментах. В пользу правомочности подобных «механистических» представлений свидетельствуют также и «поддерживающие» данные, полученные в наблюдениях на людях и в экспериментах на животных (сведения по биотрансформации и кинетике, влияние на процессы онтогенеза и репродуктивные функции, установление факта непрямого генотоксического действия диоксинов и других представителей группы СОЗ [12].

В действительности же механизмы наблюдаемых эффектов СОЗ довольно сложны и представляют ряд последовательных событий на молекулярном уровне, которые приводят к изменениям в регуляции работы генов и жизнедеятельности клеток [13]. Все стойкие органические загрязнители действуют прежде всего на эндокринную систему, разрушая ее. Обладая гормоноподобным действием, но не будучи истинными гормонами, подобные «дизрупторы» нарушают нормальное функционирование эндокринной системы. Некоторые из них, как например ДДТ, связываются с тем же белковым рецептором, что и естественные гормоны, блокируя его, и при этом не оказывают гормонального эффекта, другие же лишь имитируют действие гормонов, а третьи (в частности ТХДД) инициируют (запускают) совершенно новые биологические реакции (неконтролируемый рост, изменения метаболизма, сопровождающиеся образованием не характерных веществ, отличных от продуктов нормальных реакций). Принимая во внимание ключевую роль гормонов в основных реакциях жизнедеятельности организма [14], становится понятным и многообразие тех патологических процессов, которые возникают в результате нарушения функционирования этой системы за счет сбоя в работе различных генов, кодирующих синтез ряда белков гормонального метаболизма и факторов роста, что в свою очередь приводит к дисрегуляции репродуктивной и иммунной систем [15]. Но это совсем не означает, что все указанные пути воздействия СОЗ в конце концов приводят к возникновению рака [10].

Ранее предполагалось, что токсикологический эффект диоксинов (как одного из наиболее изученных и биологически активных СОЗ) опосредуется через вызываемые ими повреждения ДНК-мутации. Однако интенсивное изучение их действия в краткосрочных тест-системах показали, что ТХДД в весьма редких

случаях является мутагеном (скорее всего регистрация мутагенного эффекта обусловлена либо артефактом, либо высокими дозами диоксина, способного в таких условиях являться инициатором мутагенности). В стандартных тестах оценки этот диоксин не проявляет мутагенный эффект, он не способен индуцировать мутагенез у бактерий, генные мутации у грызунов *in vivo* и *in vitro*, не активен в тесте на доминантные летальные мутации и лишь в единичных опытах он вызывает хромосомные aberrации и сестринские хроматидные обмены *in vitro*. Вместе с тем этот агент несомненно является генетически активным — он способен вызывать мутации у растений и низших эукариотов, в культурах клеток мышинной лимфомы, повреждает клеточную ДНК, индуцирует трансформацию клеток *in vitro* и тормозит межклеточную коммуникацию [11, 13].

По результатам краткосрочных тестов методом М. Waters [10] построены профили генетической активности большинства стойких органических загрязнителей. При этом в тест-системах с разными точками приложения (end-points) проведено сравнение (по логарифмической единице дозы, LDU) низшей эффективной и высшей неэффективной доз (LED и HD, соответственно). Установлено, что объем имеющейся информации по токсикологии для многих СОЗ явно недостаточен для оценки их канцерогенной активности. Вместе с тем удалось выявить ряд фактов, указывающих на их непрямо генотоксический эффект, который, очевидно, в ряде случаев и условий определяет их отдаленное действие [11].

В настоящее время известно, что большинство канцерогенов является лишь проканцерогенами, т.е. они приобретают реакционную способность после ряда метаболических превращений в организме [15]. Биотрансформацию ксенобиотиков, в том числе и канцерогенов, в которой принимает участие большое количество ферментативных реакций, принято рассматривать как этапный процесс [16]. Суперсемейство цитохрома Р-450, существующее в виде множественных изоформ с различной, но частично перекрывающейся субстратной специфичностью, связывает и метаболизирует неполярные химические соединения, представляя собой первый барьер, определяющий характер и выраженность действия ксенобиотиков [16]. Ферменты этого суперсемейства (а их насчитывается почти 500) являются филогенетически наиболее древней системой детоксикации. Они обнаруживаются у всех видов животных и возникли около 3,5 млрд. лет назад, очевидно, перед разделением про- и эукариотов [17]. Несмотря на обилие изоформ, существенную роль в метаболической активации канцерогенов играют лишь гены трех групп цитохрома Р-450 — СYP1, СYP2, СYP3 [18]. Так, ген СYP1A1 в основном вовлекается в метаболизм повсеместно распространяемых в окружающей среде полициклических ароматических углеводородов (например, бензо[а]пирена), ген СYP1A2 — в метаболизм нитрозоаминов, гетероциклических аминов и афлатоксина В1, а относительно недавно выявленный ген СYP1В1 участвует в метаболизме полихлорированных дибензо-*n*-диоксинов.

