

УДК 577.323; 577.332

*Н.Ю. Шаповаленко, Н.М. Сівкова,  
І.В. Короткова, Л.В. Степаненко, Т.В. Сахно*

## **Бензпірен як фактор ризику виникнення онкологічних захворювань**

**ДЗ «Відділкова клінічна лікарня на станції Полтава»  
СТГО «Південна залізниця»,  
Медична служба Південної залізниці, м. Харків,  
Інститут економіки та права, м. Полтава**

**Ключові слова:** поліциклічні ароматичні вуглеводні, бензпірен, канцерогени, метаболізм.

В арсеналі сучасних методів діагностики, які ґрунтуються на оцінюванні морфологічних, функціональних, біохімічних та генетичних параметрів організму, з'явилися принципово нові методичні підходи до аналізу гомеостатичних систем. Важливе місце серед цих методів належить оптичній спектроскопії, яка дає інформацію про фізико-хімічні властивості середовища, дозволяє визначити якісно та кількісно його склад. У літературі досить широко обговорюються можливості спектроскопії в діагностиці широкого кола захворювань людини. Спектрофотометричні методи мають велике діагностичне значення при дослідженні біологічних речовин, таких як кров (цільна, плазма, сироватка), сеча, м'які тканини організму, біологічно активні речовини, оскільки вони дають змогу визначити незначні кількості речовин ( $10^{-5}$ – $10^{-6}$  моль/л). Основною величиною, що вимірюється, є оптична густина речовини або спектр поглинання. Останнім часом серед науковців набули поширення різноманітні комп'ютерні програми, що дають можливість прогнозувати біологічну активність сполук, констатувати їх наявність в організмі, виходячи з їхньої структурної будови, особливо, якщо спектроскопічні параметри невідомі. До таких сполук належать, зокрема, токсикогенні та канцерогенні речовини.

У біосфері відомо понад 500 канцерогенних речовин, серед яких найбільш екологічно небезпечними є поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ). Оскільки багато ПАВ мають токсичні, мутагенні і канцерогенні властивості, відрізняються високою мобільністю, здатністю до розсіювання в біосфері, їх відносять до пріоритетних забруднюючих речовин, за вмістом яких у навколишньому середовищі ведеться регулярний контроль [4, 11] і які протягом багатьох років є предметом досліджень у біології та медицині. Індикатором їхнього вмісту в об'єктах навколишнього середовища є бенз[а]пірен (БП), концентрації якого досить часто перевищують гранично допустиму концентрацію (ГДК) для атмосферного повітря [17]. БП став

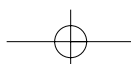
першим з хімічних канцерогенів, для яких встановлено ГДК [7, 17]:

- а) в атмосферному повітрі — 0,000001 мг/м<sup>3</sup>;
- б) у повітрі виробничих приміщень — 0,00015 мг/м<sup>3</sup>;
- в) у природній воді — 0,000005 мг/м<sup>3</sup>;
- г) у ґрунті — 0,02 мг/кг.

Відомо, що БП міститься в органічному паливі (вугілля, газ, нафта, бензин), а також утворюється внаслідок його згоряння. Промислові підприємства і транспорт викидають в атмосферу, крім продуктів згоряння, канцерогенні речовини. При спалюванні суміші вугілля з мазутом концентрація БП дорівнює 447 нг/м<sup>3</sup> [10].

Незважаючи на те, що залізничний транспорт має менш негативний вплив на довкілля порівняно з іншими видами транспорту, його частка в забрудненні залишається досить високою внаслідок викидів шкідливих речовин як локомотивами, так і численними виробничими та допоміжними підприємствами, які обслуговують процес перевезень. При цьому має місце суттєве забруднення атмосферного повітря, води, ґрунту [15]. В атмосферу повітря потрапляють токсичні компоненти шпалопротитувальних матеріалів, відпрацьовані гази дизельних двигунів локомотивів, викиди котельень. Ґрунти найбільш масово забруднюються нафтопродуктами внаслідок діяльності локомотивних депо. Джерелом забруднення водних об'єктів є промивання цистерн, вантажних та пасажирських вагонів [9].

Опубліковані результати експериментальних досліджень токсичності сирової нафти за різних способів потрапляння речовини в організм (через шлунок, шкіру, інгаляційно). Для дослідження застосовували декілька видів нафти, добутих у різних регіонах СНД, які перевозили залізничним транспортом. Встановлено, що токсичність нафти залежить від її хімічного складу, а саме, від вмісту нафтових та ароматичних (включаючи БП) сполук. За даними Інституту клінічної та експериментальної онкології МОЗ Російської Федерації, най-



більша кількість БП виявлена в грозненській (3500 мкг/кг) та тюменській (2953 мкг/кг) нафті. Важливе значення мають такі показники, як випаровуваність та летючість найлеткіших фракцій нафти. Більш токсичні нафти володіють помітним шкірно-резорбтивним ефектом [3].

