

внедрение в практику здравоохранения эффективных в целом отношении, гигиенически и экологически безопасных дезинфекционных средств, устройств и методов профилактики инфекционных и некоторых неинфекционных болезней. В частности, дезинфектологические технологии включают основные способы профилактики хирургической инфекции (асептика и антисептика), других внутрибольничных инфекций. Они играют решающую роль в борьбе с распространением вакцинологически неуправляемых инфекций и являются также важными сопутствующими мероприятиями при проведении иммунологической профилактики инфекционных болезней не только в ЛПУ, но и в коммунальном хозяйстве, пищевой промышленности, в детских учреждениях, на транспорте и т.д. Есть все основания считать, что дезинфектологический опыт борьбы с биологическими патогенами в окружающей среде свидетельствует о перспективности использования деноксологических принципов и подходов в гигиенической профилактике и борьбе с заболеваниями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сердюк А.М., Корзун В.И., Калинин М.Н., Давыдов Б.Н., Кириленко Н.П., Жмакин И.А. Укрепление и сохранение здоровья человека — общее дело ученых разных стран // Довкілля та здоров'я. — 2010. — № 1 (52). — С. 3-8.
2. Сердюк А.М., Полька Н.С., Коблянская А.В. Оценка профилактической направленности научно-исследовательских работ, которые выполняются в рамках межотраслевой комплексной программы "Здоровье нации" // Довкілля та здоров'я. — 2011. — № 2 (57). — С. 9-15.
3. Шандала М.Г. Дезинфектология как предтеча будущей деноксологии // Гигиена и санитария. — 2005. — № 5. — С. 8-13.
4. Шандала М.Г. Актуальные вопросы общей дезинфектологии. Избранные лекции. — М.: Медицина, 2009. — 112 с.
5. Санитарно-противоэпидемическое обеспечение населения в чрезвычайных ситуациях: Руководство. — М.: ЗАО "МП Гигиена", 2006. — 550 с.  
Надійшла до редакції 22.11.2011.

## PECULIARITIES OF GENOTOXIC EFFECT AND IMMUNE SYSTEM REACTIONS APPEARING IN ORGANISM DURING INFLUENCE OF BENZ(A)PYRENE UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS

Chernichenko I.A., Balenko N.V., Ostash O.M., Vinarska E.I., Grigorenko L.Ye., Lukyanchuk S.V.

## ОСОБЛИВОСТІ ГЕНОТОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ ТА РЕАКЦІЙ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ ЗА ВПЛИВУ БЕНЗ(А)ПІРЕНУ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ УМОВАХ



ЧЕРНИЧЕНКО І.О.,  
БАЛЕНКО Н.В.,  
ОСТАШ О.М.,  
ВИНАРСЬКА О.І.,  
ГРИГОРЕНКО Л.Є.,  
ЛУК'ЯНЧУК С.В.

ДУ "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України", м. Київ

УДК 576.385.5:57.083.3

ри вирішенні питань гігієнічної профілактики злоякісних захворювань, з яких від 70% до 90%, за оцінкою Міжнародного агентства з вивчення раку та відомих фахівців [1-3], спричинені дією зовнішніх факторів, у т.ч. забруднення навколишнього середовища хімічними сполуками, першорядне значення має своєчасне виявлення канцерогенних агентів та впровадження заходів з попередження їхнього шкідливого впливу на здоров'я населення.

Розв'язання цих питань ускладнюється, з одного боку, численністю хімічних сполук (понад 100 тис., за даними Національної токсикологічної програми США), з якими стикається населення за умов виробництва, побуту та довілля, а з іншого — відсутністю прискорених простих, доступних і водночас інформативних та економічних біометодів, придатних для індикації канцерогенів і гігієнічної оцінки небезпеки їхніх доз.

Особливу актуальність цієї проблеми ілюструє та обставина, що з усіх хімічних сполук, що використовуються у різних сферах життєдіяльності людей, нині досліджено лише

**ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕНОТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА И РЕАКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА ПОД ВЛИЯНИЕМ КАНЦЕРОГЕНА Черниченко И.А., Баленко Н.В., Осташ О.М., Винарская Е.И., Григоренко Л.Е., Лукьянчук С.В.**

Целью работы было экспериментальное определение принципиальной возможности использования ранних показателей генотоксического эффекта и иммунологических изменений в организме при действии канцерогена как критериев для оценки канцерогенности химических соединений.

Представлены данные сравнительного анализа динамики изменений генотоксического эффекта за частотой микроядер, иммунологических реакций и морфологических изменений кожи при накожном применении разных доз бенз(а)пирена (0,21 мкг; 2,1 мкг; 10,5 мкг) белым беспородным мышам в хроническом опыте.

© Черниченко І.О., Баленко Н.В., Осташ О.М., Винарська О.І., Григоренко Л.Є., Лук'янчук С.В. СТАТТЯ, 2012.



№ 1 2012 ENVIRONMENT & HEALTH 6

близько 3000. Для майже 1000 з них доказано канцерогенність для експериментальних тварин чи людей, тільки для 17 розроблено гігієнічні нормативи з урахуванням канцерогенної небезпеки. Причому припускається, що загалом серед наявних та нових синтезованих хімічних сполук 5-10% складають канцерогенні і стільки ж — мутагенні [4].

Численні розроблені на сьогодні короткострокові методи ґрунтуються на визначенні окремих параметрів, що відповідають різним стадіям канцерогенезу, найчастіше — раннім стадіям ( ДНК — аддукти, розриви ДНК, мутації, проліферація і апоптоз, клітинна трансформація тощо). Це знижує їхню прогностичну цінність і створює необхідність використання комплексу ("батареї") експериментальних моделей різного таксономічного рівня *in vivo* та *in vitro*. Такий підхід сприяє скороченню витрат часу на дослідження, проте розширює їх обсяги за умов збільшення матеріальних витрат. Тому роботи, що виконуються у цьому напрямку, залишаються досить актуальними.

