

УДК:57.083.3:576.385.5.:612.014.46

КАНЦЕРОГЕННІ ФАКТОРИ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА ТА ІМУННА СИСТЕМА (огляд літератури)

Спаська Ю.С.

ДУ „Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України”, м. Київ

Актуальність. Радикальні зміни, що відбулися за останні півсторіччя у хімічному оточенні людини створили принципово нову техногенну ситуацію, внаслідок чого ми постійно знаходимося під впливом комплексу шкідливих факторів антропогенного походження, у тому числі з вираженими токсичними та канцерогенними властивостями. Одним із негативних і найбільш тяжких наслідків дії забруднень навколишнього середовища на населення є зростання онкологічної захворюваності.

За прогнозами ВООЗ до 2020 р. захворюваність населення у світі на злоякісні новоутворення може вийти на перше місце серед причин смертності [1]. Причому, згідно даних Міжнародної агенції досліджень раку, збільшення частоти випадків онкологічної захворюваності, яка до 2030 року досягне 20-26 млн. нових діагнозів з впливом (75-80%) факторів навколишнього середовища, головним чином, хімічної природи [2].

Поява щорічно нових хімічних речовин потребує своєчасного виявлення серед них канцерогенно небезпечних сполук та розробку заходів з попередження їх шкідливого впливу на людину. Актуальним залишається і низка питань щодо вивчення небезпеки для людини таких канцерогенних сполук, що утворюються в організмі ендogenous з попередників, а також внеску кожного з попередників в ендogenous синтез канцерогенів та викликаний ними канцерогенний ефект. При цьому важливим є пошук таких прогностичних критеріїв, які дозволили б визначити зміни на ранніх стадіях впливу канцерогенів, ще до формування злоякісних новоутворень. Перш за все це стосується вивчення характеру реакцій імунної системи, яка відіграє одну з головних ролей в механізмах протипухлинного захисту організму.

Метою роботи було узагальнення та аналіз джерел літератури з вивчення проблеми критеріальної значущості імунологічних ефектів для гігієнічної оцінки дії ендogenous утворених нітрозамінів та їх попередників.

Матеріали та методи досліджень. У роботі були використані пошуково-інформаційний, бібліографічний методи та метод наукового аналізу. Джерелом бібліографічної інформації слугували періодичні видання, збірники наукових праць з гігієни, збірки тез доповідей науково-практичних конференцій тощо.

Результати досліджень. У світі вже давно панує висновок групи експертів ВООЗ, згідно з яким до 70% новоутворень у людини обумовлено прямим чи опосередкованим впливом несприятливих чинників довкілля, умовами праці та шкідливими звичками [3]. З часом таке твердження отримало нові докази завдяки результатам проведених експериментальних та епідеміологічних досліджень [4-6].

Отримані дані засвідчили про необхідність розробки профілактичних заходів на основі тестування канцерогенно небезпечних речовин. З цією метою в багатьох країнах широко використовуються моделі типу доза – відповідь, де параметрами моделі є час виникнення та частота пухлин тієї чи іншої локалізації.

В узагальненому вигляді дані експериментальних досліджень з моделювання пухлин в окремих органах, зокрема новоутворень шкіри, легенів, нирок, печінки тощо наведено та проаналізовано в монографії “The Use of Short – and Medium-term Felts for Carcinogens and Data on Genetic Effects in Carcinogenic Hazard Evaluation” [7].

Низкою закордонних фахівців протягом останніх 10-15 років інтенсивно проводяться спостереження щодо можливості ви-

користання імунологічних критеріїв небезпеки як скринінгових тестів [5,8]. Так, на прикладі поліциклічних ароматичних вуглеводнів показано пригнічення клітинного та гуморального імунітету за їх впливу і встановлено, що первинними мішенями є В-клітини та їх попередники, антиген-презентуючі клітини або Т-хелпери. Про імуносупресивний вплив на організм хімічних канцерогенів оточуючого середовища (зниження функціональної активності клітинної та гуморальної ланок імунної системи) свідчать і результати клінічних випробувань.

Певну групу досліджень складають роботи, спрямовані на визначення імунотоксичного та канцерогенного ефектів [9]. Основною тезою таких досліджень є припущення, що потенційному канцерогену, ймовірно, притаманні й неспецифічні загальнотоксичні властивості. І навпаки, якщо речовина не є імунотоксичною, вірогідність її канцерогенності є малоюмовірною.

