

ГУ «КГМУ ИМ. С.И.ГЕОРГИЕВСКОГО»

Кафедра внутренней медицины № 3

Заведующий кафедрой: проф. Хренов Александр Андреевич

Преподаватель: доц. Кушнир Сергей Петрович

Автор: студент 501-Л группы I-го медицинского факультета

Попович

Заболевания, связанные с действием канцерогенов

studentdoctorprofessor.com.ua

sdp.net.ua

К профессиональным относят опухоли, возникновение которых связано с длительным воздействием определенных производственных вредностей, а именно химических и физических факторов, являющихся канцерогенными. Канцерогенами принято называть физические, химические, вирусные факторы, способные вызвать или ускорять развитие новообразований, точнее агенты, которые в силу своих физических, химических или биологических свойств могут вызвать необратимые изменения или повреждения в генетическом аппарате, осуществляющем гомеостатический (над состоянием внутренней среды клетки) контроль над соматическими клетками.

Теория канцерогенеза впервые была описана в 1775 г. П. Поттом, описавшим возникновение рака мышонки у трубочистов.

С этого момента стало известно, что каменноугольные смолы являются канцерогенными агентами. Механизм действия этого агента в то время объясняли хроническим неспецифическим раздражением тканей, согласно Р. Вирхову. В результате воздействия смолы на кожу наступали некробиоз и некроз ткани, длительное воспаление, на почве которого происходила повторная извращенная регенерация, переходившая в предопухолевую пролиферацию. Следует подчеркнуть, что и в то время многие экспериментальные наблюдения не укладывались в эту концепцию. Так, смазывание кожи мышей канцерогенной смолой приводило к возникновению опухолей не только на месте смазывания, но и в некоторых отдаленных органах — молочных, сальных железах, в легких.

studentdoctorprofessor.com.ua

sdp.net.ua

В 1895 г. появились сообщения о развитии рака мочевого пузыря у рабочих анилиноокрасочной промышленности, а в конце XIX— начале XX столетия было описано развитие рака легких у горных рабочих Шнеебергских копий в Саксонии и Яхимовских рудников в Чехословакии. В дальнейшем была показана возможность развития профессионального рака и вследствие воздействия других промышленных вредностей, в частности химических веществ и физических агентов.

В настоящее время известно более 100 химических соединений, способных вызвать опухоли у животных. Есть основания думать, что аналогичное действие могут оказывать эти соединения и на организм человека. Большинство из этих веществ не имеет между собой химического сродства, они относятся к органическим и неорганическим соединениям.

Наиболее распространенными и активными канцерогенами из неорганических соединений считаются следующие:

1. полициклические ароматические углеводороды (7,12-диметилбензатрацен, 3,4- бензпирен, 20- метилхолантрен и др.);
2. химические красители, широко применяемые в промышленности (2-нафтил-амин, 2- аминифлюорен, 4-аминодифелин, аминоазокрасители, 4-аминостильбен, 4-диметиламиноазобензол, бензидин, ортоаминоазотолуол);
3. нитрозосоединения — алифатические циклические соединения, обязательно имеющие в своей структуре аминогруппу (диметилнитрозамин, диэтилнитрозамин, N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидин, нитрозометилмочевина и др.);
4. гетероциклические ароматические углеводороды (1,2,5,6-добензакридин, 1,2,5,6- и 3,3,5,6-добензокарбазол и др.);
5. прочие (четырёххлористый углерод, этионин, уретан, тиоацетамид, эпоксиды, металлы, пластмассы, никель, мышьяк, асбест, соединения хрома, бериллий).



Канцерогенными соединениями органического происхождения являются каменноугольная сажа, каменноугольный деготь (из бурых, битуминозных углей и антрацита), газы от перегонки каменного угля, масла (парафиновое, антраценовое, нефтяное, креозотовое, сланцевое, нефтяные смазочные, изопропиловое), ароматические амины и амиды, парафины, пек, горчичный газ, иприт, бензол, афлатоксины и другие продукты жизнедеятельности растений и грибов (циказин, сафрол, алкалоиды, крестовинка и др.).

