

*Г.А. Белицкий, К.И. Кирсанов, Л.В. Кривошеева, Е.А. Лесовая,
Л.Г. Соленова, М.Г. Якубовская*

Канцерогенная опасность «неканцерогенных» соединений

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Благодаря высоким темпам индустриализации в биосфере растет содержание как полных канцерогенов, так и соединений, не способных самостоятельно индуцировать опухоль, но, как выяснилось в последнее время, вызывающих в клетке изменения, соответствующие отдельным звеньям в цепи канцерогенеза. Часть из этих соединений представляет большой экономический интерес, в связи с чем международное соглашение разрешает их неограниченное производство. В то же время при совместном действии эти «полуканцерогены» могут либо вызвать злокачественную трансформацию, либо стимулировать действие убиквитарно (повсеместно) распространенных канцерогенов. Насыщение биосферы такими ксенобиотиками может быть одним из универсальных факторов наблюдаемого роста онкологической заболеваемости. В связи с этим практика оценки канцерогенной опасности химических соединений по механистическим признакам должна быть изменена, поскольку не учитывает действие канцерогенного фона окружающей среды. Эксперименты *in vitro* следует проводить не только в стандартных очищенных средах, но и с добавлением как отдельных, так и суммы основных компонентов биосферного загрязнения в концентрациях, обнаруживаемых, например, в крови из пуповины новорожденных и материнском молоке. Такие добавки необходимо создавать и стандартизовать как это принято для эталонных образцов.

Ключевые слова: канцерогенез, не канцерогенные ксенобиотики, загрязнение биосферы, профилактика рака

Введение

Рост онкологической заболеваемости и смертности носит глобальный характер. Так, по оценке Международного агентства по изучению рака (МАИР) в мире за 4 года с 2012 по 2018 г. число новых случаев злокачественных опухолей увеличилось на 4 миллиона человек, а смертность на 1,4 миллиона [1]. В России «грубый» показатель онкологической заболеваемости на

100 000 населения в 2019 г. увеличился на 2,5% по сравнению с 2018 г. и на 26,8% по сравнению с 2009 г. [2–4]. На увеличение онкологической заболеваемости и смертности влияет комплекс причин. В их числе с одной стороны, старение и рост населения, совершенствование методов диагностики онкологических заболеваний, массовый скрининг наиболее распространенных форм опухолей, а с другой — вредные привычки, профессиональная деятельность, экспонирование большими дозами солнечной радиации в результате развития транспортных средств и большей мобильности населения, а также растущее загрязнение биосферы ксенобиотиками антропогенного происхождения. Составляющие этой категории загрязнителей можно условно разделить на известные и неизвестные. Основную группу известных составляют многие углеводороды, в том числе канцерогенные, сернистый газ, тяжёлые металлы, альдегиды, радиоактивные изотопы, оксиды азота, в том числе окись азота, являющаяся важнейшим регулятором гомеостаза многих жизненно важных систем клетки и проявляющая проканцерогенное действие при повышенных концентрациях. Общий объем выбросов загрязняющих веществ по России в 2019 г., составил (по данным Росприроднадзора) 22734 тыс. тонн. В региональном разрезе наибольший объем выбросов был зафиксирован в Москве — 933,9 тыс. тонн вредных соединений [5]. Компоненты этой сложной смеси взаимодействуют между собой, и результатом этого взаимодействия может быть усиление канцерогенных свойств отдельных из них или превращение не канцерогенных в активные канцерогены, как это показано для полициклических ароматических углеводородов. Например, в атмосфере, загрязненной промышленными и транспортными выбросами полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), происходит их взаимодействие с окислами азота с образованием нитрополиаренов. В результате не канцерогенные ПАУ, например, пирен и хризен, превращаются в канцерогенные нитропирен и нитрохризен [6, 7]. Большую опасность представляют и не распознанные канцерогены, поскольку половина химических соединений, разрешенных до

2011 г. для крупнотоннажного производства и глобального распространения, не изучена на бластомогенную активность [8]. Кроме того, антропогенные соединения могут быть абсолютно негенотоксичными, но обладать промоторным действием, аналогично тому как в классических экспериментах Беренблума кротонное масло, обеспечивая промоцию, многократно усиливало действие малых доз иницирующих канцерогенов агентов диметилбензантрацена (ДМБА) и бенз(а)пирена.

Распознавание канцерогенов и оценка потенциального риска

Стремление человечества к комфорту заставило идти на компромисс с безопасностью средств, обеспечивающих его, в виде введения пороговых концентраций потенциально опасных соединений. Применительно к оценке канцерогенной опасности соединений с установленными признаками потенциальной канцерогенности этот компромисс выразился в договоренности о градации риска их применения от безусловно до сомнительного. Бесспорными показателями канцерогенной опасности были и остаются данные эпидемиологических исследований, но они появляются спустя много лет после начала применения агента, когда к нему экспонирован значительный контингент, и возможность предотвратить развитие злокачественных новообразований практически отсутствует. Для новых соединений, полезные свойства которых востребованы в промышленности и быту, вопрос решается на основе результатов исследования изолированного действия каждого агента без учета его возможной роли в суммарном действии ксенобиотиков биосферы. В связи с этим глобальное распространение получили «полуканцерогены», т. е. соединения самостоятельно не канцерогенные, но обладающие способностью в интегрированной системе вызывать или стимулировать канцерогенез [9]. К этой категории относятся многие гербициды, инсектициды, фунгициды и другие соединения, массированное применение которых привело к их распространению по всей поверхности Земли. Например, в Антарктиде на поверхности ледникового панциря осело более 2000 тонн 4,4-дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ), применявшегося в середине XX в., а в Швеции в 1972 г. выпало с осадками ДДТ больше, чем производилось в этой стране в год.