Можливість впливу на імунну систему організму з метою боротьби з пухлинами досліджували вчені ще у 19 ст. [10]. Недостатній розвиток фундаментальної імунології і молекулярної онкології у 19 та на початку 20 століть призвів до того, що сформувалося і достатньо міцно закріпилося помилкове уявлення про те, що розвиток злоякісної пухлини відбувається лише при наявності імунодефіциту [11]. В наш час канцерогенез розглядається як багатоетапний процес зміни генетичного апарату клітини під дією різноманітних етіологічних факторів. Ряд авторів вважає, що імунна система починає реагувати лише після виникнення пухлинної клітини чи хоча б мінімальної пухлинної маси. При цьому реакція імунної системи на наявність пухлинних клітин залежить, з одного боку від стану і функціональних особливостей імунної системи організму хворого, з другого – від біологічних властивостей злоякісної клітини. Таким чином, наявність чи відсутність певних умов при взаємодії пухлини та імунної системи може спричинити подальший розвиток цього процесу: індукція механізмів протипухлинного захисту (протипухлинний імунітет і неспецифічний захист); імуностимуляція пухлинного росту; ухилення пухлини від імунного нагляду [11].

Кожна з цих, так званих, трьох фаз взаємовідношення пухлини й імунної системи (фаза імунного нагляду, рівноваги і ухилення) характеризується певними імунологічними зрушеннями і в більшості випадків корелює зі стадією захворювання [12-14]. Фаза імунологічного нагляду характеризується появою поодиноких пухлинних клітин, котрі розпізнаються і елімінуються компонентами вродженого й адаптивного імунітету. Наступна фаза – рівноваги – характеризується інтенсивним ростом пухлини й активацією процесів ангиогенезу. Клінічно пухлина частіше проявляється у вигляді локальних форм. У цей період імунологічні реакції аналогічні таким у фазі нагляду, однак процеси канцерогенезу переважають над механізмами захисту. У зв'язку з цим спостерігається поступове збільшення об'єму пухлинної маси [13]. Фаза ухилення характеризується зрушенням цитокінової регуляції в бік імуносупресії, дисбалансом ефекторних і супресорних імунокомпетентних клітин, наявністю молекулярних дефектів на стадіях розпізнавання, презентації антигену і трансдукції сигналу в середину клітини [10].

Існує думка, що хоча імунні механізми контролюють розвиток певних типів пухлин, нагляд за початковими стадіями розвитку пухлин не є загальною закономірністю [15]. Створюється враження, що імунологічні реакції мають менше значення при розвитку спонтанних новоутворень, ніж при пухлинах індукованих екзогенними факторами – хімічними агентами, вірусами, УФ- і рентгеновським опроміненням. Можливим доказом імунологічного нагляду є незвичайно висока частота злоякісних новоутворень у реципієнтів з пригніченим імунітетом після трансплантації, у дітей з вродженими імунодефіцитами і хворих на СНІД. Характер новоутворень, що найчастіше зустрічаються, у хворих з імунодефіцитом різноманітний і включає В-клітинну лімфому (неходжкінську), саркому Капоші, плоскоклітинний рак, рак шийки матки, шкіри та губ [15].

На думку А.Ю. Баришнікова, контроль за ростом і регресією злоякісних пухлин здійснюють Т-лімфоцити, в той же час протипухлинні антитіла блокують пухлиноасоційовані антигени, тим самим сприяють ухиленню злоякісних клітин від імунологіч-

ного нагляду. Регулюють розвиток гуморальної та клітинної відповіді Т-хелпери. Після презентації пухлинних антигенів Т-хелпери 1 типу відповідають за розвиток клітинного імунітету, а Т-хелпери 2 типу індукують гуморальний імунітет. В залежності від того, який тип Т-хелперів переважає, злоякісні клітини будуть знищені цитотоксичними Т-лімфоцитами або ухиляться від імунного нагляду [16].

При вивченні російськими вченими параметрів імунітету у хворих на рак шлунку, було показано, що ріст пухлини супроводжується зниженням ряду кількісних та функціональних показників імунної системи [17]. Так, зі збільшенням стадії в периферичній крові хворих спостерігається зниження перекисної активності нейтрофілів, зменшення відносної кількості CD4+, CD19+-клітин і підвищення параметрів лімфоцитарного апоптозу. У той же час визначені зміни імунологічних параметрів, характерні для всієї групи хворих раком шлунку незалежно від стадії захворювання. Виявилось, що на фоні зниження показників моноцитарного та гранулоцитарного фагоцитозу, рівня експресії HLA- і DR-молекул моноцитами та пригнічення проліферативної відповіді мононуклеарних клітин на мітогенний стимул зростають абсолютна й відносна кількість CD8+-лімфоцитів та параметри спонтанної проліферативної активності мононуклеарних клітин. Тобто, вказані зміни не можуть бути розцінені лише як прояв імуносупресії [17].