Встановлено, що БП характеризується мутагенною та канцерогенною активністю і може спричиняти виникнення фібросарком [1]. Як відомо, онкологічна патологія є однією із основних причин смертності населення Європи, посідаючи друге місце після захворювань системи кровообігу. Причому щороку кількість онкологічних хворих прогресивно зростає. Спостерігається зниження віку, в якому виникає ця патологія. Такі негативні тенденції спостерігають і в Україні. Це пояснюється насамперед значним забрудненням навколишнього середовища канцерогенними хімічними факторами. У 2003 р. найбільші рівні онкологічної захворюваності виявлено у м. Севастополь, Кіровоградській та Полтавській областях [4, 18]. Встановлено, що відносно високий ризик виникнення онкологічної патології спостерігається серед працівників канцерогеннонебезпечних підприємств.

Водії транспорту належать до професійної групи, на яку впливає широкий спектр шкідливих хімічних речовин, які містяться як у самому пальному, так і в відпрацьованих газах. Джерело забруднення повітряного середовища, яким є повітря магістралей, – оксид карбону, оксиди нітрогену, вуглеводні і канцерогенні ПАВ. І хоча «професійний» рак в Україні виявляють досить рідко, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародної організації праці, від 5 до 40% випадків онкологічної патології пов'язані з негативним впливом на працівників виробничих канцерогенних чинників [11].

Установлено, що на організм впливають не тільки канцерогенні речовини, а і продукти їхнього метаболічного перетворення. При цьому утворення пухлини відбувається не відразу, а через більш менш тривалий період після початку дії агента, і, відповідно, належить до категорії віддалених ефектів. Дослідження в різних країнах показали, що найбільш стійка залежність між захворюваністю та смертністю від професійних шкідливостей спостерігається при раку легень. Установлений взаємозв'язок між захворюваністю на рак легень і вмістом БП в атмосферному повітрі.

Забруднення навколишнього середовища призвело також до появи раніше маловідомих або нових гострих і хронічних захворювань людини, в основі яких лежать хімічні та фізичні екологічні стимули. З'явився навіть термін «екологічна патологія», під яким розуміють загальнопатологічні зміни в організмі під впливом чинників навко-

лишнього середовища, зміненого людиною [8].

У зв'язку з важливістю цієї проблеми представляє інтерес розробка методів, які дають змогу діагностувати наявність в організмі людини канцерогенних речовин. В своїй роботі ми досліджували БП та продукти його метаболізму. Оскільки спектроскопічні параметри метаболітів БП не встановлено, зроблено спробу розрахувати їх теоретично, за допомогою комп'ютерної програми, взявши за основу спектр поглинання БП.

Як об'єкти дослідження обрано 3,4-бензпірен (БП), 4,5-бензпірен (4,5-БП) і продукти метаболізму 3,4-бензпірену:

1) які не є канцерогенами або є слабкими канцерогенами: 6-гідрокси-БП (6-ОН-БП), 4,5-дигідродіол-БП (4,5-БПД), 9,10-дигідродіол БП (9,10-БПД);

2) які є канцерогенами: 2-гідрокси-БП (2-ОН-БП), 7,8-епоксид-БП (7,8-БПЕ), (+)7,8-дигідродіол-БП (+7,8-БПД), (-)7,8-дигідродіол-БП (-7,8-БПД), (+)БП-7,8-діол-9,10-епоксид-1 (+7,8-БПДЕ-1), (+)БП-7,8-діол-9,10-епоксид-2 (+7,8-БПДЕ-2).

Розрахунок електронних спектрів поглинання, а також електронної структури молекул виконано в наближенні методу РМЗ (HyperChem 7.0) з повною оптимізацією геометрії молекул методом ММ+. Цей метод часто застосовують для розрахунку електронних характеристик гетероароматичних сполук [5].

Відомо, що БП включається в ДНК. Молекулярні механізми його дії пов'язують з ковалентною взаємодією канцерогену з ДНК клітини, що призводить до утворення ініційованої клітини і зрештою до розвитку пухлинної клітини. Основні шляхи метаболізму БП розглянуто в низці оглядів [2, 5, 16].

