

М.М. Тарских, М.А. Шумбасов, С.И. Колесников

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

Канцерогенность акрилонитрила и оценка возможностей патогенетической коррекции токсичности акрилата и противоопухолевого антрациклина доксорубицина при химиотерапии опухолей

Статистический анализ за 20-летний период показал, что примерно 49% лиц, работавших в контакте с широко распространенным промышленным ядом акрилонитрилом, впоследствии погибли от злокачественных новообразований различной локализации. Проведенные экспериментальные исследования продемонстрировали, что акрилонитрил при подострой интоксикации животных, противоопухолевый антибиотик доксорубицин, их комбинация, перевитая опухоль, а также опухоль, развившаяся на фоне введения акрилата и последующего лечения доксорубицином, приводят к запуску свободнорадикальных реакций, что само по себе может стимулировать развитие злокачественных опухолей. Это свидетельствует о необходимости антиоксидантного сопровождения химиотерапии опухолей в аналогичных клинических ситуациях.

Ключевые слова: онкологические заболевания, акрилонитрил, профилактика, доксорубицин, антиоксиданты, витамин E.

63

Введение

Акрилонитрил (АН) широко используют для производства полимеров, синтетических каучуков во многих странах. Сотни тысяч людей подвержены воздействию АН в производственных условиях и в быту [1]. АН — алкилирующий ксенобиотик с прооксидантным механизмом действия. Существуют данные, свидетельствующие о канцерогенном, гемато- и иммунотоксическом действии акрилата [1–4]. Исходя из этого, становится понятной необходимость изучения комбинированного действия АН и цитостатиков в терапии опухолей, развившихся предположительно под влиянием АН, что явилось основной целью исследования, а также поиск адекватных средств патогенетической терапии, химиопрофилактики их токсических эффектов при данном воздействии на организм человека.

нетической терапии, химиопрофилактики их токсических эффектов при данном воздействии на организм человека.

Материалы и методы

Участники исследования

Эксперимент проведен на 180 белых беспородных крысах-самцах, 120 из которых перевивалась лимфосаркома Плисса.

Методы исследования

Экспериментальные животные подвергались предварительной затравке АН в течение 28 дней путем ежеднев-

M.M. Tarskikh, M.A. Shumbasov, S.I. Kolesnikov

Scientific Center of the Health Family Problems and Reproduction of Man, Irkutsk, the Russian Federation

Carcinogenicity of Acrylonitrile and Evaluation of Approaches to Pathogenetic Correction of Acrylate Toxicity and Antitumorogenic Anthracycline Doxorubicin Toxicity During Chemotherapy

Statistical analysis within the 20-year period showed that approximately 49% of workers who were exposed to widespread industrial poison acrylonitrile subsequently died from malignancy of different localization. The conducted experimental investigations demonstrated that acrylonitrile with the subacute intoxication of animals, the anti-tumor antibiotic doxorubicin, their combination, interwoven tumor and tumor developed against the background the introduction of acrylate and subsequent treatment doxorubicin led to onset of free-radical reactions. These reactions by themselves might stimulate development of malignancy. This fact confirms the need for antioxidant tracking of chemotherapy of tumors in the similar clinical cases.

Key words: oncology, acrylonitrile, prevention, doxorubicin, antioxidants, vitamin E.

ного однократного подкожного введения в дозе 20 мг/кг. На 19-й день затравки проводили перевивку лимфосаркомы Плисса стерильной гомогенной 30% взвесью клеток опухоли в среде 199, вводимой крысам подкожно в область правого бока в объеме 0,4 мл. Спустя 9 дней после перевивки опухоли 1 раз в день внутривенно вводили антрациклиновый противоопухолевый антибиотик доксорубин (Дрб) в дозе 0,5 мг/кг (1/10 ЛД₅₀, ЛД — летальная доза; ≈1/10 МПД, максимально переносимая доза) [5] в течение 10 дней. Контрольные животные получали растворитель в эквивалентных растворах ксенобиотика количествах. Материал для исследования забирали на 29-й, 35-й, 41-й, 47-й дни от начала эксперимента. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) биомембран определяли по накоплению малонового диальдегида (МДА) [6] в плазме крови и эритроцитах и выражали в нмоль МДА на 1 мл плазмы и нмоль на 1 мг гемоглобина эритроцитов.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ смертности среди сотрудников вредных цехов Красноярского завода синтетического каучука за 20-летний период проводился по больничным листам, картам учета движения сотрудников по заводу, предоставленным кадровым аппаратом предприятия, и данным паспортного стола (свидетельства о смерти). Всего было проанализировано 5400 карт сотрудников завода. Результаты исследований подвергались математической обработке для вычисления средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий сравниваемых параметров рассчитывали с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Математический расчет выполнялся с помощью программы «Microsoft Excel».