В регуляции экспрессии ферментов метаболической активации канцерогенов еще много неясного. Так, в целом для семейства СYP1 доказано участие Ah-рецептора (AhR), но механизмы регуляции экс-

прессии отдельных форм этого фермента различны. Для СYP1A2 доминирующую роль, возможно, играют посттранскрипционные события, тогда как регуляция экспрессии СYP1A1 и СYP1В1 происходит на уровне транскрипции [19]. Установлено, что в случае формы СYP2E1 (из семейства СYP2), в которой идентифицирован лишь один ген, действуют более сложные механизмы регуляции, включающие как транскрипционные, так и посттранскрипционные явления [20]. Показательным примером может служить механизм активации маркерного диоксина — ТХДД [17]. При проникновении лиганда ТХДД + AhR в ядро клетки происходит его связывание с белком Arnt (ядерный переносчик Ah-рецептора) и этот комплекс взаимодействует с ДНК, вызывая экспрессию гена СYP1A1 и нарушая окислительный метаболизм [18, 21]. Важнейшим фактором межиндивидуальной вариабельности в метаболической активации канцерогенов является генетический полиморфизм ферментов биотрансформации. Под этим термином понимается наличие различных последовательностей в данном локусе у разных индивидуумов (т.е. несколько аллелей — структурных состояний определенного гена).

Полиморфизм регуляторных участков гена может служить причиной полиморфизма активности этого гена и усиления экспрессии. Наиболее подробно исследован генетический полиморфизм структурной части генов, кодирующих функциональные проявления ферментов биотрансформации, это касается генов семейств СYP1 и СYP2. Два варианта полиморфизма факторов транскрипции обнаружены в гене AhR [19]. Один из них в экзоне 10* приводит к замене аргинина на лизин, второй же в экзоне 2 — к валину на изолейцин, но, как показано, у людей полиморфизм гена этого рецептора не ассоциирован с раком легкого [22]. Имеющиеся эпидемиологические данные свидетельствуют о росте уровня заболеваемости раком молочной и предстательной желез, органов репродуктивной и пищеварительной систем, респираторного тракта, саркомами мягких тканей и опухолями других локализаций у людей из групп повышенного риска или контактирующих со стойкими органическими загрязнителями на ряде производств [8, 23]. Но, как установлено, СОЗ не имеют главного органа-мишени, а повышают общий онкологический фон. Возможно, что на основании этого факта дается объяснение результатов подавляющего большинства эпидемиологических исследований.

Большой объем информации по изучению канцерогенности СОЗ получен в испытаниях на животных. В большинстве из них установлено, что все СОЗ способны вызывать опухоли различных локализаций у крыс и мышей. Так, ТХДД индуцирует опухоли печени, плоскоклеточный рак твердого неба и языка, легкого, аденомы коры надпочечников, фолликулярноклеточные аденомы и рак щитовидной железы у крыс, а также опухоли подкожной клетчатки, аденомы щитовидной железы и гепатоцеллюлярный рак у мышей. Выявленность канцерогенных эффектов зависит от линии животных. В исследованиях последних лет было твердо установлено наличие промоторных свойств у некоторых СОЗ (полихлорированные дифенилы, ТХДД, ДДТ), которые проявляются лишь при опреде-

* Экзоны — фрагменты гена, кодирующие белок.

ленных условиях и в определенных тканях. Из 12 СОЗ лишь для восьми получены убедительные свидетельства канцерогенности в хронических опытах на животных (два соединения имеют ограниченные доказательства и еще два — неадекватные).