Когда изучение механизмов канцерогенеза определило ведущие составляющие этого процесса, стало очевидным, что потенциально канцерогенную опасность может представлять агент, который обладает способностью вызывать хотя бы один из эффектов, способствующих ре-

ализации любого из выявленных звеньев канцерогенеза [9–12]:

1. повышение уровня повреждения ДНК и ингибирование ее репарации, вызывающие дестабилизацию генома;

2. индукция автономной пролиферации, определяющей нерегулируемое размножение опухолевых клеток;

3. нарушение чувствительности к сигналам остановки пролиферации, также определяющей нерегулируемое размножение опухолевых клеток;

4. резистентность к индукции запрограммированной гибели клетки, обеспечивающей появление клеток с дестабилизированным геномом;

5. нарушение клеточного метаболизма в виде метаболического перепрограммирования клетки в процессе канцерогенеза, что определяет большую выживаемость/конкурентоспособность опухолевых клеток;

6. активация ангиогенеза, лимфогенеза и васкуломимикрии, что обеспечивает поступление необходимых веществ в опухолевые клетки и отток продуктов метаболизма;

7. индукция хронического воспаления с устойчивой продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов, простагландинов, активных форм кислорода и азота, приводящее к прогрессирующей геномной нестабильности, нарушению микроокружения, иммунного надзора и к другим процессам, способствующим канцерогенезу;

8. индукция эпителиально-мезенхимального перехода, с которым связаны инвазия и метастазирование опухолевых клеток;

9. уход от иммунного надзора, что обеспечивает формирование клона опухолевых клеток из трансформированной клетки;

10. нарушение гормональной регуляции, обеспечивающее повышение пролиферативной активности опухолевых клеток.

Примеры активации различных звеньев канцерогенеза антропогенными ксенобиотиками приведены в таблице.

Повышение канцерогенного риска условно не канцерогенными соединениями

Ввиду наличия в биосфере определенного количества полных канцерогенов антропогенного и природного происхождения (канцерогенные ПАУ, нитро-ПАУ, мышьяк и др.) показана возможность их сочетанного действия с условно не канцерогенными соединениями, вызывающими, например, усиление метаболической активации проканцерогена, ингибирование апоптоза или стимуляцию ангиогенеза. Это было продемонстрировано в экспериментах с использованием

Звенья цепи химического канцерогенеза, активируемые антропогенными ксенобиотиками

Звено в цепи канцерогенеза	Примеры антропогенных ксенобиотиков биосферы	Использование	Виды нарушений	Источники
Дестабилизация генома	Наночастицы диоксида титана, углеродные нанотрубки, свинец, никель кобальт, ртуть	Широкое использование в промышленности, контаминация продуктов питания	Хромосомные аберрации вследствие взаимодействия с компонентами митотического веретена или белками, участвующими в сегрегации хромосом	13–17
	Бисфенол А	Изготовление упаковок для пищевых продуктов, бутылок для воды, в том числе детских, медицинских устройств		18
	Беномил	Фунгицид	Разрушение микротрубочек веретена, образование микроядер	19
	Фолпет	Фунгицид	Ингибирование p53 и киназ контрольных точек ATM/ATR	20
	Галобензохиноны	Побочные продукты хлорирования питьевой воды	Образование аддуктов с белками и ДНК; модификация ферментов метилирования и деметилирования ДНК	21
Нечувствительность к сигналам остановки пролиферации	Бисфенол А	См. выше	Нарушение проницаемости щелевых контактов, особенно смесью пестицидов и галогенизированных бифенилов	22, 23
	Диэлдрин, токсафен, ДДТ	Пестициды		
	Полихлорированные, полибромированные бифенилы	Трансформаторы, теплоносители, смазки, присадки к пестицидам, ретарданты, гидравлические жидкости, клеи, мастики, краски		
Автономность сигналов пролиферации	Ципродинил, этоксазол, имазалил, лактофен, манеб, метоксихлор, фосфолан, пиридабен		Взаимодействие с AhR, белками AP-1, рецепторами эстрогенов и андрогенов, а также с PPAR, факторами роста и их рецепторами. Образование аутокринной петли пролиферации и/или паракринной стимуляции роста стромальных клеток, стимулирующих размножение опухолевых	24–28
	Фталаты, ацетат тренболон		Взаимодействие с AhR, рецепторами стероидных гормонов, и PPAR	29, 30
Резистентность к апоптозу	Бисфенол А	См. выше	Ингибирование TP53 и нижележащих звеньев передачи сигнала, а также активность регуляторов клеточного цикла p21WAF1 и RB, и проапоптотического белка Bax	31, 32
	Хлороталонил	Фунгицид	Ингибирование тиолзависимых ферментов, необходимых для действия каспаз	33
	Дибутилфталат, диэтилгексилфталат	Пластификаторы	Подавление апоптоза путем увеличения внутриклеточного соотношения Bcl-2/Bax. Связывание с рецепторами эстрогенов, имитация их эффектов	34, 35
Нарушение клеточного метаболизма	Акролеин	В резиновой промышленности, при производстве глицерина, лекарственных препаратов	Метаболическое перепрограммирование клетки, при котором основным источником энергии становится гликолиз	9, 36
	Циперметрин, диазином, гекситазокс, малатион, зотенон	Пестициды, инсектициды, акарициды		

