

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЦЕСС ХИМИЧЕСКОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Акад. АМН СССР Л. М. Шабад, чл.-корр. АМН СССР И. И. Беляев,  
проф. М. М. Гимадеев, канд. мед. наук Ю. А. Литвинов

Онкологический научный центр АМН СССР, Горьковский медицинский институт,  
Казанский ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им.  
С. В. Курашова

Выявление источников поступления канцерогенов в окружающую среду и разработка мер, предотвращающих загрязнение последней, — очень важный аспект профилактики рака, однако он не исчерпывает всей этой проблемы. В классической гигиенической триаде: фактор — организм — оздоровительные меры звену «организм» до сих пор не уделялось должного внимания. Между тем эффект, оказываемый патогенным фактором, зависит не только от его силы и времени действия, но и от состояния внутренней среды организма [3, 18а, 25].

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что на степень выраженности действия канцерогенов оказывают существенное влияние многие факторы. Некоторые из них могут усиливать, ускорять канцерогенез, другие противодействуют опухолеобразованию [13]. Ввиду разнохарактерности этих факторов, которые могут быть названы модифицирующими (МФ), систематизация их затруднена.

Попытку классификации МФ сделал П. А. Боговский (1977), взяв за основу ее данные изучения последовательности этапов взаимодействия канцерогенов с организмом.

Следует заметить, что до сих пор изучение МФ далеко от завершения, хотя в литературе имеется много важных для профилактики рака материалов. Краткий обзор этих данных, не претендующий на полноту, может представить некоторый интерес в плане борьбы с онкологическими заболеваниями.

Большого внимания заслуживают МФ, связанные с питанием. Речь идет здесь о модифицирующем влиянии состава пищи, рациона и режима питания. В разное время был опубликован ряд работ, в которых сообщалось о стимулирующей канцерогенез роли жировой ориентации рациона. У экспериментальных животных, рацион которых содержал избыток жиров, возрастала частота «выхода» опухолей, индуцируемых бенз(а)пиреном (БП), метилхолантеном и другими канцерогенами [33]. Б. Л. Рубенчик (1979), проанализировав данные разных авторов, пришел к выводу, что способность избытка жиров стимулировать канцерогенез более отчетливо выявляется при индуцировании опухолей слабыми или средними по силе канцерогенами. На действие сильных канцерогенов жировая ориентация рациона влияния не оказывала.

Противоречивы мнения авторов, изучавших зависимость между качественным составом жиров в рационе и процессом развития опухолей [7, 8, 31, 34]. Однако можно считать достоверным тот факт, что непредельные жирные кислоты, входящие в состав рациона, могут несколько затормаживать образование опухолей.

Имеются убедительные данные о том, что холиново-белковая недостаточность может при длительном воздействии способствовать канцерогенезу [24]. Роджерс (1977), модифицируя постановку опытов, нашел, что недостаток липотропных факторов в диете стимулирует развитие опухолей, индуцируемых различными канцерогенными соединениями.

К числу пищевых агентов, несомненно влияющих на канцерогенез, относится группа витаминов. Как экспериментальные наблюдения, так и эпидемиологические обследования населения указывают на то, что длительный недостаток витамина А в некоторых случаях может ускорять канцерогенез [20, 32, 37]. Увеличивается «выход» опухолей, индуцируемых химическими канцерогенами, при недостатке в диете витамина В<sub>1</sub> [39]. Имеются сведения о связи между недостатком витамина В<sub>2</sub> и азоканцерогенезом [29].

Следует отметить, что проблема недостатка витаминов в питании весьма волнует гигиенистов. К. С. Петровский (1978) констатировал, что сейчас создались условия, способствующие хронической В-витаминной недостаточности: увеличилась потребность в витамине В<sub>1</sub> в связи с повышением удельного веса легкоусвояемых углеводов в питании и сокращением потребления нерафинированных продуктов — носителей этого витамина. В ряде случаев наблюдается недостаток аскорбиновой кислоты, так как уменьшается доля овощей и фруктов в рационе. Сокращение потребления растительных жиров при одновременном увеличении доли животных жиров вызывает уменьшение поступления в организм витамина Е.

Все эти неблагоприятные изменения приводят к ослаблению липотропного и ан-

тиоксидантного действия пищи. Данное обстоятельство вызывает необходимость создания новой современной кулинарии овощной ориентации, которая удовлетворяла бы потребности организма в дефицитных веществах [186]. Это, без сомнений, сказалось бы положительно и на антиканцерогенезе. Немаловажное значение имеет и восполнение дефицита микроэлементов — магния, йода, железа.

В связи с особой, по существу универсальной опасностью алкоголя заслуживает внимания вопрос о возможном влиянии его на канцерогенез. Имеются сведения, что этиловый спирт не вызывает опухолей, однако доказано, что он является причиной недостаточности витаминов и микроэлементов в организме и поэтому может оказывать иммунодепрессивное действие и таким образом влиять на процесс трансформации проканцерогенов в канцерогены [20, 43]. Особенно опасно сочетание приема алкоголя с курением табака [44].

