

Г.Б. Плисс

Онкологические этюды

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Динамика онкологических заболеваний населения России и смертности от злокачественных опухолей свидетельствуют о неуклонном росте этой патологии. Если в 1991 году было зарегистрировано 391 тыс. онкологических больных, то к 2007 году их количество увеличилось до 485,4 тыс. человек. По данным ВОЗ, к концу первого десятилетия XXI века в мире прогнозируется увеличение количества новых случаев заболевания свыше 11 млн. человек в год (в 1997 г. зарегистрировано 6,8 человек).

Масштабность трагедии очевидна. Чем же обусловлено столь стремительное наступление на человечество этого грозного заболевания? Попытка объяснить учащение заболеваний за счет улучшенной диагностики и как результат - большой выживаемости, оказались несостоятельными. Однако была отмечена (и это очень существенно) смена лидерства одной локализации опухолей на другую. Так, например, если в 1960-70-х годах в США и Англии на первом месте по чистоте заболеваний был рак желудка, то в 1980-90-х годах чаще всего стали диагностировать опухоли легких преимущественно у населения промышленных городов, что связывают с загрязнением окружающей среды. В последние годы отмечено также резкое нарастание частоты опухолей предстательной железы.

Анализ особенностей распространения раковых заболеваний, их связь с профессиональной деятельностью человека, с образом жизни, характером питания, вредными привычками убедительно свидетельствуют об экологической обусловленности заболевания. В основе этой убежденности лежат многочисленные онкоэпидемиологические исследования, значимость которых для выявления причин рака трудно переоценить. Еще в 1964 году Комитет экспертов ВОЗ признал, что 80-90 % случаев раковых заболеваний связаны с внешними, средовыми факторами. Кроме канцерогенных продуктов химической (частично и химико-фармацевтической) промышленности, под внешними факторами подразумевались вирусные инфекции, недостаточное или избыточное питание, образ жизни, бытовые вредные привычки.

Значительный вклад в учащение случаев заболевания раком вносит загрязнение окружающей

среды различными химическими соединениями и особенно полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ) и ароматическими амिनосоединениями. По данным американских аналитиков к 1997 году было известно о 10 млн. синтезированных химических веществ в мире. Причем ежегодно синтезировалось в лабораторных условиях до 250 тысяч новых химических соединений, из которых 70 тысяч были перспективными для внедрения в практику.

В то же время во всем мире изучено на канцерогенность не более 7-10 тысяч соединений. Эксперты Международного агентства по изучению рака классифицировали часть этих соединений с учетом возможной их канцерогенной активности, подразделив на 2 основные группы.

1. Вещества канцерогенные для человека

2. Вещества вероятно канцерогенные для человека

Если к 1-й группе в 1979 году было отнесено 18 соединений, то к 2008 году их количество было увеличено до 105 соединений и технологических процессов. Ко 2-ой группе 2а (вероятно канцерогенные для человека) было отнесено в 1979 году 6 соединений, а в 2008 году уже 66.

Наибольшую опасность представляют полициклические ароматические углеводороды и особенно, бензпирен и дибензпирен. Источником их поступления в окружающую среду являются выбросы котельных, доменных печей, автотранспорта и т.д., то есть во всех случаях в результате неполного сгорания топлива. Канцерогенные ПАУ могут попасть в организм человека не только через воздух, они могут загрязнять пищевые продукты или образовываться при приготовлении пищи, также реально их попадание через воду.

В конце 60-х годов были обнаружены канцерогенные свойства нитрозаминов. Ряд нитрозаминов, такие как диметилнитрозамины, постоянно выявляются в воздухе предприятий резиновой, кожевенной и других отраслей промышленности. Особенно настораживают данные о спонтанном синтезе нитросоединений в окружающей среде и, что особенно важно, в организме человека за счет нитратов, нитрозирующих вторичные и третичные амины, которыми так богаты пищевые продукты. Значительную

опасность могут представить для человека диоксины, которые попадают в среду обитания человека из отходов технологических процессов, где используется хлор.