При рассмотрении химической структуры канцерогенов видно, насколько различна их природа, а многие из этих веществ инертны. При проведении исследований было установлено, что большинство химических канцерогенов приобретают способность вызывать опухоли после метаболической активации в организме животных и человека. Известно, что у рабочих анилинокрасочных производств, имеющих контакт с 2-нафтиламином, часто возникает профессиональный рак мочевого пузыря. Добавление в пищу этого канцерогена собакам приводит к развитию рака мочевого пузыря. Однако, если 2-нафтиламин вводят непосредственно в полость этого органа, рак мочевого пузыря не развивается. Выяснилось, что 2-нафтиламин метаболизирует в печени с образованием 2-амино-1-нафтола, который в виде соединения с глюкуроновой кислотой выводится с мочой. В мочевом пузыре под влиянием глюкуронидазы это соединение расщепляется, и 2-амино-1-нафтол высвобождается. Последний и является истинным, или конечным, канцерогеном, а 2-нафтиламин — лишь проканцерогеном. Изучение механизмов действия большинства химических канцерогенов показало, что они почти все являются только проканцерогенами, а активизируются только в организме, после чего возникают метаболиты с бластогенной (образование клеток, которые дают начало раковым клеткам) активностью.

Считается, что нитрозамидам, лактонам, галаэфирам для проявления бластомогенного действия не требуется предварительного преобразования в условиях организма, поэтому их рассматривают как прямые канцерогены.

В настоящее время доподлинно известно, что химические канцерогены необратимо реагируют с ДНК и РНК клетки. Большинство канцерогенов разных классов образуют *in vivo* комплексы с нуклеиновыми кислотами, причем количество связанного с ними канцерогена достигает максимума в первые сутки после поступления в организм, которые сохраняются достаточно длительно.

Алкилирующие продукты метаболизма нитрозаминов, этионина, циказина, некоторых ароматических аминов *in vivo* чаще всего взаимодействуют с атомом азота гуанина в седьмом положении (строение ДНК). Атака этого атома азота в количественном отношении является главной и часто рассматривается как мера реакционной способности канцерогена. Однако следует отметить, что атомы углерода и кислорода гуанина, находящиеся в 1-м, 3-м и 7-м положениях, и цитозина в 3-м положении могут быть также местами присоединения канцерогенов. Пока еще не известно, атакуемость какого атома имеет критическое значение для проявления канцерогенного действия. Еще не выяснено место присоединения к молекулам нуклеиновых кислот афлотоксина, четыреххлористого углерода и некоторых алкалоидов.

Строгая избирательность взаимодействия отдельных канцерогенов с ДНК или РНК не установлена, хотя производные азокрасителей, циказин, аминокридины связываются преимущественно с ДНК, тогда как некоторые другие канцерогены (этионин, diazometan и др.) интенсивнее связываются с РНК. Выдвигаются предположения, что связывание с ДНК, а не с РНК или белком имеет существенное значение для проявления иницирующей способности канцерогенов.

В конечном итоге прямые и конечные канцерогены действуют на молекулярный аппарат, ответственный за размножение, дифференцировку и наследственность клеток. Следует подчеркнуть, однако, что пока мало данных о том, что же происходит в клетке после активации канцерогенов и взаимодействия их с ДНК и РНК.

На этот счет существуют 2 теории: генетическая и эпигенетическая. Согласно первой теории в процессе малигнизации (перерождения в клетки злокачественной опухоли) нормальных клеток под действием канцерогенов происходит модификация генетического материала, т.е. нуклеиновых кислот. По второй теории в процессе химического канцерогенеза изменениям подвергаются главным образом белки, что влияет на транскрипцию ДНК, т.е. на генную экспрессию.

В последнее время особое внимание уделяется исследованию процессов репарации ДНК — устранению вызванных канцерогенами нарушений в структуре ДНК. Уже в первые часы после введения канцерогены вызывают разрывы отдельных спиралей ДНК. В результате репарации ДНК происходят элиминация и замена измененных нуклеотидов (структурная единица молекулы ДНК) путем ресинтеза удаленных участков и присоединения вновь синтезированных нуклеотидных последовательностей к ДНК. Восстановление ДНК обеспечивается сложным ферментным аппаратом, включающим эндо- и экзонуклеазы, щелочную фосфатазу и ДНК-полимеразу. Репарация ДНК, если она полноценна, может в значительной степени лимитировать канцерогенез. Недостаточность и незавершенность репарации ДНК могут повлечь за собой эпигеномные изменения, нарушение матричных свойств этого полинуклеотида, количественно и качественно изменить синтез РНК, что может быть одной из причин малигнизации клеток и роста опухоли.