В ендоплазматичному ретикулі відбувається перший етап метаболізму БП – окиснення за допомогою цитохром Р-450-залежних оксигеназ. На цьому етапі утворюється багато різних метаболітів БП: епоксидів і фенолів. Очевидно, не в усіх реакціях метаболізму БП утворюються канцерогенні похідні. Феноли, які можуть спонтанно або ферментативно перетворюватися на хінони, здебільшого є слабкими канцерогенами і мутагенами, за винятком висококанцерогенного 2-ОН-БП. 6-ОН-БП володіє сильними токсичними властивостями [13]. Епоксиди під дією епоксидгідратази перетворюються на відповідні дигідродіоли, подальше окиснення яких призводить до утворення діол-епоксидів.

На думку [21], найімовірніше, канцерогенний ефект БП зумовлений саме утворенням його діол-епоксидів (БПДЕ). Серед попередників останніх основну роль у канцерогенезі відіграє 7,8-БПД, що характеризується найбільшим канцерогенним

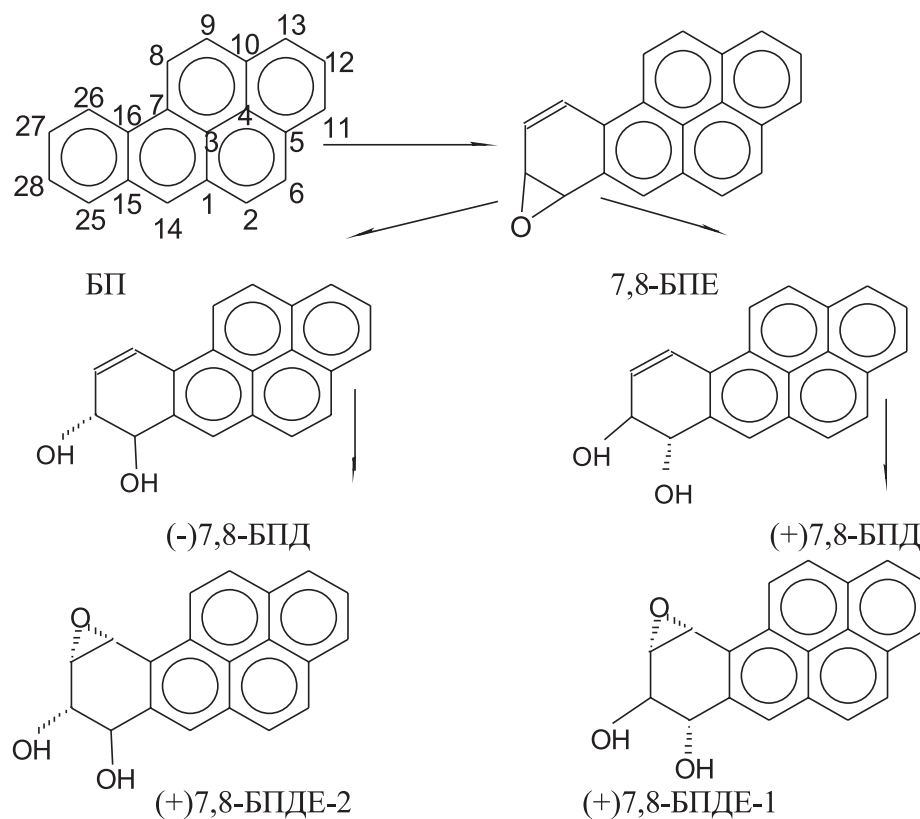
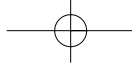


Рисунок. Структура БП та його метаболітів

ефектом, інші дигідродіоли, такі як 4,5-БПД і 9,10-БПД володіють меншою канцерогенною активністю [16]. З усіх метаболітів БП найсильнішу канцерогенну активність виявлено у його кінцевого метаболіту — 7,8-діол-епоксиду (7,8-БПДЕ), який може існувати у вигляді декількох стереоізомерів (рисунок). Хоча канцерогенна і мутагенна активність різних стереоізомерів не завжди корелюють, встановлено, що найбільшою канцерогенною активністю володіє (+)7,8-БПДЕ-2 [19].

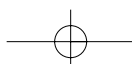
Існує припущення, що в організмах з різною чутливістю до канцерогенної дії ПАВ існують різні ізоформи цитохрому Р-450. Це зумовлює два основні шляхи метаболізму ПАВ: з утворенням кінцевих метаболітів — діол-епоксидів, які взаємодіють з ДНК, або неканцерогенних метаболітів, частина яких спричиняє лише токсичний ефект.