Роль канцерогенных факторов особенно значима в развитии «профессиональных» опухолей. По некоторым данным в США, например, от профессионального рака ежегодно погибают 17 тыс. человек.

В настоящее время твердо установлены следующие виды профессионального рака: рак мочевого пузыря у работающих в анилино-красочной, резиновой и электрокабельной промышленности; рак легких у работающих при электролитическом получении алюминия, при работе с хромом, никелем, у рабочих рудников при добыче железа, асбеста. Опухоли легких отмечены при получении хлорметилового эфира, сернистого иприта, при работе с мышьяком, при выплавке чугуна и стали. Отмечено появление опухолей носоглотки при добыче никеля, при работе с хромом, при пошиве и ремонте обуви, при производстве мебели, изопропилового спирта. Имеются также данные о возникновении опухолей желудочно-кишечного тракта под влиянием асбеста, сланцевых и минеральных масел, при пошиве и ремонте обуви. Возникновение опухолей кожи отмечают при работе с мышьяком, каменноугольной смолой, сланцевыми маслами, сажей, при производстве кокса. При работе с винилхлоридом у рабочих обнаруживаются опухоли печени, возникновение этих опухолей может быть обусловлено также действием плесени *Aspergillus flavus*. Профессиональные вредности в условиях современного производства нередко становятся элементами среды живущего в этих регионах населения, увеличивая опасность развития опухолевого процесса и у тех, кто не вовлечен непосредственно в профессиональную деятельность.

Накоплен значительный материал, свидетельствующий о канцерогенном действии определенных лекарственных препаратов. Некоторые из них, например, хлорнафазин, циклофосфамид могут вызывать опухоли мочевого пузыря. Некоторые препараты, используемые в онкологической практике и иммунодепрессанты вызывают опухоли кроветворной системы (тиотеф, мелфалан, циклоспорин).

Открытия последних лет в области вирусной этиологии рака позволяют предположить, что вирусы играют гораздо большую роль в возникновении опухолей у человека, чем предполагалось ранее. Вирус гепатита В может вызывать рак печени; вирус простого герпеса HSV – 2 и вирус папилломы – рак шейки матки; вирус Эпштейна – Барр может быть связан с развитием лимфомы Беркитта и раком носоглотки.

Предполагается, что многие вирусы, подавляя иммунитет, в том числе противоопухолевый, способствуют возникновению новообразований.

Другим биологическим фактором риска возникновения рака являются паразитарные инфекции. Имеются многочисленные сведения о связи хронической инфекции *Shistosoma haematobium* с возникновением рака мочевого пузыря; *S. japonicum* с раком прямой и толстой кишки; *Helicobacter pylori* – с раком желудка. Не вызывает сомнений канцерогенная опасность ряда вредных привычек и в первую очередь – курения табака. В табачном дыме находится до 3,9 тыс. химических агентов, в том числе и канцерогенных. В США рак легких у курильщиков встречается в 9-12 раз чаще, чем у некурящих, в Англии в 14 раз, а в Канаде – в 15 раз чаще.

Не меньшую опасность может представить так называемое пассивное курение (вдыхание дыма от курящих).

В последние десятилетия большое внимание стали уделять проблеме связи питания и рака. Это может быть загрязнение пищевых продуктов канцерогенами. Имеются данные о том, что при резко выраженном ожирении возрастает риск развития рака эндометрия и желчного пузыря, а также рака толстой кишки.

Таким образом, экологическая обусловленность онкогенных факторов очевидна и, соответственно, возникает вопрос о мерах предупреждения и воздействия на организм человека, то есть проведение профилактических мероприятий.

Первичная профилактика условно может быть подразделена на онкогигиеническую и лекарственную. В задачу онкогигиенической профилактики входит выявление и максимальное устранение возможности воздействия на человека канцерогенных факторов. Лекарственная профилактика решает задачи предотвращения бластомогенного эффекта путем применения определенных химических препаратов, продуктов и соединений, важен и биохимический мониторинг влияния канцерогенов на организм человека. Онкогигиеническая профилактика включает законодательные, технологические, санитарно-просветительные мероприятия, направленные на снижение так называемой «канцерогенной нагрузки» на население. Существенное значение имеет борьба с загрязнением жилища канцерогенными агентами. Это касается выбора безопасных строительных материалов, использование безопасных материалов бытовой химии, эффективная вентиляция помещений.