Одним з перспективних підходів, на нашу думку, може бути пошук комплексу взаємопов'язаних показників змін, які відбуваються в організмі на різних стадіях впливу канцерогенів ще до появи пухлин, і, відповідно до сучасних уявлень про канцерогенез, пов'язані з механізмами реалізації канцерогенного ефекту. З урахуванням зазначеного були виконані ці дослідження, мета яких полягає в експериментальному визначенні принципової можливості використання ранніх показників генотоксичного ефекту та імунологічних змін в організмі за дії канцерогена як критеріїв для оцінки канцерогенних властивостей хімічних сполук.

Теоретичною передумовою такого напрямку досліджень є сучасні погляди на канцерогенез, згідно з якими мутації як обов'язковий елемент ініціації та наявність імуносупресії значною мірою визначають виникнення канцерогенного ефекту за впливу генотоксичних канцерогенів [5-10].

**Матеріал та методи дослідження.** Для вирішення по-



## ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ставленої мети нами обрано експериментальну модель раку шкіри, яка забезпечує візуальне спостереження за розвитком передпухлинних змін та пухлин і характеризується відносно швидкими темпами їх розвитку, що скорочує тривалість досліджень.

Як модельний канцероген-генотоксикант взято бенз(а)пірен (БП) — відомий представник та індикатор забруднення навколишнього середовища хімічними канцерогенами групи поліциклічних ароматичних вуглеводів (ПАВ). БП вважається канцерогеном переважно місцевої дії і під час нашкірного впливу індукує насамперед пухлини шкіри.

Експеримент проведено на мишах — найбільш чутливому виді тварин до індукції раку шкіри. У досліді використано 160 білих безпородних мишей з масою тіла 15-20 г, придбаних у розпліднику "Фенікс", м. Київ.

Тварин було розподілено порівну на 5 груп. БП застосовували у вигляді ацетонового розчину, що наносили 3-м групам тварин за допомогою піпетки-дозатора (об'єм 0,02 мл) на попередньо вистрижену ділянку шкіри міжлопаткової частини спини. Разові дози БП становили 0,21 мкг; 2,1 мкг; 10,5 мкг. Дві групи мишей були контрольними: мишам однієї групи в аналогічному об'ємі наносили аплікації розчинника (ацетон). Другій групі (інтактний контроль) речовини не вводили. Аплікації речовин здійснювали 5 разів на тиждень протягом 11 місяців.

Періодично, за добу після останньої аплікації канцерогена, мишей умертвляли шляхом зміщення хребта у різні терміни від початку досліді (8, 22, 90, 182 день після 5, 11, 58, 121 аплікації відповідно) і відбирали біоматеріал для дослідження.

Для вивчення генотоксичного ефекту обрано мікроядерний (МЯ) тест, зважаючи на його переваги порівняно з іншими методами: відносна простота і доступність, швидкість і легкість аналізу, інформативність та економічно менша витратність [11-14]. Приваблює також доказана можливість вивчення МЯ ефекту у різних органах на гризунах паралельно з іншими дослідженнями за умов використання тих саме тварин в одному досліді [11].

З урахуванням органоспецифічності МЯ тесту і її співпадіння з локалізацією індукованих пухлин, а також зважаючи на переважно місцевий характер дії БП, для вивчення генотоксичних та морфологічних змін брали шкіру мишей із місця аплікації речовин [11].

З половини шматочка виготовляли суспензійні препарати для вивчення генотоксичного ефекту, решту використовували для виготовлення гістологічних препаратів і патоморфологічного дослідження.

Суспензійні препарати виготовляли методом лужної дисоціації клітин із фіксованих формаліном органів [14, 15]. Попередньо було проведено відпрацювання та модифікацію цього методу щодо шкіри за тривалістю процедур обробки тканини для отримання потрібної якості суспензії клітин з епітелією шкіри.

Мазки із суспензії клітин надавали обробці відповідно до рекомендацій: висушували, фіксували сумішшю спирту і оцтової кислоти, фарбували оцтоарсеїном та світлим зеленим [15].

Оцінку генотоксичності здійснювали шляхом підрахунку клітин з МЯ на 1000 проаналізованих клітин епітелією шкіри від кожної миші. Аналіз МЯ проводили на зашифрованих препаратах за допомогою світ-

лооптичних мікроскопів виробництва фірми ZEISS та БЮЛАМ за відповідних збільшень  $\times 1000$  та  $\times 900$  з використанням імерсійних об'єктів.

Патоморфологічні дослідження шкіри мишей здійснювали з застосуванням патогістологічної техніки виготовлення парафінових блоків. Гістологічні зрізи фарбували гематоксилін-еозином.

Вивчення та оцінка імунологічних порушень проводилися за допомогою аналізу таких показників: вмісту лейкоцитів у периферичній крові та їхнього клітинного складу, кількості Т-та В-лімфоцитів, природних клітин-кілерів, а також реакції дегрануляції базофілів (за Шеллі), гальмування розпластування макрофагів, фагоцитозу, преципітації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) розчином поліетиленгліколю.

Статистичну обробку отриманих результатів та їх аналіз проводили з використанням t-критерію Ст'юдента. Зв'язок між частотою МЯ та імунологічними показниками визначали за допомогою коефіцієнта парної кореляції Пірсона [16].

**Результати та їх обговорення.** Матеріали отриманих результатів дозволяють характеризувати динаміку розвитку цитогенетичного ефекту за МЯ тестом та змін імунної системи за тривалих нашкірних аплікацій БП та сформулювати деякі положення.