Метаболіти ПАВ можна виявити в різних рідинах і середовищах організму: в крові, сечі, вмісті кишечника, жовчі тощо. Найбільший інтерес становить визначення їх у крові та сечі. Незважаючи на можливість досить точного кількісного їх визначення, досі не існує однозначної відповіді на питання, за яких обставин виникає ризик виникнення злоякісних новоутворень у конкретного індивідуума.

Нез'ясованим залишається питання про взаємозв'язок кількості канцерогенних метаболітів в екскретах (сечі) та вірогідності канцерогенної загрози для індивідуума. Деякі дослідники вважають, що концентрація канцерогенних метаболітів в екскретах відповідає ступеню пошкодження ними клітинного генома: чим вона вище, тим більша вірогідність виникнення раку у конкретного індивідуума. З іншого боку, вірогідніше вважати, що чим більша кількість канцерогенних метаболітів потрапила в сечу, тим менше їх прореагувало з клітинними мішенями і тим менше ризик виникнення пухлин.

У таблиці наведено результати розрахунку електронних спектрів БП і його метаболітів: фенолів (неканцерогенів) і діолів (канцерогенів), а також сполук, представлених на рисунку. Як видно з наведених даних, спектр поглинання 4,5-БП, який не є канцерогеном, розташований у короткохвильовій ділянці на відміну від спектра канцерогенного бензпірену і представлений двома смугами різної інтенсивності. Положення спектра поглинання висококанцерогенного 2-ОН-БП майже збігається зі спектром БП, але інтенсивність його довгохвильової смуги вдвічі менша.

Утворення висококанцерогенних метаболітів БП — дигідродіолу 7,8-ОН-БП і кінцевого метаболіту



Таблиця

## Електронні спектри метаболітів бензпірену за даними методу РМЗ

Молекула	$\lambda$ , нм	f
БП benzo[a]pyrene	438	0,40
	430	0,0025
4,5-БП benzo[e]pyrene	403	0,0005
	397	0,11
2-ОН-БП	439	0,27
	436	0,07
6-ОН-БП	454	0,46
	441	0,039
4,5-БПД	447	0,43
	434	0,018
9,10-БПД	450	0,43
	441	0,016
7,8-БПЕ	434	0,002
(-)7,8-БПД	430	0,48
(+)7,8-БПД	430	0,49
(+)7,8-БПДЕ-2	412	0,003
(+)7,8-БПДЕ-1	411	0,008

літу – 7,8-діол-епоксиду – супроводжується зсувом спектра поглинання у короткохвильову ділянку порівняно з БП, тоді як спектри поглинання досить слабких канцерогенів, таких як 4,5-БПД, 9,10-БПД та токсикогена 6-ОН-БП розташовані в довгохвильовій ділянці.

Розраховані спектри поглинання метаболітів БП можуть бути використані для якісного та кіль-

кісного їх визначення в екскретах і встановлення їхньої канцерогенної природи. В умовах лікувального закладу це можна здійснити за допомогою звичайного фотоелектричного концентраційного колориметра КФК-3, спектральний діапазон дії якого становить від 315 до 990 нм. За отриманими спектрами поглинання можна зробити висновок щодо природи утворених метаболітів.

## Література

1. Аникин И.В., Козлов А.П., Попов А.В. и др. Чувствительность мышей линии FVB/N к индукции подкожных сарком бенз[а]пиреном // *Вопр. онкол.* – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 700–702.
2. Анисимов В.Н., Князев П.Г., Лихачев А.Я. Современные представления о механизмах канцерогенеза // *Медицина и здравоохранение.* – М.: ВНИИМИ, 1987. – Вып. 5. – С. 95–107.
3. Боярчук И.Ф., Гончарова О.В., Капцов В.А. Вопросы промышленной токсикологии при работах с сырыми нефтями на железнодорожном транспорте // *Гигиена и санитария.* – 2001. – № 6. – С. 57–61.
4. Варивончик Д.В. Соціально-гігієнічна характеристика захворюваності на онкологічну патологію населення України за період 1967–2003 рр. // *Вісн. соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* – 2005. – № 2. – С. 30–33.