Звено в цепи канцерогенеза	Примеры антропогенных ксенобиотиков биосферы	Использование	Виды нарушений	Источники
Хроническое предопухоловое воспаление	Бисфенол А	См. выше	Изменение продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, простагландинов, активных форм кислорода и азота	37, 38
	Атразин	Гербицид		
Неоангиогенез	Диниконазол 2,2-бис (п-гидроксифенил)-1,1,1-трихлорэтан	Фунгицид, Инсектицид	Действие на MMP1, uPAR, VCAM1 и тромбомодулин	39, 40
	Зирам	Фунгицид, в резиновой промышленности	Активация MAPK	
	E230 бифенил	Пищевой консервант		
	Перфтороктан-сульфонат	Компонент многих промышленных продуктов	В клетках эндотелия активация АФК, ремоделирование актиновых филаментов и изменение клеточной проницаемости	
	Метоксихлор	Инсектицид	Индукция экспрессии VEGF, VEGFR2 и ANG1	
	Бисфенол АF	Мономер для специальных полимеров при производстве косметики, резины и др.	Активация ERR- α и инактивация ERR- β	
Инвазия и метастазирование	Тетрабромбис, Бисфенол А	См. выше	Активация эпителиально-мезенхимального перехода, нарушение сигналинга Src/HER1/STAT5B и HER1/ERK1/2	41-43
	Ацетанилид	Пластификатор, прекурсор сульфаниламидных препаратов		
	1,1-дихлор-2,2-бис (4-хлорфенил) этилен	Инсектицид		
	Гексахлорбензол	Инсектицид		
	Полихлорированные бифенилы	См. выше		
Нарушение иммунной защиты	Манеб	Фунгицид	Ингибирование белков, связанных с иммунной защитой: ADORA1 (рецептор аденозина А1, ингибирующий Т-клеточный ответ); AKT1 (ключевой фермент сигнального пути PI3K/AKT); CCL2 и CCL26 (провоспалительные хемокины); CD40 (костимулирующий белок антигенпредставляющих клеток); CD69 (ранний антиген активации Т-лимфоцитов); COL3A1 (коллаген, способствующий агрегации тромбоцитов); CXCL10 (хемоаттрактант моноцитов, макрофагов, Т-клеток, NK-клеток и дендритных клеток); CXCL9 (монокин, регулирующий миграцию, дифференциацию и активацию иммунных клеток); EGR1 (белок 1 ранней реакции роста); HIF-1 α (фактор, индуцируемый гипоксией); IGF1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста 1); IL-1 α и IL-6 (провоспалительные цитокины)	44, 45
	Перидабен	Инсектицид		
	Пираклостробин	Фунгицид		
	Флуоксастробин	Фунгицид		
	Зоксамид	Фунгицид		
	Пропагрит	Пестицид		
	Квиноксифен	Фунгицид		
	Дазомет	Фунгицид		
	3-йодо-2-пропинил-бутилкарбамат	Фунгицид, консервант		
	(Z,E)-фенпероксимат	Пестицид		
	Алахлор	Гербицид		
	Метиленбистиоцианат	Фунгицид		
	Тебупиримфос	Пестицид		
	Тиодикарб	Инсектицид		
	Трифлуксистробин	Фунгицид		
	Триклозан	Антисептик		
	2,4-дихлор-феноуксусная кислота	Гербицид		
Карбарил	Инсектицид			
Циперметрин	Пестицид			
Бисфенол А	См. выше			
Эндокринные дизрапторы	Бисфенол А	См. выше	Влияние на рецепторы гормонов: связывание, антагонизм или агонизм, разрушение. Изменение кофакторов, факторов транскрипции и транскриптов. Модификации хроматина, метилирование ДНК и экспрессия некодирующей РНК. Изменение экспрессии и связывающей способности белков крови. Влияние на инактивацию гормонов. Влияние на эндокринные железы: атрофия, гиперплазия, гипертрофия и др.	46-48
	Дихлордифенил, трихлорэтан	Загрязнитель пищевых продуктов		
	Ди(2-этоксил) фталат	Пластификатор и ингридиент косметики		
	Метоксиуксусная кислота	Загрязняет лаки, краски, полупроводники		
	Перхлорат	Находится в спичках, питьевой воде		
	Полихлорированные бифенилы (>200 соединений)	Гидравлические жидкости, замазки, клеи, мастики, краски и др.		

широко распространенных пестицидов, гербицидов и фунгицидов, в частности, на примере винклозолина, фунгицида из ряда дикарбоксимидов, к которым относятся также ипродион, процимидон и другие. Винклозолин, широко использовавшийся более 20 лет для защиты огородных культур от гнилостных и плесневых грибков, долгое время сохраняется в овощах и фруктах и, следовательно, попадает с пищей в организм человека. Он был разрешен к неограниченному применению, поскольку не проявил генотоксических свойств во многих классических тестах (тест Эймса, индукция обмена сестринских хроматид в клетках китайского хомячка, опосредованный хозяином тест на *Salmonella typhimurium*, тест на доминантные летали у мышей, индукция хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека). Кроме того, пероральное введение винклозолина крысам и мышам не приводило ни к образованию аддуктов, ни к кластогенным эффектам. В меньшинстве оказались работы с сомнительным результатом. На основании этого было решено, что винклозолин не является генотоксикантом и может быть использован в практике сельского хозяйства [49].