Наиболее радикальным способом профилактики является запрещение (ограничение) производства и использования химических канцерогенных агентов в промышленных масштабах – борьба с профессиональным раком. Для каж-

дого производства должны быть разработаны комплексные мероприятия как технологического, так и медико-биологического характера с постоянным врачебным контролем. При выработке стратегии в отношении канцерогенных лекарственных препаратов и иммунодепрессантов важным является оценка состояния «риск/польза».

Для снижения риска рака, связанного с действием биологических агентов, рекомендуются меры по предупреждению возникновения и лечения вирусных бактериальных и паразитарных заболеваний. Борьба с табакокурением признана одной из главных задач профилактики рака легкого и других локализаций. Подписание Россией Международной Рамочной конвенции по борьбе против табака (РКБТ) законодательно определило меры борьбы и профилактики с серьезной онкопатологией. В последние годы появляется всё больше работ по лекарственной профилактике рака. Поиск лекарственных средств ведется целенаправленно с учетом многостадийности процесса канцерогенеза, включающего инициацию, промоцию и прогрессию опухолей.

Возможности воздействия на инициацию достаточно обширны: от препятствия проникновению канцерогенов в организм и их эндогенному синтезу из предшественников до ингибирования образования канцерогенных метаболитов и их аддуктов и стимулирования репарации ДНК. Не исключено, что учащение в ряде случаев возникновения рака желудка и кишечника может быть связано с эндогенным образованием канцерогенов за счет взаимодействия нитрата натрия с аминосоединениями. В пользу этого предположения говорят данные эпидемиологических исследований, установивших существование обратной корреляции между заболеваемостью раком желудка и потреблением населением свежих фруктов и овощей, богатых аскорбиновой кислотой и некоторыми другими витаминами.

Установлено, что в процессе биотрансформации потенциальных канцерогенных веществ (так называемых проканцерогенов) в организме образуются электрофильные соединения (канцерогенные метаболиты), взаимодействующие с

различными нуклеофильными центрами клетки, включая нуклеиновые кислоты и белки. На всех этапах этих превращений возможны активные действия. Ключевым центром биопревращений является система многоцелевых оксидаз клетки. Стимуляция ферментов этой системы при помощи барбитуратов, полихлорированных бифенилов может ускорить метаболические превращения и привести к образованию неактивных в канцерогенном отношении соединений. Установлено также, что использование ингибиторов системы многоцелевых оксидаз может экранировать окислительные реакции и тормозить образование канцерогенных метаболитов. При этом даже образовавшиеся в организме канцерогенные метаболиты активно конъюгируют с глюкуроновыми и эфиросерными кислотами, а также образуют фосфатные соединения.

Как правило, образовавшиеся парные соединения неактивны, они могут переноситься из одного органа в другой и экскретироваться из организма. Таким образом, лекарственная профилактика злокачественного роста, основанная на известных к настоящему времени механизмах канцерогенеза, многообразна и разнопланова и, несмотря на ограниченность наших знаний, результаты лабораторных исследований могут быть успешно использованы на практике. Рекомендованы для клинического применения ретиноиды альфа-дифторметилорнитин, антиэстроген тамоксифен, ингибиторы бета-глюкуронидазы (SLA, поглюкар и др.).

Представленный материал свидетельствует о существенной роли неблагоприятных внешних факторов на процесс возникновения и развития онкологических заболеваний у людей.

Характерно, что многие из этих факторов (курение, переизбыток) способствуют развитию не только рака, но и других хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, обменных). Всё это позволяет создать интегральную программу профилактики хронических неинфекционных заболеваний, основанную на рекомендациях по здоровому образу жизни населения.

Поступила в редакцию 12.04.2017 г.