

Факторы онкологической заболеваемости рабочих промышленных предприятий и населения, проживающего, в зоне влияния канцерогеноопасных производств

## Волокнистый (асбестовый) канцерогенез. Факты и гипотезы.

Л. Н. Пылев

Лаборатория природных канцерогенов НИИ канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Среди различных видов канцерогенеза (химического, физического, вирусного) несколько особняком находится так называемый волокнистый канцерогенез, история изучения которого насчитывает чуть больше 50 лет.

Волокнистый канцерогенез — это канцерогенез, вызываемый природными и синтетическими волокнистыми минералами. Помимо асбестов, его представителями являются различные волокнистые его «заменители», природные и синтетические, асбестоподобные волокна, а также цеолит (эрионит).

Характерными чертами волокнистого канцерогенеза по ряду позиций, отличающимися его от других видов бластомогенеза, являются следующие.

1. Опухоли у людей и экспериментальных животных. К ним относятся специфическая для его воздействия мезотелиома плевры и брюшины, а также вызываемый и другими канцерогенами рак легких.

2. Волокнистый канцерогенез относится к негенотоксическому, хотя показана возможность и прямого механического воздействия волокон на хромосомный аппарат клетки.

3. Иницирующее и промотирующее воздействие на клетки-мишени.

4. При попадании в организм минеральные волокна могут вызывать развитие склеротических процессов в участках их депонирования.

Являясь по ряду позиций достаточно специфичным, волокнистый канцерогенез, как и химический, подчиняется закону «доза-время-эффект».

Асбесты можно отнести к главным представителям волокнистого канцерогенеза. Они достаточно широко распространены в природе и являются (прежде всего, хризотил) важными промышленными продуктами.

В связи с канцерогенностью в настоящее время в мире идет жестокая борьба между про-

тивниками и сторонниками использования асбеста в хозяйственной деятельности человека. Поскольку амфиболовый асбест-крокидолит практически во всех странах давно запрещен, речь идет только о хризотиле. Эта борьба, на мой взгляд, в значительной степени определяется политическими и экономическими интересами, нежели заботой о здоровье человека. Апологетом ее является ЕС, который с января 2005 г. запретил в странах-членах использование всех видов асбеста. Между тем, сейчас можно достаточно обоснованно утверждать, что асбест асбесту рознь. Различаясь по физико-химическим свойствам, они отличаются и по биологической агрессивности.

Наивно было бы говорить, что асбесты не обладают канцерогенными свойствами, однако реализация их зависит от дозы и времени экспозиции, которые можно контролировать. Таким образом, следует не запрещать асбест, а контролировать его использование. Л. М. Шабад неоднократно подчеркивал, что избежать наличия канцерогенных веществ в окружающей человека среде вряд ли возможно, но снизить их количество до безопасных уровней или вывести реализацию эффекта за среднюю продолжительность жизни человека — вот главная и действенная задача первичной профилактики рака.

Сказанное полностью относится и к асбесту и другим канцерогенным волокнистым минералам, поскольку многие предлагаемые «заменители» асбеста также не являются биологически инертными.

Несмотря на достаточно долгий период изучения, механизм канцерогенного действия волокнистых минеральных субстанций, в том числе и асбеста, остается недостаточно ясным.

Существует много гипотез, которые, несмотря на кажущуюся разрозненность, в общем, в конце концов, по нашему мнению, пересекаются.

Одной из наиболее общих, достаточно механистических и, на наш взгляд, мало, что доказывающих, является связь с размером и фор-

Пылев Лев Николаевич — д. м. н., профессор, зав. лабораторией природных канцерогенов НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

мой волокон: канцерогенны волокна длиной более 8 мкм и диаметром — менее 0,25 мкм, пластинчатые (амфибол) более активны, чем трубчатые (хризотил). По нашим данным, это, вероятно, справедливо для легочной ткани, для мезотелия различия малы (опыты с синтетическими асбестами). Совершенно очевидно, что форма и размер волокон определяют глубину их проникновения в легкие, и плевральную полость, элиминацию, проникновение в клетки-мишени и макрофаги. Это, однако, не раскрывает механизма их действия на клетку-мишень. К тому же, по нашим данным, способностью индуцировать мезотелиомы плевры обладают и волокна длиной существенно менее 8 мкм, а для эрионита — менее 1,0 мкм. В настоящее время в зарубежных исследованиях показано, что в мезотелиомах плевры у людей преобладают «ультракороткие» и «ультратонкие» волокна хризотила, в связи с чем ставится вопрос о необходимости пересмотра длины волокон при оценке загрязнения воздуха асбестом.