Канцерогенез — многоэтапный процесс. От начальных нарушений, возникающих в пострадавших от канцерогена клетках, до появления измененных злокачественных клеток проходит значительный период времени, который сопровождается сложными структурно-химическими перестройками в клетках и сменой нескольких клеточных поколений. Несмотря на важную роль начальных инициирующих изменений нуклеиновых кислот и белков под действием канцерогенов, необходимо знать, что их недостаточно для развития опухолей. Онкогенез тесно связан с иммунной системой организма, его гормональным гомеостазом и многими другими факторами.

Кроме экзогенных канцерогенных веществ, имеются эндогенные канцерогены. Учение об эндогенном бластомогенезе, т.е. о возможности образования в организме химических веществ, которые могут вызвать развитие опухоли, было научно обосновано 40—45 лет назад.

Знаменитым этапом в развитии учения об эндогенных химических канцерогенах явились работы Л.М. Шабада и его учеников 1937—1938 гг., в которых впервые были приведены доказательства (впоследствии подтвержденные зарубежными исследователями) наличия активных канцерогенных веществ в бензольных экстрактах из тканей умерших от рака. В настоящее время учение об эндогенных бластомогенных веществах обогатилось новым содержанием в связи с установлением их конкретной химической природы. Доказаны бластомогенные свойства эндогенно образующихся веществ — метаболитов триптофана и тирозина.

Научный мир волнует возможность передачи через плаценту бластомогенных воздействий и даже самих канцерогенных веществ. Это явление получило название трансплацентарного бластомогенеза. Изучение трансплацентарного бластомогенеза выявило ряд его закономерностей. Установлена стадиоспецифичность реакции эмбриона на действие химических канцерогенов, появляющаяся в возможности индуцировать опухолевый рост, воздействуя на зародыш в определенные периоды эмбриогенеза. Изучение феномена трансплацентарного бластомогенеза имеет большое значение в связи с разработкой профилактических мер для предотвращения онкологических заболеваний у будущих поколений.

Данные исследований последних лет в области биохимии и молекулярной биологии экзогенного и эндогенного химического канцерогенеза, в том числе и трансплацентарного, направлены на “оздоровление” обмена веществ, т.е. на связывание экзогенных канцерогенов и усиление их распада, на предотвращение образования эндогенных канцерогенных веществ в организме. Достижения в этой области онкологии легли в основу нового направления, получившего название биохимической профилактики опухолей. Активное воздействие на метаболизм канцерогенов с целью устранения или ослабления действия бластомогенных веществ в самом организме называют антиканцерогенезом. Антиканцерогенным эффектом обладают антиоксиданты, серусодержащие соединения (цистеин, глутатион), соли селена. Аскорбиновая кислота предотвращает эндогенный синтез высокоактивных канцерогенов — нитрозаминов из нитритов (под влиянием соляной кислоты желудочного сока), служащих пищевыми добавками в некоторых консервированных продуктах.

Бластомогенными свойствами обладают некоторые физические факторы, в наибольшей степени — ионизирующая и ультрафиолетовая радиации. Данное действие ионизирующего излучения известно давно. Вскоре после открытия К. Рентгеном X-лучей появились сообщения о раке кожи у людей, принимавших участие в изготовлении и испытании излучающих трубок. В дальнейшем было установлено, что наследственные изменения могут быть вызваны также всеми другими видами проникающей радиации. Излучения вызывают в клетках ионизацию, в результате которой одни атомы теряют электроны, а другие присоединяют их, образуются отрицательно и положительно заряженные ионы. Если подобный процесс внутримолекулярной перестройки возникает в хромосомах, могут произойти генные мутации и структурные хромосомные перестройки. Кроме того, в результате облучения образуются свободные радикалы в результате радиолиза находящейся в тканях воды, которые обладают высокой реакционной способностью в отношении многих макромолекулярных соединений, прежде всего ДНК и РНК. Однако окончательный механизм бластомогенного действия радиации недостаточно изучен. В нижеизложенном материале остановимся поподробнее на онкологических заболеваниях, вызванных профессиональными вредностями.