Як бачимо (рис. 1), генотоксичний ефект за показником частоти клітин з МЯ має фазний характер, реєструється

вже у перші дні аплікацій БП (8 день, 5 аплікацій) і зростає залежно від дози у подальшому (22-й день, 11 аплікацій; 90-й день, 58 аплікацій).

Максимальний ефект, який спостерігався протягом цього періоду, був стабільно пов'язаним з дією найбільшої у досліді дози БП 10,5 мкг. Менший ефект відзначено за дії дози 2,1 мкг.

За впливу найнижчої дози — 0,21 мкг цитогенетичний ефект за умов проведеного досліду суттєво не відрізнявся від рівня у тварин контрольної групи. Те саме спостерігалось при аплікаціях ацетону, що узгоджується з повідомленнями про відсутність у нього мутагенних властивостей [12].

Разом з тим, привертає увагу відсутність зростання цитогенетичного ефекту на 90 день порівняно з 22 днем, що може вказувати на деяку стабілізацію його у проміжок часу між 22 і 90 днями незважаючи на продовження нашкірних змазувань.

Подібний характер динаміки появи МЯ виявлено в інших дослідженнях [17]. Так, вказується на зростання частоти клітин з МЯ у щитоподібній залозі і поліхроматофільних еритроцитах кісткового мозку після повторних введень N-нітро-N-метилсечовини і її стабілізація після досягнення певного рівня, який був різним у досліджуваних органах.

Це явище, ймовірно, свідчить про те, що зростання цитогенетичного ефекту за тривалої дії канцерогена відбувається

тільки у межах певного діапазону величин, після досягнення яких подальше зростання показників припиняється.

Разом з тим, збереження дозової залежності дозволяє думати, що певна доза канцерогена спроможна індукувати тільки певний критичний рівень генотоксичного ефекту (частоти клітин з МЯ) з максимальними і мінімальними відхиленнями в окремих, найбільш чутливих чи резистентних особин, що, імовірно, визначається різним рівнем генетичної нестабільності вродженої або набутої природи.

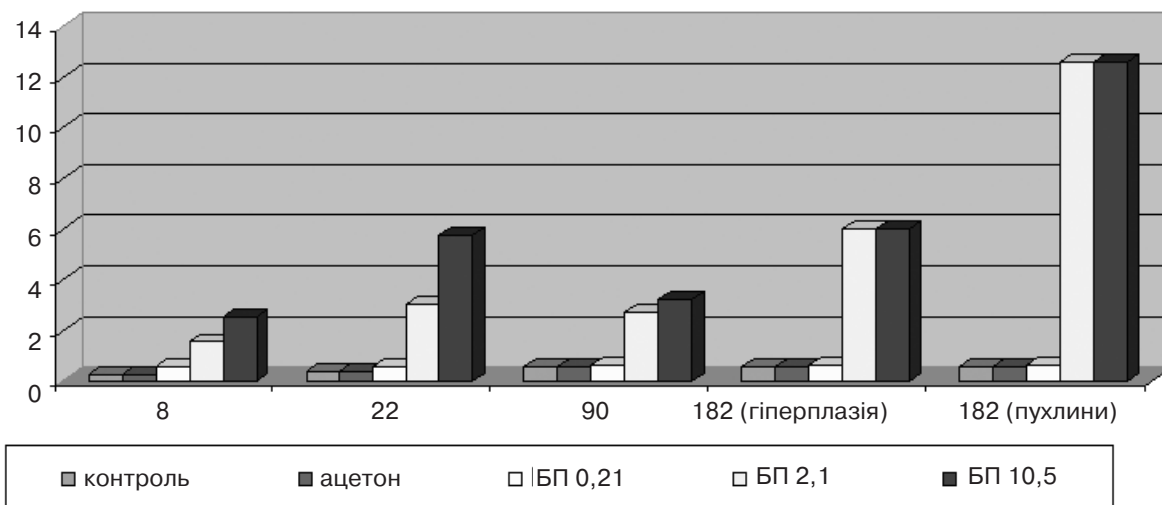
На нашу думку, цей факт заслуговує особливої уваги, оскільки може бути теоретичним підґрунтям для гігієнічної оцінки небезпеки реальних рівнів забруднення навколишнього середовища канцерогенами.

Повторне зростання генотоксичного ефекту відзначено нами у більш пізні терміни (6 міс. і пізніше) у мишей з морфологічно встановленою наявністю передпухлинних проліферативно-гіперпластичних змін (дифузна та вогнищева гіперплазія покритого та фолікулярного епітелію) та пухлин шкіри (папіломи, плоскоклітинний рак).

Примітно, що збільшення частоти клітин з МЯ в експлікативному епітелії у зв'язку з проліферативно-гіперпластичними змінами слизової оболонки ротової порожнини (гіперплазія, метаплазія, дисплазія), які розглядаються як передракові стани, виявлено також у людей [18].

Рисунок 1

**Кількість клітин з мікроядрами у шкірі білих безпородних мишей після нашкірних аплікацій різних доз БП у різні терміни досліду (8, 22, 90, 182 дні)**





**PECULIARITIES OF GENOTOXIC EFFECT AND IMMUNE SYSTEM REACTIONS APPEARING IN ORGANISM DURING INFLUENCE OF BENZ(A)PYRENE UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS**

**Chernichenko I.A., Balenko N.V., Ostash O.M., Vinarska E.I., Grigorenko L.Ye., Lukyanchuk S.V.**

The aim of this work was to determine the principal possibility of early indexes of genotoxic effect and immunological changes in organism using as criteria for assessment the chemicals carcinogenicity.