В дальнейшем выяснилось, что он может усиливать генотоксические эффекты полных канцерогенов, в частности, бенз(а)пирена (БП), значительно увеличивая экспрессию изоформы CYP1A1, активирующей этот проканцероген до генотоксических электрофильных метаболитов [50–51]. Бисфенол А усиливал канцерогенное действие другого полного канцерогена ДМБА на закладки молочной железы мышей как трансплацентарно, так при воздействии в процессе вскармливания новорожденных. При этом бисфенол А стимулировал коактиваторы стероидных рецепторов erbB3 и Akt и усиливал фосфорилирование белка Akt, что приводило к уходу трансформированных клеток от апоптоза и усилению их пролиферации [52]. Этот агент является одним из представителей группы ксенобиотиков, обозначаемых как эндокринные дизрапторы, которые оказывают гормоноподобное действие, нарушающее регуляцию эндогенными гормонами процессов жизнедеятельности. Таким свойством обладают многие пестициды, гербициды, полихлорированные бифенилы, полибромидные бисфеноловые эфиры, фталаты и др. (см. таблицу). Они могут нарушать экспрессию и активность ферментов, а также субстратов для синтеза гормонов, изменять рецепторы гормонов, внутриклеточный транспорт, экспрессию и связывающую способность белков крови, метаболическую активацию и инактивацию гормонов. В результате их воздействия может происходить гиперплазия

эндокринных желез или их атрофия, а также ряд других изменений [47].

Ксеноэстрогены внешней среды являются постоянным источником гормональной стимуляции человека и животных и повышения риска возникновения рака гормонзависимых органов, в частности молочной железы. Наиболее распространенными из них являются бисфенол А, метилпарабен и перфтороктановая кислота. В культуре эпителия нормальной молочной железы был показан четкий синергизм ингибирования смесью этих ксеноэстрогенов рецептора ER β и апоптоза по сравнению с суммой индивидуальных эффектов каждого из них ($p < 0.001$) на фоне аддитивного повышения содержания ER α , увеличения его фосфорилированной фракции, перехода клеток в S-фазу и усиления пролиферации [53].

Увеличение числа онкологических заболеваний происходит не только у взрослых. Ежегодный прирост этой патологии среди детей в США за период 1975–2002 г. составлял в среднем 0,6%, а в Европе до 1%. В России за период 1993–2004 г. показатель онкологической заболеваемости детей вырос на 20%: с 9,62 до 11,59 на 100 тыс. детского населения. Ее рост за более длительный срок с 1993 по 2018 г. составил 32% [54, 55].

Анализ причин роста детской заболеваемости позволяет сузить круг провоцирующих факторов, поскольку исключает вредные привычки, профессиональную деятельность, профосмотры и роль общего взросления популяции. Из других известных составляющих, таких как наличие наследственных синдромов, намного более динамично растет загрязнение окружающей среды соединениями, разносторонне способствующими канцерогенезу. Изучение роли растущего загрязнения биосферы «полуканцерогенными» соединениями в повышении детской онкологической заболеваемости стало в настоящее время одной из острых проблем. Показано, что многие из этих соединений способны преодолевать плацентарный барьер и оказывать патологическое действие на плод на различных этапах его развития. Остатки пестицидов и других антропогенных загрязнителей биосферы обнаруживаются в крови из пуповины и в меконии новорожденных. При этом в клетках крови появляются хромосомные аномалии, характерные для лейкозов. В частности, при пренатальной экспозиции к пропоксису — инсектициду с широким спектром действия, было отмечено удвоение частоты транслокации t [8, 21], приводящей к образованию слитых транскриптов AML1-ETO, которые характерны для острого миелолейкоза. Данные о повышенной частоте лейкозов у детей, родители которых

профессионально работали с пестицидами, подтверждают возможность трансплацентарного лейкемогенеза [56–58]. Остатки пестицидов и других ксенобиотиков контаминируют также детское питание. European Food Safety Authority (EFSA) установило в 2018 г. безопасное содержание остатков пестицидов в питании младенцев моложе 16 нед и детей младшего возраста на уровне 0,01 мг/кг или 0,0026 мг/кг массы тела ребенка в день, однако эта норма в большинстве стран не соблюдается [59].

Большой интерес приобретает в настоящее время и вопрос о роли пренатальной экспозиции к «полукаncerогенам» в росте онкологической заболеваемости у подростков и взрослых. Экспериментально показано, что воздействие бисфенола А, винклозолина и атразина трансплацентарно или в раннем постнатальном периоде, повышает у старых самцов крыс вероятность возникновения опухоли простаты, которой предшествует эпигенетическое репрограммирование генов, участвующих в развитии воспаления ее латеральной доли. Выяснилось, что низкие дозы этих агентов влияют на активность связывания рецепторов андрогенов в предстательной железе, тканевую организацию и экспрессию цитокератина, а также увеличивают объем простаты, количество и размер дорсолатеральных артерий. У самок в результате таких воздействий увеличивалась частота возникновения рака молочной железы.

По-видимому, это может касаться и человека, поскольку содержание бисфенола А, измеренное в крови у взрослых в США составило от 0,37 до 1,24 мкг/л. В культуре клеток человека такое содержание бисфенола А приводило к активации цАМФ-зависимых и цГМФ-зависимых путей усиления пролиферации. При этом изменялась организация гистонов и метилирование промоторов ряда генов, что в раннем периоде развития плода может привести к длительному изменению их экспрессии и быть причиной повышенной чувствительности к канцерогенным факторам в дальнейшем [60, 61].

