**Лекция 15**

**Тема: «Канцерогенез и образование опухолевых клеток» (продолжение)**

 **Подтема: «Канцерогенные и мутагенные вещества»**

 По определению экспертов ВОЗ: «Канцероген» — это агент, который в силу своих физических, химических и биологических свойств может вызвать необратимые изменения и повреждения в тех частях генетического аппарата, которые осуществляют контроль над соматическими клетками.

 Это факторы ОС, которые могут вызвать образование злокачественных опухолей. 80-90% всех форм рака у человека - это результат действия этих фактором. **Указанные факторы имеют следующую природу**:

- химическую (различные химические вещества),

- физическую (ионизирующие излучения, УФ-лучи, электромагнитные поля),

- биологическую (онкогенные вирусы, бактерии).

 **В настоящее время ВОЗ выделило 4 группы веществ по их канцерогенным свойствам:**

1. Канцерогенные для человека - 120,
2. Вероятно и возможно канцерогенные - 82 и 311,
3. Неклассифицируемые как канцерогены для человека - 499,
4. Неканцерогенные – 1 (капролактам).

Среди **химических канцерогенов** наиболее часто встречаемые следующие:

* Нитраты и нитриты, которые поступают в организм с пищей (овощи, знаки, корнеплоды). Часть нитратов в процессе хранения пищевых продуктов или непосредственно в ЖКТ может восстанавливаться до нитритов. Попадая в желудок, нитриты способны под действием желудочного сока превращаться в нитрозамины - вещества с широким спектром канцерогенного действия.
* Пищевые добавки (например: Е-123-Амарант (не путать с растением амарант, Е-121-Цитрусовый красный являются доказанными канцерогенами и запрещены законодательством во многих странах.
* Полициклические ароматические углеводороды и их производные — образуются при сгорании бытового мусора, неполном сгорании нефтепродуктов и присутствуют в выхлопных газах автомобилей. Среди них встречаются чрезвычайно канцерогенные вещества, в сотни раз более опасные чем бензол. Некоторые могут образовываться при жарке пищи, перекаливании растительных масел.
* Бензопирены — образуются при жарке и при приготовлении пищи на вертеле. Их много в табачном дыме. Это продукты пиролиза (термическое разложение органических веществ) белков образуются при длительном нагреве мяса в духовке.
* **Пероксиды (перекиси)** — образуются в прогорклых жирах и при сильном нагреве растительных масел.
* **Афлактоксины**— смертельно опасные микотоксины, продуцируемые плесневыми грибами - микомицетами , которые произрастают и поражают зёрна, семена и плоды растений с высоким содержанием растительных масел и жирных кислот например, на семенах арахиса, масличных культур) и других субстратах. Среди всех биологически производимых ядов афлатоксины являются самыми сильными **гепатоканцерогенами.**
* **Диоксины**— хлорорганические соединения, образующиеся при сжигании бытового мусора.
* **Винилхлорид**(хлопроизводное этилена)— вещество является чрезвычайно огнеопасным и взрывоопасным. Продукты его горения токсичны. Оказывает на организм человека канцерогенное, мутагенное и тератогенное действие.
* **Бензол**— токсичное и канцерогенное вещество. Пары бензола могут проникать через неповрежденную кожу. Если организм человека подвергается длительному воздействию бензола в малых концентрациях, последствия также могут быть очень серьёзными. В этом случае хроническое отравление бензолом может стать причиной лейкемии (рака крови) и анемии (недостатка гемоглобина в крови).
* **Формальдегид**— токсичен и оказывает сильное отрицательное воздействие на ЦНС. Формальдегид внесён в список канцерогенных веществ ГН 1.1.725-98 в разделе «вероятно канцерогенные для человека», при этом доказана его канцерогенность для животных.
* **Кадмий**— тяжелый металл, кумулятивный яд (способен накапливаться в организме до опасных для здоровья количеств). Канцерогенен. Соединения кадмия ядовиты.
* **Мышьяк** (тяжелый полуметалл) ядовитое и канцерогенное вещество. Все соединения мышьяка также ядовиты.
* [**Шестивалентный хром**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A8%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D1%85%D1%80%D0%BE%D0%BC) (ТМ)— является признанным канцерогеном при вдыхании.
* **Никель (ТМ)** — соединения никеля токсичны, канцерогенны, аллергенны, мутагенны.
* **Асбест**— среди канцерогенов стоит особняком. Его сложно отнести к химическим канцерогенам, которые, как правило, являются химически активными веществами. Канцерогенность асбеста, напротив, выражается в том, что живой организм не в состоянии избавиться от микроскопических, химически крайне инертных, частиц этого вещества.

