

А.Р. Трифонова

A.R. Trifonova

alina25060180@mail.ru

М.А. Ханчевский

M.A. Khancheuski

maks.khanchevskiy@bk.ru

Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск,

Республика Беларусь

Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Belarus Republic

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

CARCINOGENIC ACTION OF AROMATIC AMINES

Аннотация. В настоящее время люди все чаще подвергаются воздействию различных канцерогенных факторов. Проблема канцерогенного воздействия является актуальной, так как с развитием современных наук возможно детальное изучение проблемы, действия патогенных факторов, механизмов и самое главное – методов борьбы с данной проблемой.

Abstract. Nowadays, people are increasingly exposed to various carcinogenic factors. The problem of carcinogenic effects is relevant, since with the development of modern sciences a detailed study of the problem, the action of pathogenic factors, mechanisms and, most importantly, methods of dealing with this problem are possible.

Ключевые слова: рак, канцерогенез, ароматические амины.

Keywords: cancer, carcinogenesis, aromatic amines.

Люди часто подвергаются воздействию канцерогенных факторов в течение своей жизни, некоторые из которых являются факторами питания. С механистической точки зрения факторы питания подразделяются на генотоксичные и негенотоксичные агенты. Генотоксический агент начинает свое действие на уровне ДНК, вызывая повреждение ДНК через несколько механизмов, например, генные точечные мутации, делеции и вставки, рекомбинации, перестройки и амплификации, а также хромосомные aberrации. Большинство генотоксических агентов представляют собой микрокомпоненты питания, то есть полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) или гетероциклические амины

(ГКА), афлатоксин и N-нитрозамин. Способы действия негенотоксичных агентов менее определены, но предполагается, что они косвенно воздействуют на клетку через промоторы опухоли.

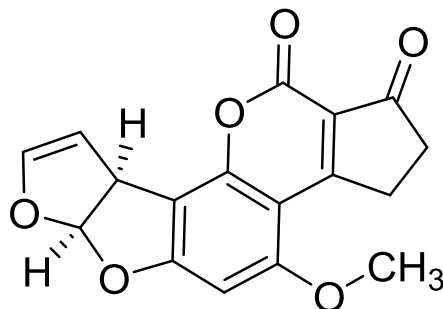


Рис. 1. Строение афлатоксина

Риск возникновения рака при действии канцерогенов определяется:

- Интенсивностью воздействия производственных канцерогенов на человека (экспозицией);
- Зависимостью от особенностей технологического процесса и техники безопасности;
- Индивидуальной предрасположенностью, которую необходимо выявлять при скрининге и учитывать при профотборе работников онкоопасных производств.

Прогноз индивидуального риска возникновения опухоли в результате воздействия генотоксических факторов внешней среды складывается из анализа индивидуальной экспозиции к канцерогену, в основе которой лежат методы молекулярной дозиметрии, и изучения индивидуальной чувствительности, то есть из анализа факторов генетической предрасположенности / резистентности к канцерогенным воздействиям [4].

Химические канцерогены ответственны за возникновение до 80–90% всех злокачественных опухолей человека. В природе существует около 6 млн естественных и созданных искусственно человеком химических соединений. Человечество активно контактирует с 50 тыс. из них. Около 7 тыс. веществ испытано на канцерогенную активность. Они приводят к возникновению примерно 2 из 6 млн случаев рака, ежегодно регистрируемых в мире [1, 4].

Химические канцерогены представляют собой различные по структуре органические и неорганические соединения. Они присутствуют в окружающей среде, являются метаболитами живых клеток или продуктами жизнедеятельности организмов.

Канцерогенное действие веществ зависит от следующих факторов: всасывания, превращения в организме, распределения, от путей выделения и скорости этих процессов.

Отсутствие опухолей в местах первичных контактов между веществом и тканями (кожа, легкие) объясняется тем, что введенные соединения образуют в организме канцерогенные продукты, выделяющиеся в основном через почки. Канцерогенные ароматические амины активируются до действующих форм за счет гидроксилирования, идущего по ароматическому кольцу или по аминогруппе. Активированные канцерогены могут детоксицироваться, превращаясь в эфиры глюкуроновой кислоты. Одни канцерогены обладают местным действием, другие оказывают влияние на чувствительные к ним органы независимо от места введения.

Канцерогенез в настоящее время рассматривается как многостадийный процесс, в котором следует различать 3 главные стадии: инициацию, промоцию и прогрессию.

Канцерогенное воздействие могут оказывать химические соединения, ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, некоторые производственные процессы, а также действие отдельных экзогенных вирусов. Реализация данного взаимодействия зависит от генетических, возрастных и иммунобиологических особенностей организма.

Природу специфических продуктов повреждения ДНК, ответственных за мутагенность, еще предстоит определить, но имеющиеся на сегодняшний день данные подтверждают механизмы активации посредством обязательного N-гидроксилирования, а также последующего конъюгирования путем сульфатирования и ацетилирования [3].

В литературе по канцерогенезу представлены многочисленные исследования, демонстрирующие, что введение значительного разнообразия ароматических аминов экспериментальным животным разных видов вызывает у этих животных рак.

Ароматические амины – это производные ароматических углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода бензольного кольца замещены на аминогруппы (NH_2).

Эпидемиологическая литература дает представление о том, что определенное количество ароматических аминов является причиной рака мочевого пузыря. Чаще всего, у рабочих, занятых в производстве красителей, и существует убедительный аргумент в пользу того, что воздействие ароматических аминов через табачный дым является основным, если не преобладающим, фактором, вызывающим рак мочевого пузыря у курящих.