Результаты и обсуждение

Анализ причин смерти сотрудников вредных цехов Красноярского завода синтетического каучука за 20-летний период (1980–2000 гг.) показал, что из 150 сотрудников, работавших на заводе во вредных цехах, 72 человека умерли от злокачественных новообразований (табл. 1), что составило около 49%, а это в совокупности с другими проведенными нами исследованиями [7] свидетельствует о высоком канцерогенном риске акрилонитрильного производства.

Таблица 1. Причины смерти сотрудников вредных цехов Красноярского завода синтетического каучука за период с 1980 по 2000 гг.

Локализация опухолевого процесса	Число заболевших
Рак легких	25
Рак желудка	9
Рак толстого кишечника	3
Рак прямой кишки	4
Рак печени	3
Рак поджелудочной железы	2
Рак молочной железы	7
Лимфопролиферативные заболевания:	5
• хронический лимфолейкоз	4
• злокачественные лимфомы	1
Рак яичника	2
Рак матки	3
Рак почки	2
Рак простаты	3
Рак гортани	1
Рак языка	1

Далее нами были проведены экспериментальные исследования по изучению изолированного и комбинированного действия АН, перевитой опухоли Плисса и противоопухолевого антрациклина Дрб. Результаты продемонстрировали, что подострое отравление крыс АН сопровождалось накоплением МДА в эритроцитах спустя 14 дней с момента начала введения АН (рис. 1А) и в плазме крови — через 28 дней от начала опыта (рис. 1Б), что подтверждает известные факты, свидетельствующие о прооксидантном действии АН вследствие острой интоксикации [2]. Стимуляция ПОЛ биомембран в эритроцитах, судя по литературным данным, возникает и при введении животным противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков [5], что подтверждается результатами наших опытов: стимуляцией накопления МДА в мембранах эритроцитов через 6 и 10 дней после начала введения Дрб интактным животным (рис. 2д, 3д). У животных-опухоленосителей с 10-, 16- и 22-дневной опухолью Плисса также наблюдалось усиление накопления МДА как в плазме крови, так и в эритроцитах (рис. 1а, 2а, 3а). Эти данные соответствуют литературным, свидетельствующим о том, что рост злокачественных новообразований сопровождается увеличением интенсивности реакций ПОЛ [8]. Аналогичные результаты были получены и в том случае, когда опухоль перевивали животным, предварительно подверженным воздействию АН: наблюдали усиление накопления МДА в крови крыс с 10-, 16- и 22-дневной лимфосаркомой Плисса (рис. 1б, 2б, 3б). Увеличение интенсивности накопления МДА в плазме крови опытных животных также отмечалось при введении Дрб крысам с 16-дневной опухолью в течение 6 дней, но данного эффекта не наблюдалось в эритроцитах (рис. 2г). Однако при более длительном введении Дрб (в течение 10 дней) крысам с 22-дневной опухолью достоверного увеличения накопления МДА в плазме крови этих животных не зафиксировано, однако имело место значительное увеличение накопления МДА в эритроцитах (рис. 3г). Этот факт, по всей вероятности, обусловлен противоопухолевым действием Дрб, который сам по себе стимулирующего действия на ПОЛ в плазме крови не оказывал, однако, как было сказано выше, увеличивал интенсивность накопления МДА в эритроцитах (рис. 2д, 3д). В то же время вводимый животным-опухоленосителям, предварительно подверженным воздействию АН, Дрб не уменьшал накопления МДА в плазме крови этих животных (рис. 2в, 3в). По всей вероятности, стимулирующий эффект на ПОЛ в этих опытах сохранялся за счет прооксидантного действия АН, отмечавшегося при изолированном воздействии этого яда. Кроме того, этот факт может быть связан с нарушением перехода Дрб в активную форму вследствие повреждающего действия акрилата на микросомальную метаболизующую систему [2, 5], а следовательно, снижением антибластомного действия антрациклина.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что АН, Дрб и их комбинация стимулируют процессы ПОЛ, что выражается в увеличении накопления МДА в крови опытных животных, а гематотоксические эффекты АН, Дрб и перевитой опухоли, продемонстрированные нами ранее [9], обусловлены стимуляцией ПОЛ.