**Механизм действия химических канцерогенов**

 Большинство химических канцерогенов относятся к органическим соединениям лишь небольшое число неорганических веществ обладают такой способностью. По Миллеру все канцерогены в той или иной степени являются **электрофилами** (имеющие свободные электроны), которые легко взаимодействуют с  нуклеофильными  группами азотистых оснований нуклеиновых кислот, в частности ДНК, образуя с ними прочные ковалентные связи. Негативные действия со стороны канцерогенов проявляются в химической модификации нуклеиновой кислоты. Последствия такой модификации проявляются в невозможности правильного протекания процессов транскрипции и репликации ДНК, причина которого — образование ковалентно связанных с ней так называемых **ДНК-аддуктов**. Например, при репликации модифицированой ДНК, нуклеотиды которой связаны с канцерогеном, могут быть неправильно считаны **ДНК-полимеразой,** вследствие чего возникают мутации. Накопление большого количества мутаций в геноме приводят к трансформации нормальной клетки в опухолевую, что является основой канцерогенеза.

Химические канцерогены можно разделить на две большие группы:

* Генотоксические
* Негенотоксические

**Генотоксические канцерогены** — химические соединения, при взаимодействии которых с компонентами ДНК, могут возникать повреждения и мутации генома клетки. Мутации в свою очередь могут привести к процессам трансформации клеток, то есть к образованию опухолевых клеток.

**Негенотоксические канцерогены** — химические вещества, которые могут вызывать повреждения генома только в высоких концентрациях, при очень длительном и практически беспрерывном воздействии. Они вызывают бесконтрольную клеточную пролиферацию, тормозят апоптоз, нарушают взаимодействие между клетками (клеточную адгезию). Большинство негенотоксическиих канцерогенов — промоторы канцерогенеза, такие как: **хлорорганические пестициды** (ДДТ, ГХЦГ), **гормоны**, **волокнистые материалы, асбет** (волокнистые силикаты), в особенности его пыль.

**По способу действия генотоксические канцерогены можно разделить на:**

* **прямые**— вещества с высокой реакционной способностью, непосредственно образующие с ДНК ковалентно связанные аддукты (это— N-нитрозилалкилмочевина (НАМ **алкилирующие и ацетилирующие вещества** ), эпоксиды (в особенности **полиароматические углеводороды, ПАУ**), **этиленамин и его производные, хлорэтиламин** и др.).
* **непрямые** — малоактивные вещества, образующие **ковалентно связанные ДНК-аддукты** только после ферментативной активации, которая происходит с образованием высокоактивных электрофильных метаболитов, способных взаимодействовать с нуклеофильными группами ДНК (ПАУ и их производные).

**Физические факторы (канцерогены)**

- **Ионизирующее излучение** ([**α**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BB%D1%8C%D1%84%D0%B0-%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%BF%D0%B0%D0%B4)**,**[**β**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D1%82%D0%B0-%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%BF%D0%B0%D0%B4)**,**[**γ**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B0%D0%BC%D0%BC%D0%B0-%D0%B8%D0%B7%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5)**-** излучение, рентгеновское Х излучение, нейтронное излучение, протонное излучение, кластерная радиоактивность (распад ядра), потоки ионов, осколки деления), Наиболее известные физические канцерогены — это различные виды ионизирующего излучения,  хотя они же применяются и для лечения онкологических заболеваний.

- **Ультрафиолетовые лучи** -  полностью поглощаются кожей, и потому может вызвать лишь **меланом**у. Тогда как ионизирующее излучение, свободно проникающие внутрь организма, способны вызвать радиогенные опухоли любых тканей и органов организма (довольно часто кроветворных, вследствие высокой чувствительности).

- **Сверхвысокочастотное излучение** (СВЧ), например, микроволновое излучение.

**Механизм канцерогенного и мутагенного действия физических факторов.**

В процессе воздействия ионизирующих излучений на организм компоненты клетки, в том числе молекулы ДНК, поглощают определённое количество (дозу) энергии. При этом одна и та же доза может быть достигнута при слабой интенсивности облучения в течение длительного времени либо путём кратковременного облучения с высокой интенсивностью. Последствием облучения могут быть разрыв водородных связей в двойной спирали молекулы ДНК, разрывы одной или двух цепей ДНК, образование новых устойчивых связей (сшивок) между двумя цепями одной молекулы ДНК, между различными молекулами ДНК или между ДНК и молекулами белков.

Частота возникновения (индукции) мутаций пропорциональна дозе облучения. С увеличением дозы возрастает вероятность поражения.

В отличие от рентгеновских, *ультрафиолетовые лучи*не обладают достаточной энергией ионизации. Однако она поглощается входящими в состав ДНК азотистыми основаниями (пуринами и пиримидинами), переводя их в энергетически неустойчивое, возбуждённое состояние. Это приводит к ошибкам при репликации ДНК.