5. Галицкий В.А. Канцерогенез и механизмы внутриклеточной передачи сигналов // *Вопр. онкол.*— 2003. — Т. 49, № 3. — С. 278–293.
6. Гордиенко С.М. Онкологические заболевания в Украине // *Здоров'я України.*— 2004. — № 6 (91). — С. 8–10.
7. Державний гігієнічний норматив «Перелік речовин, продуктів, виробничих процесів, побутових та природних факторів, канцерогенних для людини» / МОЗ України. — К., 1997. — 14 с.
8. Зербино Д.Д. Экологическая патология и экологические болезни: новые проблемы медицины // *Медицина залізничного транспорту.* — 2002. — № 1. — С. 33–37.
9. Капцов В.А., Панкова В.Б., Винокур И.Л. Экологическая опасность объектов железнодорожного транспорта и состояние здоровья населения // *Гигиена и санитария.* — 2003. — № 1. — С. 21–25.
10. Киреев Г.В., Наврузов С.Н., Геворгян А.М. Методы очистки выбросов котлоагрегатов ГРЭС от бенз[а]пирена // *Гигиена и санитария.* — 2002. — № 2. — С. 27–28.
11. Кундиев Ю.И., Краснюк Е.П., Горбань Л.Н. Проблема профессионального рака в Украине // *Журн. АМН України.* — 1999. — № 3. — С. 485–495.
12. Пономаренко В.М., Москалец Г.М., Медведовская Н.В. Стан виконання заходів міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації» на 2002–2011 роки щодо медико-соціальних проблем злоякісних новоутворень // *Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України.*— 2005.— № 3.— С. 5–10.
13. Рябых Т.П., Кобляков В.А. Действие бенз[а]пирена и его производных на функции изолированных митохондрий печени крысы // *Вопр. мед. химии.* — 1974. — Т. 20, № 4. — С. 393–396.
14. Савочкина И.В., Лихачев А.Я. Теоретические основы и возможные пути прогнозирования индивидуальной чувствительности к канцерогенному действию полициклических ароматических углеводородов // *Вопр. онкол.* — 1989. — Т. 35, № 4. — С. 407–415.
15. Сорокин О.Н., Кривуля С.Д., Полякова В.А. Гигиена и эпидемиология на железнодорожном транспорте. — М., 1999.— Т. 4.— С. 27–29.
16. Турусов В.С., Кобляков В.А. Стадийность канцерогенеза и механизмы действия химических канцерогенов // *Итоги науки и техники.* — М.: ВИНТИ. Онкол., 1986.— Т. 15.— С. 6–75.
17. Янышева Н.Я., Черненко И.А., Баленко Н.В., Литвиченко О.Н. Онкологические аспекты регламентирования бенз[а]пирена в продуктах питания // *Гигиена и санитария.* — 2001. — № 2. — С. 67–70.
18. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004 // *Ann. Oncol.*— 2005.— Vol. 16, N 3.— P. 481–488.
19. Conney A. Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons // *Cancer Res.* — 1982.— Vol. 42.— P. 4875–4917.
20. Jerina D., Sayer J., Yagi H. Stereoselective metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbons to carcinogenesis metabolites // *Microsomes and Drug Oxidations: Proc. 6th Intern. Symp.* / Eds. A.R. Boobis et al. — London, 1985.— P. 310–319.
21. Korotkova I.V., Sakhno T.V. Effect of temperature on the fluorescence of o- and n-containing heterocycles // *XX Eur. Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Stockholm, Sweden, August 18–21, 2002.* — Stockholm, 2002.— P. 61.

***Н.Ю. Шаповаленко, Н.М. Сивкова, И.В. Короткова, Л.В. Степаненко, Т.В. Сахно***

### **Бензпирен как фактор риска возникновения онкологических заболеваний**

Статья посвящена анализу последствий воздействия на человека канцерогенных факторов окружающей среды, к которым, прежде всего, относится бензпирен, высокая активность которого обусловлена значительным распространением его в воде, атмосферном воздухе, грунте, растениях и пищевых продуктах. С помощью квантово-химического метода РМЗ (Hyper Chem 7.0) выполнен расчет спектров поглощения бензпирена и продуктов его метаболизма. Показана возможность их использования для качественного и количественного определения метаболитов в биологическом материале, а также для установления их канцерогенной природы.

***N. Yu. Shapovalenko, N.M. Sivkova, I.V. Korotkova, L.V. Stepanenko, T.V. Sakhno***

### **Benzpyrene as the factor of occurrence of oncological diseases**

The article presents analysis of consequences the environmental carcinogenic factors effects on a human being, especially of benzpyrene, its high carcinogenic activity is caused by the significant distribution in water, atmospheric air, ground, plants and foodstuff. The calculations of absorption spectra of benzpyrene and its metabolites were carried out with the quantum-chemical method РМЗ (Hyper Chem 7.0). The possibility of their use for qualitative and quantitative detection of metabolites in a biological material as well as for assessment of their carcinogenic nature has been shown.