Исходя из полученных данных, очевидно, что при возникновении клинической ситуации, близкой к той, которая была воссоздана в эксперименте (т.е. когда химиотерапия злокачественного новообразования будет осуществляться больному, имевшему длительный профессиональный контакт с АН), в целях уменьшения нежелательного влияния акрилата, самой опухоли и про-

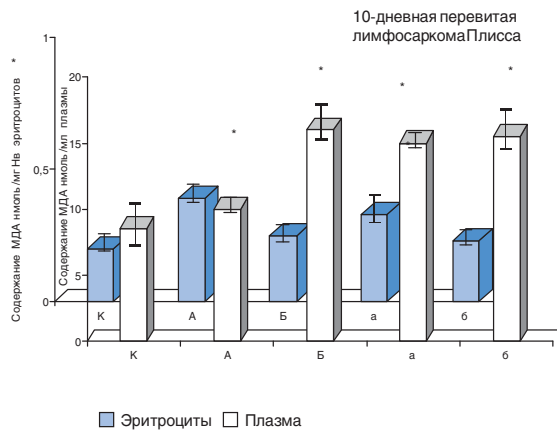


Рис. 1. Влияние подострого отравления акрилонитрилом (в течение 28 дней) на содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитах intactных крыс и с перевитой лимфосаркомой Плисса с ростом опухоли в течение 10 дней.

Примечание. К — контроль; А — животные, подвергавшиеся затравке акрилонитрилом в течение 14 дней; Б — животные, подвергавшиеся затравке акрилонитрилом в течение 28 дней; а — животные с 10-дневной опухолью; б — животные с 10-дневной опухолью, подвергавшиеся воздействию акрилонитрилом в течение 28 дней; * — здесь и на рис. 2, 3 обозначена достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

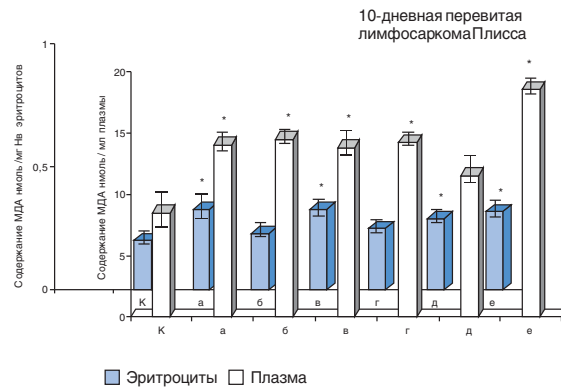


Рис. 2. Влияние изолированного и комбинированного воздействия акрилонитрила (в течение 28 дней) и доксорубина (в течение 6 дней) на содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитах intactных крыс и с перевитой лимфосаркомой Плисса с ростом опухоли в течение 16 дней.

Примечание (здесь и на рис. 3). К — контроль; а — крысы, имевшие только опухоль; б — имевшие опухоль и подверженные воздействию акрилонитрилом; в — имевшие опухоль, подверженные воздействию акрилонитрилом и получавшие доксорубин; г — имевшие опухоль и получавшие доксорубин; д — получавшие доксорубин; е — получавшие акрилонитрил и доксорубин.

тивоопухолевого препарата на кроветворную, иммунную систему и организм опухоленосителя в целом, для повышения антибластного действия антрациклина необходимо назначение антиоксидантов в качестве патогенетической коррекции вышеуказанных нарушений. Так, сотрудники нашей лаборатории в период с 1978 по 1990 гг. в результате добавления по разработанной схеме витамина Е ко второму (мясному) блюду рабочих из расчета 2,5 г на количество подлива, рассчитанного на 100 человек (25–30 мг витамина Е в сут), добились снижения заболеваемости с временной утратой трудоспособности на акрилонитрильном производстве уже через 1 год [2]. Через 3 года число случаев нетрудоспособности было ниже исходного уровня на 17% по заводу в целом (на 35% — среди рабочих основных профессий). По дням нетрудоспособности эти величины были равны 14 и 37%, соответственно. В дальнейшем показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности на заводе сохраняли тенденцию к снижению, и по данным показателям завод перешел из категории с заболеваемостью выше среднего и высокой к средним величинам по случаям и дням нетрудоспособности, соответственно. Существуют также исследования, свидетельствующие о высокой протекторной эффективности витамина Е в профилактике токсического действия антрациклинов [10]. Автор одной из работ показал, что гематотоксическое действие противоопухолевого антибиотика в условиях комбинированного его введения с комплексом естественных антиоксидантов животным с перевитой опухолью — лимфосаркомой Плисса — менее выражено по сравнению с действием одного только антибиотика и не сопровождается уменьшением антибластного действия антрациклина [10]. В связи с этим интересно также отметить появившиеся в недавнем прошлом работы, доказывающие протективное действие антиоксидантов для коррекции токсических эффектов противоопухолевых препаратов, обладающих прооксидантной и алки-