Подавляющее большинство профессиональных опухолей составляют рак кожи, рак легких, рак мочевого пузыря. Достаточно редко встречается рак других локализаций — гортани, пищевода, желчных путей, а также саркома печени и других органов. Локализация профессиональных опухолей характеризуется некоторыми особенностями. Так, профессиональный рак кожи локализуется чаще всего на не закрытых одеждой участках кожи. Часто поражается кожа мошонки, это связано с ее строением — наличием глубоких складок и западений между ними, в которых откладываются канцерогенные вещества. Видное место среди профессиональных видов рака занимает рак легких, развивающийся при хроническом вдыхании различных пылей, газов и паров. При некоторых пневмокониозах опухоль чаще всего возникает на участках наибольшего развития склероза. Особую локализацию опухоли отмечают при раке от никеля. Многие из этих опухолей происходят, помимо легких, из носовых ходов, решетчатой кости. Канцерогенные вещества (бензидин), выделяющиеся из организма через органы мочевого выделения, вызывают рак мочевого пузыря.

Большинство профессиональных видов рака возникают после длительного воздействия канцерогенных факторов. Латентный период исчисляется годами, нередко десятками лет. Рак часто развивается у рабочих спустя длительный срок после оставления ими своей профессии. Очень редко наблюдается необычайно быстрое развитие опухоли после однократного воздействия вредного вещества. Почти во всех случаях возникновению профессионального рака предшествуют предраковые изменения в виде папиллом, лейкоплакий слизистых оболочек. Гистологически в этих случаях отмечают метаплазию и атипическое разрастание эпителия. Имеются данные мультицентричного возникновения профессионального рака, например в легких при асбестозе.

Существует мнение, что профессиональный рак редко дает метастазы. В известной мере это относится к раку кожи и мочевого пузыря, но рак легких часто сопровождается метастазами в различные органы.

Классификация профессиональных опухолей (Хьюпера) (основана на локализации опухоли и характере контакта с канцерогенным фактором).

Опухоли, возникающие от непосредственного контакта с тем или иным веществом:

1. опухоли кожи, вызываемые непосредственным воздействием на нее минеральных масел, необработанного парафина, креозота, антрацена, ультрафиолетовых и рентгеновых лучей, радиоактивных веществ;
2. опухоли легких, возникающие от вдыхания радиоактивных субстанций, пыли асбеста, соединений хрома, никеля (никель-карбонила), мышьяка, смол, иприта и др.;
3. опухоли носовых ходов, решетчатой кости, возникающие от воздействия радиоактивных веществ, никель-карбонила;
4. рак верхних отделов пищеварительного тракта, вызываемый мышьяком, некоторыми промышленными канцерогенными веществами, действующими большей частью непосредственно на слизистые оболочки при их соприкосновении с последними.

Экскреторно-контактные опухоли:

1. эпителиальные опухоли кожи, возникающие от принимаемых внутрь соединений мышьяка;
2. опухоли мочеполовой системы, возникающие от воздействия некоторых ароматических аминов при их выделении с мочой.

Опухоли, возникающие при отложении канцерогенных веществ в тканях:

1. рак кожи, обусловленный отложением в ее тканях соединений мышьяка;
2. саркомы костей, вызываемые отложением в них радиоактивных веществ.

Опухоли тканей, обладающих особой чувствительностью к некоторым канцерогенным факторам: бластоматозные и бластомоподобные реакции (лейкемии) гемопоэтической ткани, возникающие от воздействия рентгеновских лучей, радиоактивных веществ, бензола и химически родственных ему веществ.

Рак мочевого пузыря, печени, толстого кишечника, вызываемый некоторыми гельминтами, живущими в этих органах (трематода *Shistosomum haematobium*, *Schistosomum japonicum*), проникающими в организм при земледельческих работах.