 Мутагенным фактором также является повышенная температура**.** Например, при выращивании мушек-дрозофил при температуре на 10 °С выше обычной число мутаций увеличивается втрое. Радиационное повреждение генетического материала не является прямым источником возникновения изменений в клетках организма, повреждённых облучением. Дело в том, что у любых организмов в клетках присутствует вода. Поэтому излучение не только непосредственно “ударяет” по чувствительным генетическим структурам, но и действует на них косвенно за счёт разложения воды. Этот процесс приводит к образованию короткоживущих, так называемых ***свободных радикалов***(водорода Н+ и гидроксила ОН-), объединяющихся с образованием либо воды, либо химически активных, а следовательно, биологически очень опасных молекул — **перекиси водорода и атомарного кислорода.** В свою очередь, они способны вызвать несколько новых актов ионизации. Таким образом, происходит лавинообразное увеличение частоты попаданий в “мишени”. Поэтому соединения, способные взаимодействовать со свободными радикалами *(антиоксиданты),*защищают молекулы-мишени от непрямого действия радиации. К числу таких антиоксидантов, например, относятся токоферол (витамин Е), микроэлемент селен и др.

 **Линии электропередач, сильные радиопередающие устройства создают электромагнитное поле,** которое в разы превышает допустимый уровень. Электрические и магнитные поля сильно влияют на состояние всех биологических объектов, попадающих в зону их воздействия. Например, в районе действия электрического поля ЛЭП у насекомых проявляются изменения в поведении: так, у пчел фиксируется повышенная агрессивность, беспокойство, снижение работоспособности и продуктивности, склонность к потере маток; у жуков, комаров, бабочек и других летающих насекомых наблюдается изменение поведенческих реакций, в том числе изменение направления движения в сторону с меньшим уровнем излучения. У растений распространены аномалии развития - часто меняются формы и размеры цветков, листьев, стеблей, появляются лишние лепестки. Здоровый человек страдает от относительно длительного пребывания в поле ЛЭП. Кратковременное облучение (минуты) способно привести к негативной реакции только у гиперчувствительных людей или у больных некоторыми видами аллергии. Работы английских ученых в начале 90-х годов показали, что у ряда аллергиков под действием поля ЛЭП развивается реакция по типу эпилептической. При продолжительном пребывании (месяцы - годы) людей в электромагнитном поле ЛЭП могут развиваться заболевания преимущественно сердечно-сосудистой и нервной систем организма человека.

В последние годы в числе отдаленных последствий часто называются онкологические заболевания.

Зачастую более опасными являются источники слабого электромагнитного излучения, которое действует в течение длительного промежутка времени. К таким источникам относится в основном аудио-видео техника, бытовая техника. Наиболее существенное влияние на человека оказывают мобильные телефоны, СВЧ печи, компьютеры и телевизоры. Проблема электромагнитного излучения, исходящего от персональных компьютеров, встает достаточно остро ввиду нескольких причин: компьютер имеет сразу два источника излучения (монитор и системный блок); пользователь ПК практически лишен возможности работать на расстоянии; очень длительное время воздействия.

Генетические последствия воздействия ЭМИ изучены пока недостаточно. В одной из лабораторий США исследуется вопрос о зависимости между рождением монголоидных детей (болезнь Дауна) с облучением их отцов СВЧ энергией. Найдено, что большинство таких детей имеют отцов, облученных во время второй мировой войны радиополем локаторов.

Для защиты человека были разработаны специальные санитарные нормы (ГОСТ 12.1.006-84 регламентирует воздействие электромагнитных излучений на человека), в том числе и те, которые запрещают строительство жилых и прочих объектов вблизи сильных источников излучения.

Ясно для всех, что электромагнитное излучение представляет реальную угрозу для здоровья человека. Оказывается, что электромагнитные и радиационные поля близки по некоторым своим параметрам. Это было доказано как российскими, так и зарубежными учеными.

**Биологические канцерогены**

 Роль биологических факторов в канцерогенезе столь велика, сколь у химических и физических факторов, но в этиологии некоторых злокачественных опухолей она весьма значительна. Так, до 25 % случаев возникновения первичного рака печени (**гепатоцеллюлярная карцинома**) в странах Азии и Африки связывают с инфицированностью **вирусом гепатита В.** Около 300 000 случаев заболевания раком шейки матки в год и значительная доля случаев заболевания раком полового члена связывают с передаваемыми половым путём **папилловирусами**(в первую очередь, типа *HPV-16*, *HPV-18*, *HPV-33*). Примерно 30—50 % случаев заболевания **лимфомой Ходжкина** ассоциируется с поражением человеческого организма **вирусом Эпштейна –Барр (вирус герпеса человека4 типа)** .