Таким образом, приведенные в настоящей статье данные свидетельствуют о необходимости углубленного изучения канцерогенности стойких органических загрязнителей как в тщательно организованных обследованиях больших популяций и групп риска людей с привлечением современных и высокоинформативных методов и моделей онкоэпидемиологии, так и в репрезентативных испытаниях с применением трансгенных животных и других моделей современной молекулярной биологии, а также в краткосрочных тестах нового поколения, ориентированных на выявление не прямых генотоксических эффектов. Крайне необходима разработка количественных методов оценки риска, учитывающих условия контакта людей с органическими загрязнителями, пути их поступления в организм, особенности накопления и метаболизма. С другой стороны, в силу таких особенностей СОЗ, как высокий фактор биоконцентрации, длительность персистенции и перенос на большие расстояния, крайне важным представляется научное обоснование так называемой допустимой суточной дозы — показателя, должного отражать СОЗ-нагрузку на организм (этот показатель количественно широко варьируется в гигиенических регламентах разных стран). Указанные факторы опасности СОЗ в сочетании с длительностью латентного периода развития опухолей, отсроченностью возникновения болезни с момента контакта с канцерогеном, повсеместностью распространения СОЗ в окружающей среде, а также нынешние уровни их воздействия на население дают основания полагать, что стойкие органические загрязнители представляют несомненную потенциальную опасность для людей. Но отсутствие методологии интегральной количественной оценки не позволяет оценить уровень реального онкологического риска и принятия соответствующих превентивных мер адекватного обеспечения безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

- World Cancer Report. Eds: B.W. Stewart, P. Kleihues. Lyon: IARC Press, 2003, 351 p.
- IARC. Cancer Research for Cancer Control. Lyon: IARC, 2001, 33 p.
- Cellular and Molecular Biology of Cancer. Eds: L.M. Franks, N.M. Teich. Oxford, New-York, Tokyo: Oxford University Press, 1997, 458 p.
- Colborn T., Dumanoski D., Meyers J.P. Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence and Survival? New-York: Penguin, 1996, 316 p.
- O'Brien M. Journal of Environmental Law and Litigation, 1996, v. 11, p. 1—30.
- UNEP. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. Geneva: UNEP Chemicals, 2001, 53 p.
- UNEP. Persistent Organic Pollutants. Information Kit. Montreal: UNEP, 1998, 33 p.
- Ревич Б.А. Последствия воздействия стойких органических загрязнителей на здоровье населения. М.: Джеймс, 2000, 48 с.
- Shecter A. Dioxins and Health. Binghamton: Plenum Press, 1994, 837 p.
- Худoley В.В. Токсикология диоксинов. М.: Джеймс, 2000, 40 с.
- IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. Lyon: WHO/IARC, 1997, v. 69, 666 p.
- Oris P., Kaatz C.L., Perry K., Asbury J. Persistent Organic Pollutants (POPs) and Human Health. New-York: WFPNA, 2000, 38 p.
- Худoley В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. СПб.: изд. НИИХ СПбГУ, 1999, 419 с.
- Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000, 199 с.
- Guengerich F.P. Carcinogenesis, 2000, v. 21, p. 345—351.
- Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. Новосибирск: изд. СО РАН, 2000, 85 с.
- Худoley В.В. Экологическая генетика, 2004, т. 1, № 1, с. 18—26.
- Fujii-Kuriyama Y., Ema M., Mimura J., Matsushita N., Sogawa K. Pharmacogenetics, 1995, v. 5, p. 149—153.
- Perdew G.H., Hollenback C.E. J. Biochem. Toxicol., 1995, v. 10, p. 95—102.
- Garte S., Sogawa K. Ah-receptor gene polymorphisms and human cancer susceptibility. In: Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer. Eds: P. Vineis e. a. Lyon: IARC Scientific Publication, 1999, № 148, p. 149—158.
- Kobayashi A., Sogawa K., Fujii-Kuriyama Y. J. Biol. Chem., 1996, v. 271, p. 12310—12316.
- Kawajiri K., Watanabe J., Eguchi H. e. a. Pharmacogenetics, 1995, v. 5, p. 151—158.
- Худoley В.В., Гусаров Е.Е., Клинский А.В. и др. Стойкие органические загрязнители: Пути решения проблемы. СПб.: изд. НИИХ СПбГУ, 2002, 363 с.