Comparative analysis data of dynamic changes studying of genotoxic effect (micronucleus frequency), immunological reactions and morphological skin changes during benz(a)pyrene various doses (0,21 µkg; 2,1 µkg; 10,5 µkg) dermal treatments in white inbred mice are presented. The immunosuppressive influence

of benz(a)pyrene action was suggested and possibility of its detection in early period during the first month was proved. It was shown that the most early and sensible was the immunity cell link, that was manifested by the T-cells decreasing in 22 days. The relation of micronucleus levels increasing with T-lymphocytes number decreasing during the first month was established. Besides, the statistic essential correlation between these indexes in mice after benz(a)pyrene carcinogenic doses (2,1 µkg; 10,5 µkg) treatment was found only.

Finally, the results obtained serve as a basis for consideration the indexes of micronucleus levels increasing and immunosuppression as possible early prediction criteria of carcinogenic potentiation in the time of testing and screening of chemicals and their doses.

За даними літератури, дозова залежність частоти клітин з МЯ спостерігається не тільки за дії канцерогенів в експериментах на гризунах [17, 19-23], а й у лімфоцитах периферичної крові, епітеліоцитах слизової оболонки рота серед дитячого контингенту населення та працівників професійних груп, відповідно, за реальних умов впливу різних рівнів забруднення канцерогенами довкілля та виробничого середовища [24-27].

Фазовий характер прояву та дозо-часову залежність встановлено нами також під час вивчення динаміки змін в імунній системі організму тварин за показниками стану клітинної і гуморальної ланок та системи неспецифічної резистентності, що ілюструє рис. 2 на прикладі динаміки показників Т- і В-лімфоцитів.

Слід зазначити, що за збільшення дози та тривалості дії канцерогена відбувається розширення спектру показників різноманітних змін, що включаються у процес.

Результати досліджень показали пригнічувальну дію БП на імунну систему, що корелює з аналогічними даними літератури щодо впливу канцерогенів (зокрема БП) на організм експериментальних тварин [5, 6, 8-10, 28].

Найбільш чутливим показником при нашкірних аплікаціях виявилася Т-клітинна ланка імунітету, супресія якої (достовірно зменшення відносної кількості Т-клітин) реєструється вже на 22 день від початку аплікацій канцерогена в усіх досліджуваних дозах: 0,21 мкг, 2,1 мкг, 10,5 мкг.

Разом з тим, імунотоксичність БП більш інтенсивно проявилася за дії більших доз (2,1 мкг; 10,5 мкг), на що вказує додатковий розвиток алергічної реакції — гіперчутливості негайного типу (ГНТ) як свідчення аутосенсibilізації організму. Супресивний ефект одночасно супроводжувався зростанням кількості нейтрофільних гранулоцитів за впливу дози БП 2,1 мкг та активацією показників системи неспецифіч-

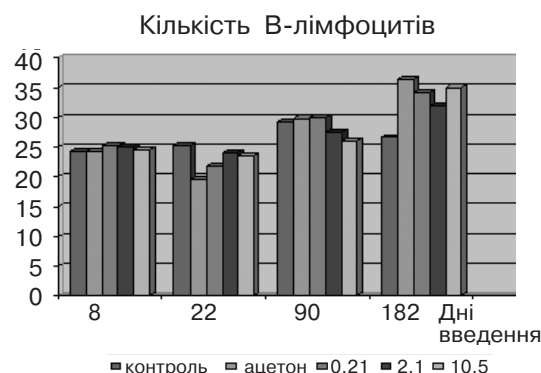
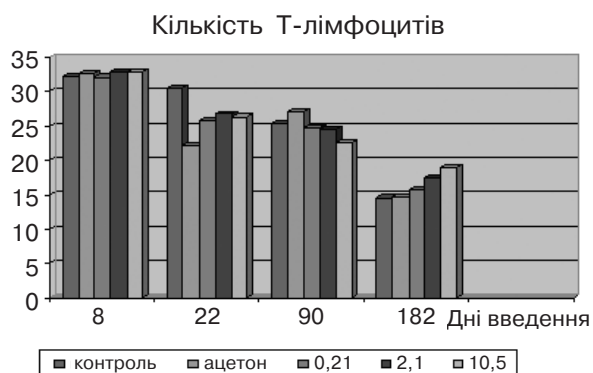
ної резистентності за дії дози БП 10,5 мкг. За дії мінімальної дози 0,21 мкг реакція ГНТ протягом усього періоду спостережень не відзначалася.

Характерно, що імунотоксична дія БП протягом усього часу спостереження відбувалася на тлі сенсibilізації організму. У ранній період (1-3 міс.) вона проявилася розвитком алергічної реакції I типу (ГНТ), а після 6 місяців змінилася III типом (імунокомплексним) і супроводжувалася накопиченням циркулюючих імунних комплексів з вмістом середньомолекулярних комплексів, які вважаються особливо патогенними, та достовірним зменшенням кількості природних кілерів [29].

Дія ацетону проявлялася часовими коливаннями імунних реакцій організму, які можна розглядати як адаптаційно-компенсаторні. Зниження відсотка Т- та В-лімфоцитів, реакція ГНТ, які встановлено у ранній період експозиції (22 день), мали транзиторний характер і на 90 день не визначалися.

Рисунок 2

**Динаміка змін відносної кількості Т-та В-лімфоцитів за нашкірних аплікацій різних доз БП**



Згодом (6 міс. і пізніше) спостерігалось підвищення відсотка В- і Т-лімфоцитів та загальної кількості лімфоцитів.

Отже, проведені дослідження дозволяють говорити про можливість виявлення характерної для дії хімічних канцерогенів імуносупресії вже у ранній період їхнього впливу — протягом місяця. Заслугує на увагу те, що супресії зазнала насамперед клітинна ланка імунітету, яка, з точки зору протипухлинного захисту, оцінюється як більш важлива у фазі "імунологічного нагляду", до якої можна віднести ранній період впливу канцерогену [30].