Следующей, более конструктивной с позиций механизма действия, является гипотеза о связи биологической активности асбеста с химической и физической структурой волокон и свойствами его поверхности. В эксперименте с синтетическими и обработанными кислотами асбестами нами показано, что канцерогенный потенциал волокон зависит от их химического состава.

На поверхности волокна хризотила имеются положительно и отрицательно заряженные активные центры (кислотные и основные), на которых могут сорбироваться и генерироваться различные активные молекулы, а также канцерогены других классов, что, в частности, показано и нашими работами.

Воздействие на кристаллическую решетку и поверхность может менять биологическую активность волокон. В наших экспериментах это изучено на образцах хризотила, подвергнутых температурному воздействию под давлением. При этом изменялся заряд поверхности, снижалась мутагенная и канцерогенная активность. Аналогичные результаты получены нами и при обработке хризотила кислотой. Снижения биологической агрессивности хризотила можно добиться и «экранированием» поверхности. В наших экспериментах это показано на примере обработки волокон соединениями кальция. При этом изменяется кислотная сила и количество активных центров в сторону увеличения основных. У таких образцов отсутствует мутагенность и существенно снижена канцерогенная активность.

Эти данные, помимо теоретического, имеют значительный практический интерес. Как известно, около 90% хризотила потребляет асбестоцементная промышленность, выпуска-

ющая, в частности, кровельный материал шифер. В антиасбестовой кампании значительный упор делается на онкологическую опасность асбестоцементной промышленности и асбестоцементных кровельных материалов. Однако, по нашим данным, волокна из асбестоцемента значительно менее канцерогенны, чем волокна хризотила. Сотрудниками Белгородского Университета (А. И. Везенцев) совместно с нами разработана кристаллохимическая модель кальцинизации волокон хризотила. Было высказано предположение, что в процессе кальцинизации образуется новый минерал с новыми свойствами, и как нами показано, менее биологически агрессивный, чем асбест.

Совершенно очевидно, что процесс кальцинизации волокна хризотила в асбестоцементном шифере растянут во времени и при эксплуатации шифера он будет нарастать.

Совокупность имеющихся в нашем распоряжении данных позволяет высказать гипотезу о снижении биологических (канцерогенных) потенциалов волокон из асбестоцемента, в частности шифера, по мере увеличения сроков его эксплуатации. Другими словами, чем дольше эксплуатируется шифер, тем менее канцерогенны его волокна, несмотря на то, что эмиссия их при этом может увеличиваться. Эта гипотеза, безусловно, требует экспериментальной проверки.

Однако, в случае ее подтверждения, а к этому есть все предпосылки, вопрос об онкоопасности асбестоцементной промышленности возможно был бы полностью снят, что лишило бы противников асбеста одного из главных аргументов.

Пожалуй, единственной, действительно касающейся механизма трансформирующего действия асбеста на клетки-мишени, является гипотеза об активных радикалах. Речь идет о высоко реактивных молекулах или их фрагментах, имеющих на внешней орбитале один или несколько неспаренных электронов. Они могут иметь различное строение, но наиболее изученными и обсуждаемыми в данном контексте являются активные кислородные (супероксид-анион и гидроксил радикалы) и NO-радикалы. Показано, что они обладают токсическими, мутагенными и канцерогенными свойствами, вызывают повреждение ДНК.

На волокнах асбеста синтез этих соединений происходит на электрически заряженных активных центрах. Изменение количества и силы последних меняет, естественно, его интенсивность, что отражается на биологической агрессивности волокон. Активные кислородные радикалы синтезируются активированными макрофагами, а также и самими клетками-мишенями. По нашей гипотезе, основанной на результатах собственных исследований, активные кислородные

радикалы при волокнистом (асбестовом) канцерогенезе могут играть двоякую роль. С одной стороны, они могут вызывать трансформацию клеток-мишеней, а с другой — гибель трансформированных клеток, поскольку последние значительно более чувствительны к их токсическому действию, чем нормальные клетки.

Необходимо, однако, учесть, что жизненный цикл активных радикалов весьма короток, их воздействие на живые объекты ограничивается наносекундами с весьма коротким треком.