Возражением против этого было мнение о недостаточной активности низких концентраций этих агентов для получения канцерогенного эффекта. В значительной степени эти соображения происходили из экстраполяции данных, полученных при испытании соединений в диапазоне высоких доз, на низкие дозы, предполагая, что кривая зависимости доза-эффект имеет монотонный линейный характер и после определенного уровня упирается на оси ординат в нулевую точку. Это положение опровергнуто на примере многих биологически активных соединений, в том числе так называемых эндокринных дизрапторов — функциональных аналогов гормонов, которые

связываются с гормональными рецепторами и вызывают те же эффекты, что и эндогенные гормоны. Эти соединения, к которым относятся среди прочих бисфенол А, диэтилстильбэстрол, эндосульфат, дихлордифенилдихлорэтилен (DDE), диэдрин и нонилфенол, были активны на экспериментальных моделях в наномолярных и пикомолярных концентрациях далеко за пределами нулевой точки, предсказываемой в случае линейной зависимости доза-эффект [62–64].

В частности, исследование 85 химических соединений среди загрязнителей биосферы, способных воздействовать на ключевые звенья канцерогенеза, показало, что 50 (59%) из них вызывают изменения в этих точках при концентрациях, соответствующих их фоновому содержанию во внешней среде, причем у 15 зависимость доза-эффект была не линейной [65].

Более того, на материале обследования 186 женщин больных раком молочной железы в сравнении со 196 здоровыми женщинами была показана четкая корреляция между содержанием в крови суммы ксеноэстрогенов и риском заболевания раком молочной железы. Содержание отдельных эндокринных дизрапторов с этим показателем не коррелировало [66].

Все это дает основание полагать, что растущее загрязнение биосферы биологически активными соединениями может быть одной из существенных причин повышения онкологической заболеваемости и диктует необходимость пересмотра парадигмы и практики испытания химических соединений на канцерогенную активность с учетом их потенциальной опасности при совместном действии с суммой глобально распространенных антропогенных ксенобиотиков.

Рекомендации к тестированию новых соединений

Хотя в настоящее время изменение парадигмы тестирования на канцерогенность новых химических соединений не вышло за рамки эпидемиологического и экспериментального обоснования, представляется возможным предложить некоторые практические рекомендации. Испытание нового соединения должно производиться не только изолированно, но и на фоне загрязнителей биосферы. Конкретный набор комбинаций с этими загрязнителями должен определяться предназначением испытуемого соединения и диапазоном его распространения. Например, соединения для канцерогенно опасных производств, должны в первую очередь быть испытаны в сочетании с агентами, создающими эту опасность. В частности, на производствах резино-латексной и лакокрасочной

промышленности, эти соединения должны быть испытаны в первую очередь в комбинации с проканцерогенными N-нитрозосоединениями и нафтиламинами, которые загрязняют производственные пространства, а также с разрешенными к использованию на данном производстве соединениями с классом канцерогенной опасности 2A и 2B по классификации МАИР. Далее возможны испытания в сочетании с наиболее распространенными загрязнителями биосферы типа полициклических углеводородов, диоксинов, солей канцерогенных металлов, эндокринных дисрапторов и др. Новые соединения для сельского хозяйства необходимо испытывать, помимо убиквитарных загрязнителей из групп хлорорганических или фосфорорганических пестицидов, полихлорированных бифенилов, бисфенолов, в сочетании с другими используемыми пестицидами, стимуляторами роста растений и животных, химическими удобрениями и т.д. Более широкий диапазон сочетаний необходим при испытаниях соединений для пищевой и фармацевтической промышленности, включающий помимо большинства упомянутых соединений консерванты типа парабенов, а также фталаты, имитирующие структуру эстрогенов, и подобные им агенты.

Представленное направление обсуждается в литературе, но в практическом аспекте не разработано, и на данном этапе нуждается не только в дальнейших исследованиях, но и в создании банка эталонных добавок для внедрения их использования в практику тестирования новых химических соединений.

Заключение

Таким образом, при определенном сочетании убиквитарно распространенных соединений, отнесенных к категории не канцерогенных, их суммарный эффект может быть достаточным для существенного влияния на детскую и взрослую онкологическую заболеваемость. Эта возможность должна быть учтена в практике тестирования новых химических соединений на канцерогенную активность, поскольку в последние годы парадигма оценки канцерогенности новых химических соединений сместилась в сторону механистических показателей, которые приобретают равный статус с данными хронических экспериментов на животных. Эти показатели, получаемые в экспериментах *in vitro*, производятся с использованием максимально очищенных питательных сред и реагентов, то есть при полном «отключении» от контаминантов той среды, в которой обитает человек. В связи с этим представляется необходимым, наряду с данными, получаемыми в «чистых» системах и свидетельствующих об индивидуальных свойствах из-