Разом з тим, подібність прояву імунотоксичності (супресія Т-клітинної ланки, розвиток ГНТ) за аплікацій БП та ацетону у ранній період свідчить про недостатню специфічність цих показників і не дозволяє використовувати їх самостійно як ранні критерії канцерогенності для тестування хімічних сполук та підтверджує необхідність урахування інших атрибутів канцерогенної дії — генотоксичності, патоморфологічних змін.

Зіставлення динаміки змін генотоксичного ефекту та імунотоксичних реакцій ілюструє паралелізм їх розвитку у мишей у ранній період (за середніми показниками) за дії БП у дозах 2,1 мкг; 10,5 мкг, який полягає у зростанні частоти клітин з МЯ в епітелії шкіри мишей у період між 8 та 22 днями дослідження за одночасного розвитку імуносупресії Т-клі-

тинної ланки імунітету (рис. 3).

За дії мінімальної дози БП та ацетону, як і в інтактному контролі, подібна взаємозалежність показників зміни не спостерігалась.

Опрацювання індивідуальних показників за допомогою методу рангової кореляції Пірсона показало наявність достовірного ( $p < 0,01$ ) зворотного сильного кореляційного зв'язку між зростанням частоти клітин з МЯ і зменшенням відносної кількості Т-лімфоцитів у тварин лише за впливу БП у дозах 2,1 мкг ( $r = (-0,89)$ ) та 10,5 мкг ( $r = (-0,87)$ ).

Кореляційний зв'язок між цими показниками за впливу мінімальної дози БП та ацетону, як і у мишей інтактного контролю, був недостовірним ( $p > 0,05$ ).

Застосування методу кореляційного аналізу для інших імунологічних параметрів (кількість В-лімфоцитів, кількість фагоцитуючих клітин) показало відсутність кореляційного зв'язку зі зростанням генотоксичного ефекту.

Отримані нами дані про існування взаємозв'язку між проявами генотоксичності та імуносупресії збігаються з аналогічними результатами досліджень на людях [12, 31]. Авторами було показано кореляцію між показниками рівня МЯ в еритроцитах крові людей та імунним станом. У осіб зі стабільно високим рівнем числа клітин з МЯ в еритроцитах крові спостерігалась супресія за Т-клітинним типом — зниження кількості Т-лімфоцитів,

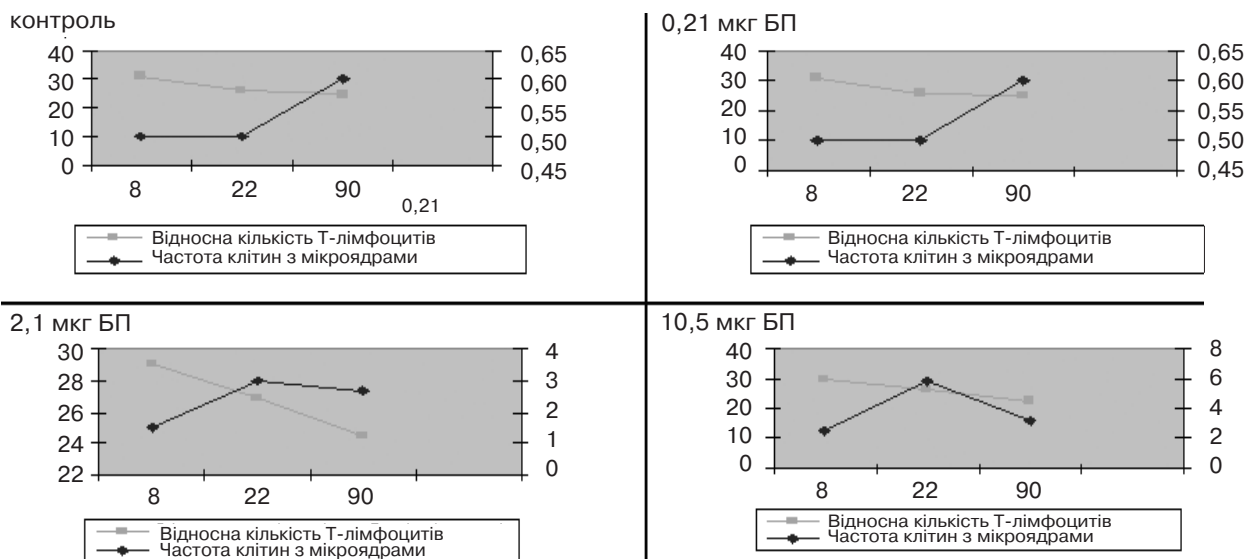
а також випадки виразного аутоімунного стану. Відзначалися інші зміни: збільшення кількості В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів, зменшення кількості природних кілерів. При цьому стандартний загальний аналіз крові не виявив змін. Кореляцію між індивідуальними показниками генотоксичності (зокрема частотою клітин з МЯ) і певними імунологічними параметрами виявлено також у працівників гумового виробництва [32].

Морфологічні зміни, які виявлено у шкірі мишей під час патоморфологічного дослідження у різні терміни дослідження, характеризувалися стадійністю, розвивалися залежно від дози БП і відображали різні стадії канцерогенезу за Л.М. Шабандом [33]. Передпухлинні зміни являли собою дифузну та вогнищеву гіперплазію покривного епітелію і волосяних фолікулів (I, II стадії). Пухлини шкіри діагностовано як папіломи та плоскоклітинний рак (III, IV стадії) і спостерігалися при аплікаціях БП у дозах 2,1 мкг; 10,5 мкг. Мінімальна доза БП 0,21 мкг при спостереженні за тваринами протягом 11 місяців виявилася бластомогенно неактивною. Варто зазначити, що результати цього дослідження співпадають з даними наших попередніх досліджень щодо активності таких саме доз на мишах  $F_1$  (СВА х  $C_{57}Bl$ ).