Привлекают внимание исследования, посвященные определению защитного эффекта пищевого фактора. Еще четверть века назад Танненбаум и Сельверстон (1955) сообщили, что снижение калорийности рациона приводит к уменьшению числа случаев спонтанных и индуцированных новообразований. Было отмечено, что такое тормозящее действие снижения калорийности проявляется в процессе развития опухолей, не оказывая заметного влияния на стадию возникновения новообразований.

Данные, касающиеся тормозящего действия ограничения белка на возникновение опухолей, противоречивы. К тому же с гигиенических позиций вряд ли можно считать допустимым ограничение белковой квоты, так как это неизбежно должно повлечь за собой снижение общей сопротивляемости организма.

Большой интерес представляют исследования П. Н. Майструк и соавт. (1976), показавшие, что паста из креветки-крыля подавляет химический канцерогенез. Правда, сущность этого явления пока не ясна.

По-видимому, весьма перспективно расширение использования ряда витаминов (А, Е, С) и микроэлементов (селена, цинка, фтора), которые повышают сопротивляемость организма действию химических канцерогенов [2, 9, 10, 12, 41].

В связи с тем, что установлена возможность эндогенного синтеза канцерогенных нитрозаминов из вторичных аминов и нитритов [40], возникла необходимость поиска факторов, которые могут препятствовать этому процессу. Выяснилось, что таким свойством обладает аскорбиновая кислота [35, 36]. Делаются попытки использовать ее в качестве препарата, уменьшающего содержание нитритов, добавляемых в некоторые продукты для улучшения их окраски [22].

Стали известны и другие ингибиторы процесса нитрозирования (танин, глютаинон, некоторые соединения фенола). Однако положительные результаты, полученные в экспериментальных условиях, трудно распространить на то, что происходит в желудке, где создается сложная ситуация, зависящая от множества сопутствующих факторов [20].

Несомненно, важную роль играет режим питания, его регулярность, температура пищи, степень сбалансированности рациона. Нельзя не согласиться с Б. Л. Рубенчиком (1979), который утверждает, что профилактика рака возможна не только путем защиты пищи от экзогенных канцерогенов, но и посредством рационализации питания, которая улучшает процессы обмена веществ, повышает сопротивляемость организма к воздействию канцерогенов.

Расширение использования синтетических материалов в быту и на производстве приводит к поступлению в организм различных веществ, часть которых может усиливать эффект действия канцерогенов, часть же — ослаблять его. Так, еще в начале 60-х годов Н. М. Эмануэль и соавт. (1961) показали, что некоторые антиоксиданты фенольного типа могут тормозить развитие новообразований у экспериментальных животных. В последующем было установлено, что у животных, получавших вытяжки из полимерных материалов группы полиолефинов, содержащих различные антиоксиданты типа замещенных фенолов, возникновение и развитие злокачественных опухолей, индуцируемых БП, происходило в более поздние сроки [17, 19]. С другой стороны, Б. А. Курляндский и соавт. (1972), изучив совместное действие канцерогенов и некоторых широко распространенных химических соединений, которые обычно поступают в организм в малых концентрациях (бензол, четыреххлористый углерод и др.), нашли, что при этом развивается фазово протекающий процесс усиления канцерогенеза. Все эти данные заставляют с большей осторожностью подходить к гигиенической оценке синтетических препаратов, включая и медикаментозные средства.

Весьма актуальным является вопрос о регламентировании общей химической нагрузки на организм [21], в частности общей канцерогенной нагрузки [25 г]. В последние годы делаются попытки изучения сочетанного действия на организм химических веществ и физических агентов [5]. Среди исследований этого направления выделяются работы, посвященные определению влияния, оказываемого ультрафиолетовым (УФ) излучением на возникновение опухолей, индуцируемых химическими канцерогенными веществами. А. П. Забалуева и соавт. (1973) установили, что применение длинноволнового УФ-излучения в субэритемных дозах замедляет развитие опухолей. Работа А. П. Забалуевой, а также ряд исследований, доложенных на XI Всесоюзном совещании «Биологическое действие УФ-излучения, медико-биологические аспекты» (г. Киев, 1979), свидетельствуют о том, что только в высоких дозах

УФ-излучение играет роль канцерогенного фактора. Оптимальные же дозы, повышая общую устойчивость организма, могут служить профилактическим средством.

В современной онкологии интенсивно разрабатывается вопрос о связи опухолевого роста с состоянием иммунных сил организма. Многие исследователи отмечают, что химические канцерогены подавляют иммуногенез, а это, в свою очередь, способствует развитию опухолей [1, 28, 42]. С другой стороны, есть данные, показывающие, что можно повысить защитные силы организма, стимулируя, например, образование интерферона или специально вводя его в организм [6, 13].

Уже давно стало известно, что определенное значение для канцерогенеза имеет нервно-психический статус организма [16, 23, 25а, г]. Проведя анализ всех имеющихся материалов, Л. М. Шабад (1979) пришел к заключению, что «... нарушение регулирующего влияния нервной системы может сказаться на обмене веществ, эндокринном балансе и тем создать почву для появления эндогенных бластомогенных веществ или для повышения чувствительности тканей к действию тех или иных канцерогенных агентов».