Некоторые ароматические амины, такие как 2-ацетамидофлуорен и 2-нафтиламин, не являются прямыми канцерогенами, но превращаются в активные соединения в организме. Активными прямыми канцерогенами, вероятно, являются арилгидроксиламины, которые имеют некоторые химические свойства, аналогичные свойствам канцерогенных алкилирующих агентов. Большинство канцерогенных соединений реагируют либо сразу,

либо после некоторого предварительного метаболического изменения с сульфгидрильными соединениями: реакция с глутатионом, вероятно, приводит к инактивации канцерогенов и является процессом инактивации или детоксикации. Канцерогенные полициклические углеводороды также метаболизируются окислительными процессами, которые приводят к соединению с белками и сульфгидрильными соединениями.

Относительный риск развития рака мочевого пузыря среди курильщиков сигарет колеблется в большинстве сообщений от 1,5 до 3,0 раз выше, чем среди некурящих, с более высокими значениями. Было выдвинуто предположение, что канцерогенность табачного дыма для мочевого пузыря может быть обусловлена присутствием различных ароматических аминов.

Известны 3 основных ароматических амина, которые вызывают рак мочевого пузыря у человека: 2-нафтиламин, бензидин и 4-аминобифенил.

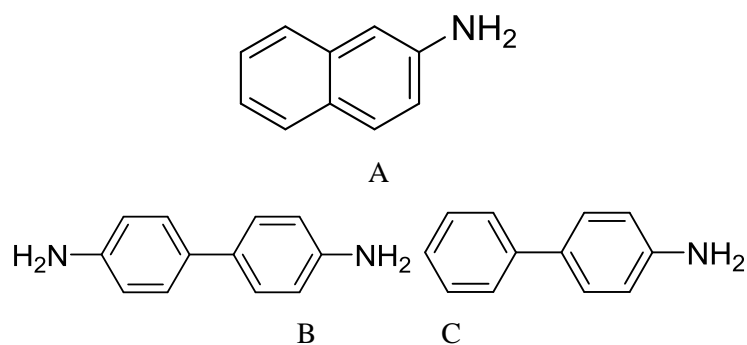


Рис. 2. Строение первичных ароматических аминов (А – 2-нафтиламин, В – бензидин, С – 4-аминобифенил)

Считается, что канцерогенные многокольцевые ароматические амины нацелены на мочевой пузырь частично потому, что конечная электрофильная форма, ион нитрена, транспортируется в стабильной форме в мочевой пузырь, где она становится доступной благодаря изменению кислотности.

Первичные ароматические амины (ПАА) являются пищевыми загрязнителями, которые могут присутствовать в упакованных пищевых продуктах. Первичные ароматические амины представляют собой соединения, имеющие большое промышленное и коммерческое значение. Они используются в качестве промежуточных продуктов в синтезе многочисленных органических соединений, включая азокрасители, и в качестве антиоксидантов в потребительских товарах, включая большинство резиновых изделий. Кроме того, они производятся экологически чистыми при сжигании растений и других органических материалов. Было показано, что некоторые ароматические амины обладают сильными токсикологическими свойствами. Они являются одним из классов веществ,

которые вызывают серьезную обеспокоенность как с профессиональной, так и с экологической точек зрения, особенно в отношении их канцерогенной активности. Постоянно растущая заболеваемость раком мочевого пузыря среди рабочих в некоторых отраслях, несмотря на удаление известных канцерогенов, подчеркивает важность этой проблемы.

ПАА включают толуолдиамины (ТДА) и метилendiанилины (МДА), такие как 2,4-TDA, 2,6-TDA, 4,4'-MDA, 2,4'-MDA и 2,2'-MDA. Все перечисленные ПАА обладают канцерогенным, генотоксическим и аллергенным действием [2].

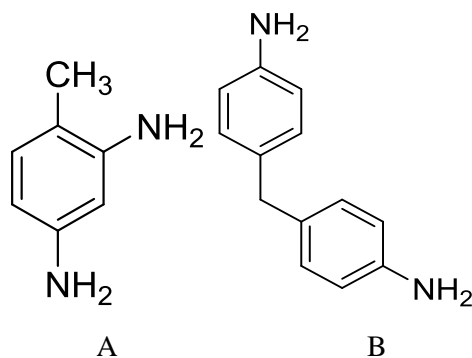


Рис. 3. Строение 2,4-Диаминотолуол (А), 4,4'-Метилendiанилин (В)

В настоящее время люди все чаще подвергаются воздействию различных канцерогенных факторов. Проблема воздействия канцерогенов является актуальной, так как с развитием современных наук возможно детальное изучение и решение проблемы. Выяснение причин возникновения злокачественных новообразований и механизмов действия как генотоксических, так и негенотоксических канцерогенов, лежит в области экологической генетики, использующей как традиционные, уже апробированные подходы, так и новые достижения и открытия в области фундаментальной биологической науки.

Список литературы

1. *Neumann, H.-G. Aromatic Amines in Experimental Cancer Research: Tissue-Specific Effects, an Old Problem and New Solutions / H.-G. Neumann // Critical Reviews in Toxicology. – 2007. – № 37 – P. 211–236.*
2. *Comparison between Different Extraction Methods for Determination of Primary Aromatic Amines in Food Simulant / M. Shahrestani, M. S. Tehrani, S. Shoeibi, P. A. Azar, S.W. Husain // Journal of Analytical Methods in Chemistry. – 2018. – September. – P. 1–9.*

3. *Monocyclic aromatic amines as potential human carcinogens: old is new again* / P. L. Skipper, M. Y. Kim, H.-L. Patty Sun, G. N. Wogan, S. R. Tannenbaum // *Carcinogenesis*. – 2009. – № 3 – P. 50–58.

4. *Белицкий, Г. А. Химический канцерогенез* / Г. А. Белицкий. – URL: <https://rosoncoweb.ru/library/another/002.pdf>.