Співставлення динаміки генотоксичного ефекту та імунологічних реакцій з відповідни-

Рисунок 3

### Динаміка показників частоти клітин з мікроядрами та відносної кількості Т-лімфоцитів у ранні терміни дослідження (8, 22 та 90 дні введення) після нашкірних аплікацій БП



ми за часом морфологічними змінами шкіри може свідчити про певні зв'язки між ними.

Так, коли вже рееструвалося зростання частоти клітин з МЯ в епітелії шкіри на 8 день досліду, після 5 аплікацій БП, помітних морфологічних змін у шкірі мишей, а також імунологічних зрушень на той час не виявлено.

Як відомо, до механізмів захисту організму від накопичення мутантно змінених клітин відносять внутрішньоклітинну репарацію, елімінацію їх за рахунок апоптозу та руйнацію клітин, в яких апоптоз не відбувся, за допомогою цитотоксичної активності клітин імунної системи. При цьому певну роль у чутливості організму до виникнення мутацій відіграють спадкові відмінності репаративних процесів [12]. Можливо, саме цей механізм є першопричиною початкового збільшення клітин з МЯ. При цьому не можна виключити роль зниження процесів репарації також внаслідок пригнічення активності клітин, що є характерним для канцерогенів групи ПАВ [34].

На 22 день досліду, після 11 аплікацій БП, у шкірі тварин поряд з нормальною структурою епітелію спостерігалися ділянки атрофії, що являли собою одношаровий, подекуди двошаровий епітелій з гіперхромних клітин без ознак ороговіння та стратифікації. Відзначалося потовщення базальної мембрани, її зрощення з потовщеними ущільненими волокнами дерми. Такі зміни, погіршуючи трофіку епітелію, можуть спричиняти зниження життєздатності епітеліальних клітин і, як наслідок, пригнічення процесів внутрішньоклітинної репарації. Це може призводити до кумуляції мутованих клітин за одночасної реєстрації підвищеної частоти клітин з МЯ, яке спостерігалось на цей час. Крім того, можна думати, що цьому сприяла також супресія Т-клітинної ланки адаптивного імунітету.

Дія канцерогенів, як було встановлено, призводить до появи клітин, резистентних до повторного їхнього впливу [34]. Це сприяє їх виживанню з наступною активацією проліферації, початкові прояви якої у вигляді гребнеподібних потовщень відзначалися в

окремих тварин на 90 день досліду. Одночасно спостерігалось відновлення диференціювання, зроговіння епітелію, яке супроводжувалося злушенням верхніх шарів клітин. Не можна виключити наявність у цей період також певного балансу між проліферацією і апоптозом.

Наведені зміни можуть сприяти елімінації генотоксично ушкоджених клітин, з чим, ймовірно, пов'язані відсутність зростання і деяке зниження частоти клітин з МЯ порівняно з попереднім терміном. Крім того, цьому могло сприяти і зниження ступеня Т-клітинної супресії.

Слід підкреслити, що проведені дослідження дозволили встановити важливі з методичної точки зору факти — принципальну можливість визначення супресивної дії канцерогена на імунну систему вже у ранні терміни впливу; поєднаність та односпрямованість відносно канцерогенезу показників генотоксичного ефекту та імуносупресії у ранній період і наявність достовірного кореляційного зв'язку між цими показниками і збіжність його за величиною дози з канцерогенним ефектом — розвитком пухлин шкіри.

Отримані результати дозволяють думати: демонстрація того, що хімічна сполука чи її дози викликають наведені зміни *in vivo*, вказує на їхню потенційну канцерогенність.

У зв'язку з цим виникає переконання у тому, що поєднаність показників зростання генотоксичного ефекту (за частотою клітин з МЯ) та імуносупресії (зменшення відносного числа Т-лімфоцитів) у ранній період дії канцерогена свідчить, що цей комплекс має досить високий ступінь передбачуваності (імовірності реалізації) канцерогенезу. Це, на нашу думку, є об'єктивним підґрунтям для розгляду цих показників як ранніх критеріїв канцерогенності, і вважати за можливе використання їх при тестуванні хімічних сполук і гігієнічній оцінці канцерогенної небезпеки їхніх доз.

Правомірність цього підходу підкріплюють поки що нечисленні наведені вище спостереження на людях щодо подібності певних закономірностей прояву генотоксичного ефекту,

зокрема, його дозову залежність, зв'язок з передраковими станами та кореляцію зі змінами певних показників стану імунітету за типом супресії.

Слід зазначити, що дані літератури та особистих досліджень дають підставу передбачати, що прояви імуносупресії за дії канцерогенів різних хімічних класів і за різних шляхів впливу на організм відрізнятимуться за кількістю та складом показників, які будуть включатися у процес. Тому існує об'єктивна необхідність у проведенні подальших досліджень у напрямку накопичення даних щодо показників імуносупресії і її зв'язку з рівнем цитотоксичного ушкодження внаслідок дії канцерогенів і підтвердження їх значення як загальної закономірності, притаманної впливові канцерогенних сполук.

Незважаючи на багато невизначеностей на сучасному етапі науки використання комплексу ранніх показників змін, які є обов'язковими для реалізації канцерогенезу, на нашу думку, може дати позитивні результати з точки зору прискорення тестування та скринінгу як канцерогенних хімічних сполук, так і їхніх доз.

#### Висновки

1. Встановлено фазовий характер динаміки генотоксичного ефекту (за частотою клітин з мікроядрами), імунологічних реакцій (за показниками клітинної, гуморальної ланок імунітету та системи неспецифічних факторів резистентності) та стадійності розвитку морфологічних змін у шкірі мишей і дозо-часову залежність їх прояву при нашкірних аплікаціях різних доз бенз(а)пірену (0,21 мкг; 2,1 мкг; 10,5 мкг) у хронічному досліді.