Говоря о радикалах кислорода, следует сказать, что способностью к активации их синтеза макрофагами обладают далеко не только волокнистые минеральные пыли, но также и пыль диоксида кремния, а также другие с изометрической формой частиц пыли. Однако в экспериментах и по данным эпидемиологических исследований эти пыли не обладают аналогичной асбесту канцерогенностью. С большой долей вероятности можно предположить, что для реализации патогенного действия активных радикалов необходимы определенные условия взаимодействия субстрата с клеткой-мишенью, что мы и имеем при волокнистом канцерогенезе.

Возможно, что волокна с большой активной поверхностью существенно лучше «прилипают» к клетке-мишени, а также проникают в нее, активировав, с одной стороны, синтез активных кислородных радикалов в ее цитоплазме, а с другой, механически повреждая отдельные клеточные компоненты (митохондрии, хромосомы), что экспериментально доказано. При воздействии изометрических частиц мы этого, вероятно, не имеем. Именно волокнистая игольчатая (эрионит) форма субстрата необходима для взаимодействия с клеткой-мишенью (мезотелий, эпителий легкого), обладающей очень слабой фагоцитарной активностью.

Что касается «макрофагальных» активных кислородных радикалов, то, возможно, они выполняют «антиканцерогенную» функцию, «убивая» уже трансформированные и опухолевые клетки, хотя исключить их канцерогенное воздействие все же нельзя. Наша гипотеза, безусловно, требует дальнейшего экспериментального подтверждения, однако, уже сейчас полностью укладывается в полученные нами данные.

В настоящее время получено очень много фактов биомолекулярных нарушений в клетках при воздействии волокнистых минеральных пылей, в том числе и асбеста. Найденны поврежденные сигнальные пути, клеточного цикла, экспрессии различных онкогенов и т.д. Обнаружены различия в ответной реакции клеток-мишеней и фибробластов, что позволило объяснить специфичность асбестового канцерогенеза. Однако все эти данные являются уже следствием действия волокон на клетку, и, на наш взгляд, не имеют

прямого отношения к его механизму и не являются, в данном случае, прямой задачей статьи.

Таким образом, если суммировать приведенные гипотезы, можно отметить, что, в общем, все они в той или иной степени пересекаются. Различия их в том, что одни имеют прямое отношение к механизму волокнистого канцерогенеза, а другие — опосредованно с ним связаны, однако обеспечивают реализацию первых.

Говоря об асбестовом канцерогенезе, нельзя не коснуться современного состояния его нормирования. В нашей стране действуют ПДК асбестосодержащей пыли (кроме атмосферного воздуха), основанные на весовых показателях. Они различны в зависимости от процентного содержания в них асбеста. Разработанные достаточно давно, они являлись в свое время прогрессивными и были примером для многих стран. За прошедшее время получено огромное количество данных, и сейчас многократно доказано, что единицей действия при асбестовом канцерогенезе является волокно с определенными физическими параметрами и эффект зависит от их числа.

В связи с этим в настоящее время все страны перешли на счетные ПДК, основанные на числе определенных размеров волокон в объеме воздуха.

К сожалению, вынужден констатировать, что наши ПДК сейчас из разряда прогрессивных перешли в категорию консервативных. Хотим мы этого или не хотим, но нам придется менять действующие ПДК на счетные (если мы хотим заниматься асбестом).

Для этого, по моему мнению, нет необходимости проведения специальных исследований эпидемиологического и экспериментального плана. Надо, как это сделано для атмосферного воздуха, использовать данные по ПДК в других странах. Вне всяких сомнений, это потребует времени, материальных затрат и обучения.

Однако это мы уже проходили при нормировании бенз(а)пирена в различных средах. Планомерная методичная работа (как говорил Л. М. Шабад — «шаг за шагом») должна быть начата, и она, безусловно, увенчается успехом. В современном мире мы остались практически единственными, пользующимися гравиметрическими ПДК асбеста. Гармонизация ПДК является важным аспектом с разных позиций, в том числе в проасбестовой борьбе.

Изучение асбестового канцерогенеза в мире проходит достаточно интенсивно и касается различных его аспектов, несмотря на достаточно жесткую борьбу сторонников и противников использования асбеста. Это косвенно показывает, что асбест продолжает быть важным промышленным продуктом и запрещать его нельзя и не нужно.