В 1990-е годы получены убедительные данные о зависимости большинства разновидностей рака желудка от инфицированности бактерией ***[Helicobacter pylor](https://ru.wikipedia.org/wiki/Helicobacter_pylori%22%20%5Co%20%22Helicobacter%20pylori)i*.**

  К биологическим мутагенам также относят **некоторые растения, например безвременник осенний *(Colchicum autumnale)*, многие вирусы и генно-модифицированные объекты.** Извлекаемый из безвременника **алкалоид колхицин** часто используется для искусственного получения полиплоидов, так как блокирует расхождение удвоившихся хромосом. Вирусы могут вызывать различные хромосомные мутации (аберрации), обусловливающие наследственную изменчивость.

 В настоящее время **трансгенные сорта** сельскохозяйственных культур, устойчивые к гербицидам, вирусам, насекомым-вредителям, с улучшенными качественными характеристиками (улучшенный состав растительного масла) занимают посевные площади, превышающие 85 млн. гектаров. Продукты питания, полученные из таких сортов, теперь уже не редкость на прилавках магазинов многих стран мира.

Но у генной инженерии есть и другая, заставляющая насторожиться, сторона, которая связана с возможным изменением структуры генома конкретного трансгенного растения, с утечкой трансгенов и их передачей диким сородичам, с воздействием на "дикие" виды в природной экосистеме. Часто в ГМ-организм внедряется ген, отвечающий за устойчивость к антибиотикам в качестве гена-маркера. Гипотетически если такой ген резистентности к антибиотикам передастся болезнетворным бактериям, то они получат иммунитет против действия антибиотиков и тогда лечение обычными антибиотическими средствами становится менее эффективным.

Невзирая на длительное невосприятие европейским сообществом генно-инженерных продуктов, в настоящее время в Европейском союзе разрешение на использование в пищевых продуктах получили продуктовые компоненты из сортов генетически модифицированной сои, кукурузы и масличных культур.

Среди используемых продуктов - масла и сиропы, которые содержат "ГМ-производный материал", а также мука и крахмал. Эти компоненты могут использоваться во многих продуктах переработки, начиная с вегетарианских гамбургеров и заканчивая сухим печеньем и соусами, аналогично использованию компонентов, которые происходят из не ГМ-культур. Например, трансгенная соя входит в состав почти 60% продуктов, среди которых: колбасные изделия, пельмени, хлеб, шоколад, маргарин, мороженное, детское питание и др. На основе ГМ - компонентов производят различные пищевые добавки (**индекс Е**). Как показали исследования "Гринпис", многочисленные компании с мировым именем используют ГМ-продукцию для производства своей продукции.

 **До сих пор однозначного ответа на вопрос о том, как влияет потребление трансгенных продуктов на здоровье людей, нет.** По мнению специалистов, ответить на этот вопрос можно лишь после того как на свет появятся внуки тех, кто сегодня питается ГМО. Анализ состояния здоровья одного поколения людей не даст достоверной картины. Результаты экспериментов над лабораторными животными показывают, что частота мутаций у них возрастает в сотни и тысячи раз и развивается бесплодие.

**Контрольные вопросы:**

* 1. Дайте определение «канцероген», «канцерогенное действие», «мутагенное децствие».
	2. Охарактеризуйте факторы ОС, имеющие канцерогенную природу.
	3. Охарактеризуйте химические канцерогены.
	4. Каков общий механизм действия химических канцерогенов?
	5. Какие вещества являются прямыми и непрямыми канцерогенами?
	6. Охарактеризуйте физические канцерогенные факторы.
	7. Охарактеризуйте общий механизм канцерогенного и мутагенного действия физических факторов.
	8. Охарактеризуйте биологические канцерогены.

**Использованная литература**

Сахаров А.В., Макеев А.А. Патология клетки. Учебное пособие.-Новосибирск: Изд. ФГБОУ ВПО «НГПУ», 2013.-104 с.

Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. Учебник 6-е издание, под ред. Паукова В.С..- Москва, Изд. «ГЭОТАР –Медиа» , 2019. 860 с.

[В. А. Черешнев Б. Г. Юшков. Патофизиология. –М.:Академия, 2001](https://scicenter.online/fiziologiya-patologicheskaya-scicenter/patofiziologiya.html)- 314 с.

Общая патология: учебное пособие для мед. вузов//под ред. Н.П.Чесноковой.- М.:Академия, 2006.-336 с.

Пальцев М.А. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии.- М.: Медицина, 2002.- 896с.

Wikipedia