2. Доведено можливість визначення супресивного впливу канцерогена на імунну систему у ранній період дії (протягом



першого місяця), що проявилось зменшенням відносного числа Т-лімфоцитів і свідчило про пригнічення Т-клітинної ланки імунітету.

3. Показано поєднаність і односпрямованість проявів генотоксичного ефекту та імунологічних змін відносно канцерогенезу, що відобразилося у зростанні частоти клітин з МЯ в епітелії шкіри за одночасного розвитку супресії Т-клітинної ланки імунітету протягом першого місяця впливу бенз(а)пірену.

4. Виявлено достовірний зворотний кореляційний зв'язок між зростанням частоти клітин з МЯ і зменшенням відносної кількості Т-лімфоцитів за дії доз БП 2,1 мкг ( $r=(-0,89)$ ,  $p<0,01$ ) та 10,5 мкг ( $r=(-0,87)$ ,  $p<0,01$ ) і його збіжність з канцерогенною активністю (розвитком пухлин) цих доз бенз(а)пірену. Кореляційний зв'язок між аналогічними показниками за дії мінімальної дози БП 0,21 мкг, яка не індукувала пухлини шкіри, був недостовірним ( $p>0,05$ ).

5. Паралелізм динаміки та наявність достовірного кореляційного зв'язку між показниками генотоксичного ефекту та імуносупресії у ранні терміни досліджу за дії лише канцерогенно активних доз бенз(а)пірену дозволяють вважати за можливе використання їх в якості ранніх короткострокових тестів для експрес-оцінки і скринінгу канцерогенно небезпечних хімічних сполук та їхніх доз.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Cancer: Causes, Occurrence and Control / IARC, — Lyon: IARC, 1990. — № 100.
2. Higginson J. Persons and High Risk of Cancer / J. Higginson // An Approach to Cancer Ethiology and Control. — New York, 1995. — P. 385-398.
3. Muir C.S. Accomplishments

in Cancer Research / C.S. Muir. — Philadelphia, 1996. — P. 108-121.

4. Сычева Л.П. Оценка мутагенных факторов окружающей среды полиорганным микроядерным тестом / Л.П. Сычева // Вестник Российской АМН. — 2006. — № 7. — С. 27-32.

5. Худолей В.В. Химический канцерогенез / В.В. Худолей // Общая токсикология. — М.: Медицина, 2002. — С. 407-432.

6. Opinion of the Scientific Committee on Food on the risks to human health of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in food / Scientific Committee on Food. Brussels, Belgium, 2002. — 84 p.

7. Забежинский М.А. Принципы, правила и процедуры, используемые МАИР при оценке риска канцерогенности для человека различных факторов / М.А. Забежинский // Вопросы онкологии. — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 621-641.

8. Risk Assessment in Immunotoxicology / M.I. Luster, C. Portier, G. Pait et al. // Fundam. and Appl. Toxicol. — 1992. — V. 18. — P. 2-200.

9. Moncevičiute-Eringiene E. Disturbances of immunohomeostasis as endogenous risk factors of cancer and other diseases and indicators of environmental contamination / E. Moncevičiute-Eringiene // Vežio profilaktikos problemos. — Lietuvos mokslas, 2001. — P. 88-122.

10. Environmental and occupational medicine / Ed. W.N. Raw. — Philadelphia-New York, 1998. — 1437 p.

11. Новый подход к диагностике мутагенных и канцерогенных свойств окружающей среды / Л.П. Сычева, В.С. Журков, Ю.А. Рахманин и др. // Гиг. и сан. — 2003. — № 6. — С. 87-91.

12. Микроядерный тест и цитогенетическая нестабильность / Н.Н. Ильинских, В.В. Новицкий, Н.Н. Ванчугова, И.Н. Ильинских. — Томск, 1992. — 340 с.

13. Spitz M.R. The evolving discipline of molecular epidemiology of cancer / M.R. Spitz, M.L. Bondy // Carcinogenesis. — 2010. — V. 31, № 1. — P. 127-134.

14. Получение изолированных клеток методом щелочной диссоциации фиксированных формалином тканей / Л.Н. Белов, М.Е. Коган, Т.А. Леонтьева и др. // Цитология. — 1975. — Т. 17, № 11. — С. 1332-1337.

15. Оценка мутагенной активности факторов окружаю-

щей среды в клетках разных органов млекопитающих микроядерным методом: методические рекомендации / Межведомственный науч. совет по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ. — М., 2001. — 21 с.

16. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. — К., 2006. — 558 с.

17. Использование микроядерного теста для выявления генотоксических повреждений щитовидной железы / А.В. Павлов, М.А. Гансбургский, А.Н. Гансбургский, М.В. Шашкина и др. // Бюллетень экологии, биологии и медицины. — 2006. — Т. 141, № 1. — С. 99-102.

18. Rosin M.P. The use of the micronucleus test on exfoliated cells to identify anti-clastogenic action in humans: a biological marker for the efficacy of chemopreventive agents / M.P. Rosin // Mutat. Res. — 1992. — V. 267, № 2. — P. 265-276.

19. Саламатова О.Г. Исследование генотоксической активности нитрозодиэтиламина микроядерным методом в разных органах крыс / О.Г. Саламатова, Л.П. Сычева // Гиг. и сан. — 1992. — № 3. — С. 72-73.

20. Органная специфичность цитогенетического действия 1,2-диметилгидразина / В.С. Журков, Л.П. Сычева, О.Г. Саламатова и др. // Гиг. и сан. — 1993. — № 9. — С. 42-44.

21. Оценка мутагенной активности циклогексана и продуктов его хлорирования / Л.П. Сычева, З.И. Жолдакова, Е.Е. Полякова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2000. — Т. 129, № 6. — С. 683-685.