учаемого соединения, производить параллельно эксперименты на фоне отдельных загрязнителей биосферы или суммы экстрактов убиквитарных контаминантов в количествах, соответствующих их содержанию в крови из пуповины или/и грудном молоке. Такой показатель будет более реально отражать опасность исследуемого соединения, в том числе в пренатальном и постнатальном периодах развития человека. Для этой цели необходима разработка системы эталонных образцов добавок и внедрение их использования в практику.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом Российского научного фонда (грант 17-15-01526).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA // Cancer J. Clin. 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Cancer care in Russia in 2019 / Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, A.O.Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A.Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2020 (In Russ.)].
3. Статистика злокачественных новообразований в России и СНГ в 2012 г. / Под ред. М.И.Давыдова, Е.М.Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014 [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS in 2012 / Ed. by M.I.Davydov, E.M.Aksel. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2014 (In Russ.)].
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Cancer care in Russia in 2018 / Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A.Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2019 (In Russ.)].
5. Министерство природных ресурсов и экологии Российской Федерации. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2019 году». М., 2020 [Ministry of Natural Resources and Environment of the Russian Federation, Government report «About the environmental condition and care in Russian Federation in 2019». Moscow, 2020 (In Russ.)].
6. Левинский С.С., Хесина А.Я., Кривошеева Л.В., Хитрово И.А. (1998) Способ качественного и количественного определения в сложных смесях и экстрактах нитропроизводных полициклических ароматических углеводородов, имеющих фосфоресценцию в

- замороженных растворах. Патент РФ № 2122199 [Levinsky S.S., Khesina A.Ya., Krivosheeva L.V., Khitrovo I.A. (1998) The procedure of qualification and quantification of nitroderivatives of polycyclic aromatic carbohydrates phosphorescenting in frozen solution in multicomponent mixtures and extracts. Patent of Russian Federation № 2122199 (In Russ.)].
7. Кривошеева Л.В., Хитрово И.А., Оглоблина А.М. и др. Интегральная оценка мутагенного и канцерогенного потенциала дымовых выбросов при термическом уничтожении биомедицинских отходов // *Фундаментальные исследования*. 2014;10(8):1514–1523 [Krivosheeva L.V., Khitrovo I.A., Ogloblina A.M. et al. Integral evaluation of mutagenic and carcinogenic potential of smoke emissions in the course of thermic decomposition of biomedical waste // *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014;10(8):1514–1523 (In Russ.)].
 8. Christiani DC. Combating environmental causes of cancer // *N. Engl. J. Med.* 2011;364:791–793. doi:10.1056/NEJMp1006634
 9. Goodson WH, Lowe L, Carpenter DO et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead // *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl. 1):S254–S296. doi:10.1093/carcin/bgv039 Review S254
 10. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16:S45–56. doi:10.1038/s41574-019-0273-8
 11. Preston RJ. Extrapolations are the Achilles heel of risk assessment // *Mutat. Res.* 2005;589(3):153–157. doi:10.1016/j.mrrev.2005.03.001
 12. Guyton KZ, Kyle AD, Aubrecht J et al. Improving prediction of chemical carcinogenicity by considering multiple mechanisms and applying toxicogenomic approaches // *Mutat. Res.* 2008;681(2–3):230–240. doi:10.1016/j.mrrev.2008.10.001
 13. Langie S, Koppen G, Desaulniers D et al. Causes of genome instability: the effect of low dose chemical exposures in modern society // *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl. 1):S61–S88. doi:10.1093/carcin/bgv031
 14. Yildiz A, Kaya Y, Tanriverdi O. Effect of the Interaction Between Selenium and Zinc on DNA Repair in Association With Cancer Prevention // *J. Cancer Prev.* 2019;24(3):146–154. doi:10.15430/JCP.2019.24.3.146
 15. Chervona Y, Arita A, Costa M. Carcinogenic metals and the epigenome: understanding the effect of nickel, arsenic, and chromium // *Metallomics*. 2012;4:619–627. doi:10.1039/c2mt20033c
 16. Kuempel ED, Jaurand M-C, Møller P et al. Evaluating the mechanistic evidence and key data gaps in assessing the potential carcinogenicity of carbon nanotubes and nanofibers in humans // *Crit. Rev. Toxicol.* 2017;47(1):1–58. doi:10.1080/10408444.2016.1206061
 17. Winkler HC, Notter T, Meyer U, Naegeli H. Critical review of the safety assessment of titanium dioxide additives in food // *J. Nanobiotechnology*. 2018;16:51. doi:10.1186/s12951-018-0376-8
 18. Ribeiro-Varandas E, Pereira HF, Monteiro S et al. Bisphenol A Disrupts Transcription and Decreases Viability in Aging Vascular Endothelial Cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15(9):15791–15805. doi:10.3390/ijms150915791
 19. Vela-Corcía D, Romero D, de Vicente A, Pérez-García A. Analysis of β -tubulin-carbendazim interaction reveals that binding site for MBC fungicides does not include residues involved in fungicide resistance // *Sci Rep.* 2018;8:7161. doi:10.1038/s41598-018-25336-5
 20. Canal-Raffin M, L'Azou B, Martinez B et al. Physicochemical characteristics and bronchial epithelial cell cytotoxicity of Folpan 80 WG® and Myco 500®, two commercial forms of folpet // *Part. Fibre Toxicol.* 2007;4:8. doi:10.1186/1743-8977-4-8
 21. Lan J, Rahman SM, Gou N et al. Genotoxicity Assessment of Drinking Water Disinfection Byproducts by DNA Damage and Repair Pathway Profiling Analysis // *Environ. Sci. Technol.* 2018;52(11):6565–6575. doi:10.1021/acs.est.7b06389
 22. Kang KS, Wilson MR, Hayashi T et al. Inhibition of gap junctional intercellular communication in normal human breast epithelial cells after treatment with pesticides, PCBs, and PBBs, alone or in mixtures // *Environ. Health Perspect.* 1996;104(2):192–200. doi:10.1289/ehp.96104192
 23. Lin ZX, Kavanagh T, Trosko JE, Chang CC. Inhibition of gap junctional intercellular communication in human teratocarcinoma cells by organochlorine pesticides // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986;83:10–19. doi:10.1016/0041-008x(86)90318-2
 24. El-Fattah Ibrahim SA, Abudu A, Jonhson E et al. The role of AP-1 in self-sufficient proliferation and migration of cancer cells and its potential impact on an autocrine/paracrine loop // *Oncotarget.* 2018;9(76):34259–34278. doi:10.18632/oncotarget.26047
 25. Kawada M, Inoue H, Ohba S et al. Stromal Cells Positively and Negatively Modulate the Growth of Cancer Cells: Stimulation via the PGE2-TNF α -IL-6 Pathway and Inhibition via Secreted GAPDH-E-Cadherin Interaction // *PLoS One.* 2015;10(3):e0119415. doi:10.1371/journal.pone.0119415
 26. Skobe M, Fusenig NE. Tumorigenic conversion of immortal human keratinocytes through stromal cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:1050–1055. doi:10.1073/pnas.95.3.1050
 27. Seeger B, Klawonn F, Nguema Bekale B, Steinberg P. Mixture Effects of Estrogenic Pesticides at the Human Estrogen Receptor α and β // *PLoS One.* 2016;11(1):e0147490. doi:10.1371/journal.pone.0147490
 28. Heindel JJ, Belcher S, Flaws JA et al. Data integration, analysis, and interpretation of eight academic CLARITY-BPA studies // *Reprod. Toxicol.* 2020;98:29–60. doi:10.1016/j.reprotox.2020.05.014
 29. Giuliani A, Zuccarini M, Cichelli A et al. Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact // *Int. J. Environ. Res.* 2020;17(16):5655. doi:10.3390/ijerph17165655
 30. Zhao JX, Hu J, Zhu M-J, Du M. Trenbolone enhances myogenic differentiation by enhancing β -catenin signaling in muscle-derived stem cells of cattle // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2011;40:222–229. doi:10.1016/j.domaniend.2011.01.004
 31. Ibrahim MAA, Elbakry R.H, Bayomy N.A. Effect of bisphenol A on morphology, apoptosis and proliferation in the resting mammary gland of the adult albino rat // *Int. J. Exp. Pathol.* 2016;97(1):27–36. doi:10.1111/iep.12164
 32. Dairkee SH, Luciani-Torres MG, Moore DH, Goodson WH. Bisphenol-A-induced inactivation of the p53 axis underlying deregulation of proliferation kinetics, and cell death in nonmalignant human breast epithelial cells // *Carcinogenesis*. 2013;34:703–712. doi:10.1093/carcin/bgs379