Різноюнаправлені зміни імунних показників, що реєструвалися у хворих на рак шлунку незалежно від стадії захворювання, свідчать про більш складні взаємовідносини між імунною системою і пухлинним ростом. Отримані у цьому дослідженні дані узго-

джуються з сучасними уявленнями про те, що і пухлинний ріст, і імунні дисфункції в організмі нерозривно пов'язані з порушенням механізмів контролю проліферації і диференціювання клітин [17].

В літературних джерелах останнім часом представлені дані, які показують, що імунна система здатна не тільки активізувати протипухлинні механізми, але при певних умовах і стимулювати пухлинну прогресію [11].

Однак, існує також думка, що виникнення злоякісних пухлин як у експериментальних тварин, так і у людей, сприяє зниженню функцій імунної системи організму [4]. Крім того, встановлено, що більшості канцерогенів притаманні імуносупресивні властивості. Проте, на сьогодні ще невідомо, порушення яких саме ланок імунітету є критичним для виникнення злоякісних пухлин [18].

У наш час дуже важливим є пошук та ідентифікація канцерогенних чинників з урахуванням як прямого надходження в навколишнє середовище з викидами від джерел їх утворення, так і з урахуванням їх як продуктів трансформації в результаті ендогенного синтезу з попередників, що спостерігається в об'єктах довкілля, рослинах та організмі людини [19].

Проведені науковцями ДУ «ІГМЕ АМНУ» дослідження з вивчення деяких ранніх імунологічних змін при канцерогенезі [18] підтверджують сучасні погляди на канцерогени як шкідливі фактори, що викликають не лише специфічні морфологічні зміни в органах- та тканинах-мішенях, але й стимулюють розвиток неспецифічних реакцій організму, які відіграють захисну роль за впливу будь-яких факторів довкілля.

Висновки

1. Наведені дані свідчать, що проблема вивчення взаємодії пухлини та імунної системи на різних етапах канцерогенезу представляє значний інтерес для широкого кола спеціалістів, які розробляють концепцію профілактики раку і залишається перспективним напрямком в імунотоксикології.

2. Актуальним є дослідження закономірностей розвитку специфічних та неспецифічних імунологічних ефектів на дію ендогенно синтезованих канцерогенних нітрозамінів, які дозволять визначити набір ранніх показників та дадуть можливість дати прогностичну оцінку наявності канцерогенних властивостей антропогенних чинників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Варивончик Д.В. Санітарно-гігієнічний моніторинг за канцерогенними агентами в Україні: стан та перспективи удосконалення /Д.В. Варивончик //Український журнал з проблем медицини праці. –2009 р. –№2 (18). –С. 12-20.
2. Ніколайчук І. Просвітницька місія онкологів /І. Ніколайчук //Вісник НАН України. – 2010р. –№2. –С. 3-6.
3. Cancer: Causes, Occurance and Control /IARC –Lyon: IARC, 1990. –№100.
4. Худолей В.В. Химический канцерогенез /В.В. Худолей //Общая токсикология. –М.: Медицина, –2002. –С. 407-432.
5. Environmental and occupational medicine /Ed. W.N. Raw. –Philadelfia-New York, –1998. – 1437 p.
6. Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: detailed doseresponse study /R. Peto, R. Gray, P. Brenton, P. Grasso //Cancer Res. –1991. – V.51. –P. 6415-6451.
7. The Use of Short- and Medium-term Felts for Carcinogens and Data on Genetic Effects in Carcinogenic Hazard Evaluation /Ed. by D.B. McGregor, G.M. Rice, S.Venitt //IARC Scientific Publications 146. –Lyon, IARC, –1999. –536 p.
8. Luster M.I. Molecular and cellular basis of chemically induced immunotoxicity /M. I. Luster //Annual Rev. Pharmacology and Toxicology. –1987. –V.27. –P. 23-49.
9. Huff C. Scientific concepts, value, significance of chemical carcinogenesis studies /C. Huff, J. Hasemann, D. Rall //Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. –1991. –V.31. –P. 621-652.
10. Гранов А.М. Канцерогенез и иммунобиология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты /А.М. Гранов, О.Е. Молчанов //Вопросы онкологии. –2008. –Т.54, №4.–С. 401-409.
11. Поповская Т.Н. Современные представления о роли иммунных реакций в развитии злокачественной опухоли /Т.Н. Поповская //Международный медицинский журнал. –2008. – №3. –С.124-127.
12. Malmberg K.J. Effective immunotherapy against cancer: A question of overcoming immune suppression and immune escape? /K.J. Malmberg //Cancer Immunol. Immunother. –2004. – Vol.53. –P. 879-892.
13. Prendergast G.C. Molecular Cancer Therapeutic: Strategies for Drug Discovery and Development /G.C. Prendergast. –New York: Willey-Liss, –2004.
14. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumor environment and their therapeutic relevance /W. Zou //Nat. Rev. Cancer. –2005. –Vol.5. –P. 263-274.
15. Luster M.I. Risk assessment in immunotoxicology. Sensitivity and predictability of immune tests /M.I. Luster, C.Portier, D.Y. Pait et al //Fundam. Appl. Toxicol. –1992. –V.18. –P. 200-210.
16. Мосиенко В.С. Использование вакцин в лечении опухолевой болезни /В.С. Мосиенко, В.О. Шляховенко //Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. –2006. – №1.–С. 401-409.
17. Соловьева И.Г. Параметры иммунитета у больных раком желудка /И.Г. Соловьева, Д.Н. Егоров, К.В. Вардосанидзе и др. //Вопросы онкологии. –2006. –Т.52, –№3 –С. 305-308.
18. Остап О.М. Особливості ранніх імунологічних змін в організмі мишей F₁(C₅₇ BLx CBA) після нашкірних аплікацій бенз/а/пірену і їх критеріальна значущість при дослідженні канцерогенної активності хімічних сполук /О.М. Остап, Н.В. Баленко, Черниченко та ін. //Гігієна населених місць: зб. наук. праць. –2009. –Вип.54. –С. 131-136.
19. Черниченко І.О. Канцерогенні фактори навколишнього середовища та їх роль у формуванні онкологічної патології у населення /І.О. Черниченко //Досвід та перспективи наукового супроводу проблем гігієнічної науки та практики. –К., –2011. –С. 50-59.