К нормализации обменных процессов, к укреплению защитных сил организма ведут общегигиенические меры, направленные на оптимизацию режима дня, укрепление физического статуса организма, сбалансирование питания, изжитие вредных привычек. В этом свете гигиенизация условий жизни населения приобретает по существу характер комплекса антиканцерогенных мероприятий.

С учетом возможности модифицирующего канцерогенез действия должны проводиться все исследования, предпринимаемые с целью апробации вновь синтезируемых соединений, а также при рассмотрении новых технологических процессов, при составлении рационов питания различных групп населения.

Целенаправленное воздействие на МФ должно стать важным компонентом в системе первичной и вторичной профилактики рака.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова М. М. В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения. Таллин, 1975.
2. Балански Р. М. Исследование антибластомогенной активности некоторых соединений, влияющих на метаболизм химических канцерогенов. Автореф. канд. дисс., Л., 1976.
3. Беляев И. И. В кн.: Философские и социально-гигиенические аспекты охраны окружающей среды. М., Медицина, 1976.
4. Боговский П. А. Вестн. АМН СССР, 1977, 10.
5. Виноградова Г. И. и соавт. Гиг. и сан., 1976, 9.
6. Воронцова А. Л. В кн.: Факторы антиканцерогенеза. Киев, 1974.
7. Вышеславова М. Я. Вестн. АМН СССР, 1972, 2.
8. Вышеславова М. Я., Козлова И. Н. Вopr. онкол., 1975, 4.
9. Горбань Г. П. Влияние длительного введения фтора с пищей на процесс химического канцерогенеза. Автореф. канд. дисс., Киев, 1977.
10. Жарова Е. И. и соавт. В кн.: Факторы антиканцерогенеза. Киев, 1974.
11. Забалуева А. П. и соавт. В кн.: Уф-излучение и его применение в биологии. Пушино-на-Оке, 1973.
12. Иванов И. И. Акт. вopr. соврем. онкол., 1975, 4.
13. Кавецкий Р. Е. Вopr. онкол., 1975, 9.
14. Курляндский Б. А. и соавт. Гиг. и сан., 1972, 10.
15. Майструк П. Н. и соавт. Вopr. питания, 1976, 6.
16. Петрова М. К. О роли функционально ослабленной коры головного мозга в возникновении различных патологических процессов в организме. Л., Медгиз, 1946.
17. Петровский К. С. и соавт. Гиг. и сан., 1976, 4.
18. Петровский К. С. а) Там же, 1978, 11; б) Там же, 1978, 12.
19. Плисс Г. Б. и соавт. Вopr. онкол., 1973, 6.
20. Рубенчик Б. Л. Питание, канцерогены и рак. Киев, Наукова думка, 1979.
21. Сидоренко Г. И. и соавт. Гиг. и сан., 1976, 6.
22. Таутс О. В. Разработка методики анализа и изучение содержания N-нитрозоаминов и их предшественников в мясных и рыбных консервах. Автореф. канд. дисс., М., 1977.
23. Туркевич Н. М. В кн.: Пути развития современной онкологии. Киев, 1970.
24. Черкес Л. А. и соавт. Вopr. питания, 1960, 1.
25. Шабад Л. М. а) Эндогенные бластомогенные вещества. М., Медицина, 1973; б) О циркуляции канцерогенов в окружающей среде. М., Медицина, 1976; в) В кн.: Философские и социально-гигиенические аспекты охраны окружающей среды. М., Медицина, 1976; г) Эволюция концепций канцерогенеза. М., Медицина, 1979.
26. Эмануэль Н. М. и соавт. Торможение процесса окисления жиров. М., Наука, 1961.
27. Эмануэль Н. М. (под ред.) Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов. М., 1962, вып. 1.
28. Янышева Н. Я. и соавт. Канцерогенные вещества и их гигиеническое нормирование в окружающей среде. Киев, Здоров'я, 1977.
29. Миллер Д., Миллер Е. Канцерогенные аминокислоты. В кн.: Успехи в изучении рака. М., 1955.
30. Танненбаум А., Сильверстон Х. Там же.—31. Alcantara E. N. a. o. Am. J. Clin. Nutr., 1976, 29, 1035.
32. Bjelke E. Cancer, 1975, 15, 56.
33. Cargill K. K., Khog H. T. Prog. Biochem. Pharmacol., 1975, 10, 308.
34. Hopkins C. J. a. o. Lipids, 1976, 11.
35. Kamm J. J. a. o. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 258, 169—36. Mirvisch S. S. a. o. Cancer Lett., 1976, 2, 2.
37. Newberne P. M. J. nat. Cancer Inst., 1973, 50, 439.
38. Rogers A. E. Cancer Res., 1977, 37, 194.
39. Salley J. J. a. o. J. Dent. Res., 1962, 41, 1403.
40. Sander J., Bürkle C. Z. Kreisl.-Forsch., 1969, 73, 54.
41. Sporn M. B. a. o. Fed. Proc., 1976, 35, 1332.
42. Szakal A. K. a. o. Immunol. Carcinog. Washington, 1972.
43. Vi-