33. Narayanan KB, Ali M, Barclay BJ, Cheng QS. Disruptive environmental chemicals and cellular mechanisms that confer resistance to cell death // *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl. 1):S89–S110. doi:10.1093/carcin/bgv032
34. Giuliani A, Zuccarini M, Cichelli A et al. Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact // *Int. J. Environ. Res.* 2020;17(16):5655. doi:10.3390/ijerph17165655
35. Rubini E, Altieri F, Chichiarelli S et al. STAT3, a Hub Protein of Cellular Signaling Pathways, Is Triggered by β -Hexachlorocyclohexane // *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):1–15. doi:10.3390/ijms19072108
36. Lushchak VI, Matviishyn TM, Husak VV et al. Pesticide toxicity: a mechanistic approach // *EXCLI J.* 2018;17:1101–1136. doi:10.17179/excli2018-1710
37. Cimmino I, Fiory F, Perruolo G et al. Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(16):5761. doi:10.3390/ijms21165761
38. Thuesen LE, Emmons TR, Browning DL et al. In vitro exposure to the herbicide atrazine inhibits T cell activation, proliferation, and cytokine production and significantly increases the frequency of Foxp3+ regulatory T cells // *Toxicol. Sci.* 2015;143:418–429. doi:10.1093/toxsci/kfu242
39. Gore A, Chappell VA, Fenton SE et al. T. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals // *Endocr Rev.* 2015;36(6):E1–E150. doi:10.1210/er.2015-1010
40. Hu Z, Brooks SA, Dormoy V et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: focus on the cancer hallmark of tumor angiogenesis // *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl. 1):S184–S202. doi:10.1093/carcin/bgv036
41. Ding SZ et al. Epithelial-mesenchymal transition during oncogenic transformation induced by hexavalent chromium involves reactive oxygen species-dependent mechanism in lung epithelial cells // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013;269:61–71. doi: 10.1016/j.taap.2013.03.006
42. Liu S, Yang Y-X, Li X-L et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) enhance metastatic properties of breast cancer cells by activating Rho-associated kinase (ROCK) // *PLoS One*. 2010;5:e11272. doi:10.1371/journal.pone.0011272
43. Ochieng J, Nangami GN, Ogunkua O et al. The impact of low-dose carcinogens and environmental disruptors on tissue invasion and metastasis // *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl. 1):S128–S159. doi:10.1093/carcin/bgv034
44. Kravchenko J, Corsin E, Williams MA et al. Chemical compounds from anthropogenic environment and immune evasion mechanisms: potential interactions // *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl. 1):111–127. doi:10.1093/carcin/bgv033
45. Holásková I, Elliott M, Brundage K et al. Long-term Immunotoxic Effects of Oral Prenatal and Neonatal Atrazine Exposure // *Toxicol. Sci.* 2019;168(2):497–507. doi: 10.1093/toxsci/kfz00
46. Fucic A, Galea KS, Duca RC et al. Potential Health Risk of Endocrine Disruptors in Construction Sector and Plastics Industry: A New Paradigm in Occupational Health // *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1229. doi:10.3390/ijerph15061229
47. Wissem Mnif, Aziza Ibn Hadj Hassine, Aicha Bouaziz et al. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review // *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(6):2265–2303. doi:10.3390/ijerph8062265
48. Fabien Lagarde, Claire Beausoleil, Scott M Belcher et al. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment // *Environ Health*. 2015;14:13. doi:10.1186/1476-069X-14-13
49. Reregistration eligibility decision for Vinclozolin. Case 2740. (2000), EPA 738-R-00-023
50. Wu X-J, Lu W-Q, Roos PH, Mersch-Sundermann V. Vinclozolin, a widely used fungicide, enhanced BaP-induced micronucleus formation in human derived hepatoma cells by increasing CYP1A1 expression // *Toxicol. Lett.* 2005;159:83–88. doi:10.1016/j.toxlet.2005.04.010
51. Wei W, Zhanga C, Liua A-L et al. PCB126 enhanced the genotoxicity of BaP in HepG2 cells by modulating metabolic enzyme and DNA repair activities // *Toxicol. Lett.* 2009;189:91–95. doi:10.1016/j.toxlet.2009.03.009
52. Sonavane M, Gassman NR. Bisphenol A co-exposure effects: A key factor in understanding BPA's complex mechanism and health outcomes // *Crit. Rev. Toxicol.* 2019;49(5):371–386. doi:10.1080/10408444.2019.1621263
53. Dairkee SH, Luciani-Torres G, Moore DH et al. A Ternary Mixture of Common Chemicals Perturbs Benign Human Breast Epithelial Cells More Than the Same Chemicals Do Individually // *Toxicol. Sci.* 2018;165(1):131–144. doi:10.1093/toxsci/kfy126
54. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2019 [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow, 2019 (In Russ.)].
55. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG et al. IICC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001-10: A population-based registry study // *Lancet Oncol.* 2017;18:719–731. doi:10.1016/S1470-2045(17)30186-9
56. Lafiura KM, Bielawski DM, Posecion NC et al. Association between prenatal pesticide exposures and the generation of leukemia-associated t(8;21) // *Pediatr. Blood Cancer*. 2007;49(5):624–628. doi:10.1002/pbc.21283
57. Hernández AF, Menéndez P. Linking Pesticide Exposure with Pediatric Leukemia: Potential Underlying Mechanisms // *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(4):461. doi:10.3390/ijms17040461
58. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium // *Int. J. Cancer*. 2014;135(9):2157–2172. doi:10.1002/ijc.28854
59. Ockleford C, Adriaanse P, Bennekou S. Scientific opinion on pesticides in foods for infants and young children. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR) // *EFSA J.* 2018;16(6):e05286. doi:10.2903/j.efsa.2018.5286
60. Sonavane M, Gassmana NR. Bisphenol A co-exposure effects: A key factor in understanding BPA's complex mechanism and health outcomes // *Crit. Rev. Toxicol.* 2019;49(5):371–386. doi:10.1080/10408444.2019.1621263
61. Prins GS, Hu W-Y, Xie L et al. Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA // Consortium Study