22. Сычева Л.П. Оценка органной специфичности мутагенного эффекта циклофосфамида у мышей микроядерным методом / Л.П. Сычева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2001. — Т. 131, № 4. — С. 445-447.

23. Изучение мутагенного действия диоксида полиорганным микроядерным тестом / Л.П. Сычева, М.А. Коваленко, С.М. Шереметьева и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2004. — Т. 138, № 8. — С. 188-190.

24. Каляганов П.И. Влияние факторов рабочей среды на состояние здоровья работни-

ков ГИБДД — регулировщиков дорожного движения (обзор литературы) / П.И. Каляганов, В.В. Трошин, И.А. Макаров // Медицина труда и промышленная экология. — 2009. — № 5. — С. 30-34.

25. Цитогенетический статус детей, проживающих вблизи целлюлозно-бумажного комбината / Л.П. Сычева, С.И. Иванов, М.А. Коваленко и др. // Гиг. и сан. — 2010. — № 1. — С. 7-10.

26. Assessment of Occupational Genotoxic Risk in the Production of Rubber Tyres / B. Laffon, J.P. Teixeira, S. Silva et al. // Toxicology Unit, University of A Coruna. — 2006. — P. 2-20

27. Bolognesi C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies / C. Bolognesi // Toxicological Evaluation Unit. — 2003. — P. 265-276. — режим доступу [http://elsevier.com/locate/reviewsmr].

28. Вплив формальдегіду на імунну систему мурчаків / Б.П. Кузьмінов, Ю.Г. Брейдак, Т.С. Зазуляк та ін. // Современные проблемы токсикологии. — 2008. — № 2. — С. 17-19.

29. Константинова Н.А. Имунные комплексы и повреждение тканей / Н.А. Константинова. — М.: Медицина, 1996. — 158 с.

30. Гранов А.М. Канцерогенез и иммунология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов // Вопросы онкологии. — 2008. — № 4. — С. 401-409.

31. Связь количества эритроцитов с микроядрами с иммунологическим статусом у человека / Н. Н. Ильинских, Д.П. Курдрявцев, Л.Я. Перепечаев и др. // Цитология и генетика. — 1990. — Т. 24, № 6. — С. 20-24.

32. Biomonitoring of genotoxic risk in workers in a rubber factory: comparison of the Comet assay with cytogenetic methods and immunology / M. Somorovska, E. Szabova, P. Vodicka et al. // Mutat. Res. — 1999. — V. 445, № 2. — P. 181-192.

33. Шабад Л.М. Предрак в экспериментально-морфологическом аспекте / Л.М. Шабад. — М.: Медицина, 1967. — 384 с.

34. Действие канцерогенных углеводов на клетки / Л.А. Андрианов, Г.А. Белицкий, Ю.М. Васильев и др. // М.: Медицина, 1971. — 168 с.

Надійшла до редакції 17.09.2011.

## MEASURES FOR THE MINIMIZATION OF INNER IRRADIATION DOSE OF THE POPULATION

(literary review)

Korzun V.N.

## ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ ДОЗИ ВНУТРІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ НАСЕЛЕННЯ

(огляд літератури, повідомлення)



**КОРЗУН В.Н.**

ДУ "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзеєва АМН України", м. Київ

У світі проблема зменшення доз опромінення населення виникла через випробування ядерної зброї у шістдесятих роках минулого століття та викликані ними радіоактивні глобальні опади, які призвели до повсюдного забруднення навколишнього середовища довгоживучими радіонуклідами. Локальні вогнища інтенсивного забруднення (десятки і сотні квадратних кілометрів) мали місце при радіаційних аваріях на Південному Уралі (1957 р.), в Англії (1957 р.), у США (1979 р.) [24].

Аварія на Чорнобильській АЕС (1986 р.) перевершила всі попередні і за кількістю викинутої радіоактивності, і за площею забруднення та кількістю населення, втягнутого в аварію. З великої кількості нуклідів ядерного палива, ядерних уламків і їхніх дочірніх продуктів розпаду (понад 200) найбільшу значимість за своїми радіо-

### МЕРОПРИЯТТЯ ПО МИНІМІЗАЦІЇ ДОЗИ ВНУТРІШНЬОГО ОБЛУЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ (обзор литературы)

**Корзун В.Н.**

В обзоре приводятся данные о наиболее важных источниках внутреннего облучения населения при аварии на ЧАЭС — радионуклидах цезия, стронция и йода. Дана оценка критических продуктов питания — носителей нуклидов, уровней их загрязнения йодом, цезием и стронцием. В виде схемы представлены основные пути снижения дозы внутреннего облучения. Подробно подана технологическая и кулинарная обработка продуктов питания (молока, мяса, рыбы, овощей) с целью снижения в готовой продукции из них цезия-137. Дан критический анализ методов дезактивации пищевых продуктов. Показано, что переработка молока на молокопродукты (сливки, творог, масло, сыры) существенно снижает поступление радионуклидов в организм потребителей. Технологическая схема дезактивации свежих и сушеных грибов практически снимает запрет использования этих даров леса в пищу. Разработанный автором при участии семи других институтов метод дезактивации молока и других жидкостей позволяет в 10-15 раз снизить содержание в них цезия. В качестве фильтрующего материала коллективом ученых создан хемосорбционный материал ЦМ-КФ на основе волокна МТИЛОН-В. Молоко, прошедшее фильтрацию, сохраняет свои физико-химические свойства (вкус, запах, цвет, содержание белков, жиров, минеральных солей и т.д.).

Таким образом, применение указанных методов дезактивации (снижения уровней загрязнения) сырья и пищевых продуктов может в десятки раз снизить дозу облучения потребителей.

© Корзун В.Н. СТАТТЯ, 2012.