**КАНЦЕРОГЕННО ОПАСНЫЕ ФАКТОРЫ
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ИМУННАЯ СИСТЕМА**

(обзор литературы)

Спасская Ю.С.

Проведен анализ зарубежных и отечественных литературных источников, посвященных влиянию антропогенных канцерогенных факторов на иммунную систему.

Актуальными являются исследования закономерностей развития специфических и неспецифических иммунологических эффектов на воздействие эндогенно синтезированных канцерогенных нитрозаминов, которые позволят определить набор ранних показателей и дать прогностическую оценку наличию канцерогенных свойств антропогенных факторов.

CARCINOGENICALLY DANGER ENVIRONMENTAL FACTORS AND IMMUNE SYSTEM
(literary review)

Yu.S. Spasskaia

Analysis of foreign and Ukrainian literary sources devoted to the impact of the anthropogenic carcinogenic factors on the immune system was performed.

Research on the regularities of the development of specific and unspecific immunological effects on the impact of the carcinogenic nitrosoamines synthesized endogenically is actual now. It allows to determine a set of early indices and to give a prognosticative assessment of the presence of carcinogenic properties of the anthropogenic factors.

УДК 614.7:612.014.46:615.277:612.017

**СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ МИШЕЙ
ЗА ПРОЛОНГОВАНОЇ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ КАНЦЕРОГЕНУ
ТА МОДИФІКАТОРА КАНЦЕРОГЕНЕЗУ**

*Винарська О.І., Остап О.М., Григоренко Л.Є., Лук'янчук С.В.,
Спаська Ю.С., Плоскіна С.І., Сирота О.В.*

ДУ "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України", м. Київ

Зростання онкологічної захворюваності, яка за прогнозом ВООЗ до 2020 року за числом вперше виявлених випадків раку досягне 20 мільйонів [1], в значній мірі обумовлено факторами навколишнього середовища.

Поява щорічно нових хімічних речовин потребує своєчасного виявлення серед них канцерогенно небезпечних сполук та розробку заходів з попередження їх шкідливого впливу на людину. Тому, актуальним є пошук експрес-методів, які в прогностичному аспекті можливо використати замість традиційних хронічних дослідів для визначення канцерогенності антропогенних чинників.

Одним з критеріїв придатних для прогнозування канцерогенного ефекту може бути вивчення змін в імунній системі, які відбуваються на ранніх стадіях впливу канцерогенів ще до появи пухлин.

Базуючись на молекулярно-біологічних даних, які торкаються особливостей мікрооточення пухлин, ряд авторів у сучасний час визначають три фази взаємовідношення пухлини та імунної системи: фаза імунологічного нагляду, фаза рівноваги та фаза "уникнення" [2]. Перша фаза характеризується появою поодиноких клітин пухлин, які розпізнаються та елімінуються з організму компонентами вродженого та адаптивного імунітету. Особливості взаємовід-