- Environ. Health Perspect. 2018;126(11):117001. doi: 10.1289/EHP3953
62. Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS. Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor- α mediated Ca^{2+} fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells // Environ. Health Perspect. 2005;113:431–439. doi: 10.1289/ehp.7505
63. Rosenfeld CS, Cooke PS. Endocrine disruption through membrane estrogen receptors and novel pathways leading to rapid toxicological and epigenetic effects // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2019;187:106–117. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.11.007
64. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM et al. Large effects from small exposures: I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity // Environ. Health Perspect. 2003;111:994–1006. doi: 10.1289/ehp.5494
65. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification // Nature Reviews Endocrinology. 2020;16:S45–56. doi:10.1038/s41574-019-0273-8
66. Pastor-Barriuso R, Fernandez MF, Castano-Vinyals G et al. Total effective xenoestrogen burden in serum samples and risk for breast cancer in a population-based multicase-control study in Spain // Environ. Health Perspect. 2016;124:1575–1582. doi: 10.1289/ehp157

Поступила в редакцию 07.09.2021 г.

*G.A. Belitsky, K.I. Kirsanov, L.V. Krivosheeva,
E.A. Lesovaya, L.G. Solenova, M.G. Yakubovskaya*

Carcinogenic hazard of “non-carcinogenic” compounds

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Due to the high rates of industrialization, the biosphere is increasingly polluted by both complete carcinogens and compounds that are not able to induce a tumor on their own, but, as it turned out recently, cause changes in the cell corresponding to particular links in the chain of carcinogenesis. Some of these compounds are of great economic interest, and therefore an international agreement allows their unlimited production. At the same time, when combined, these «semi-carcinogens» can either cause malignant transformation or stimulate the action of ubiquitously widespread carcinogens. The saturation of the biosphere with such xenobiotics may be one of the universal factors of the observed increase in cancer incidence. In this regard, the practice of assessing the carcinogenic hazard of chemical compounds based on mechanistic signs should be changed, since it does not take into account the effect of the carcinogenic background of the environment. In vitro experiments should be carried out not only in standard purified media, but also with the addition of the sum of the main components of biospheric pollution in concentrations found, for example, in blood from the umbilical cord of newborns and breast milk. Such additives need to be created and standardized as is customary for Reference materials.

Key words: carcinogenesis, non-carcinogenic xenobiotics, environmental pollution, cancer prevention