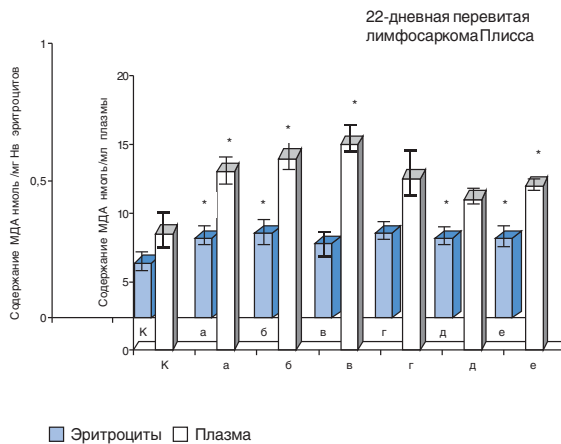


Рис. 3. Влияние изолированного и комбинированного воздействия акрилонитрила (в течение 28 дней) и доксорубина (в течение 10 дней) на содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитах intactных крыс и крыс с перевитой лимфосаркомой Плисса с ростом опухоли в течение 22 дней.

лирующей активностью (циклофосфана и 5-фторурацила) в условиях экспериментальной неоплазии [11, 12]. В этих работах показано, что антиоксиданты Эмоксипин и Мексидол по сравнению с α-Токоеферолом ацетатом в изомолярных концентрациях в большей степени снижают уровень эндогенной интоксикации, стимулируют антиоксидантную защиту ткани печени, почек и сердца опухоленосителя. Комбинированное применение Эмоксипина и Мексидола при моделировании противоопухолевой химиотерапии циклофосфаном на фоне роста холангиоцеллюлярного рака РС-1 приводит к более выраженному снижению показателей интоксикации, ограничению активности процессов ПОЛ в тканях печени и почек

и степени лейкопении, а также к снижению интенсивности роста содержания МДА и угнетения антиоксидантной активности ткани опухоли, чем при комбинированном применении циклофосфана и α -токоферола в изомолярных дозах. Более того, Эмоксипин демонстрировал противоопухолевый эффект в условиях роста холангиоцеллюлярного рака РС-1 в эксперименте и повышал индекс торможения роста опухоли циклофосфаном при комбинированном применении. Подобные результаты отмечали при использовании данных антиоксидантов в условиях экспериментальной неоплазии и лечении опухолевого процесса антрациклином Рубомицином и 5-фторурацилом [11, 12].

Заключение

Исходя из вышесказанного, мы считаем правомочным и патогенетически обоснованным применение в клинической практике комплекса антиоксидантов

в качестве химиопрофилактики токсических эффектов АН и Дрб и рекомендуем использование вышеперечисленных антиоксидантных препаратов при лечении злокачественных новообразований антрациклинами у людей, профессионально подвергавшихся длительному воздействию АН. Кроме того, представляется целесообразным применение с целью профилактики токсических эффектов яда в условиях производства и для предотвращения отрицательных эффектов на организм людей при химиотерапии опухолей комбинированного антиоксидантного препарата Веторон-Е, содержащего водорастворимые (и, соответственно, быстродействующие) фракции витамина Е и других антиоксидантов, а также препаратов Трансфер Фактор и Трансфер Фактор+, являющихся биологически активными добавками к пище и обладающими мембраностабилизирующей, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью. В частности, Трансфер Фактор и Трансфер Фактор+, рекомендованы для применения в онкологической практике [13].

REFERENCES

1. *Akrilonitril. Gigienicheskie kriterii sostoyaniya okruzhayushchei sredy* [Acrylonitrile. Hygienic criteria of the environment]. Geneva; VOZ. 1987; 28: 113.
2. Ivanov V.V., Kotlovskii Yu.V., Klimatskaya L.G., Stavitskaya E.Yu., Tarskikh M.M. *Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy toksichnosti ksenobiotikov, professional'no obuslovlennykh i ekologicheskikh zabolevanii* [Molecular and cellular mechanisms of xenobiotics toxicity, professionally-related and ecological diseases]. Novosibirsk; Nauka. 2004. 224 p.
3. Kantserogennye veshchestva: Spravochnik. *Mat-ly Mezhdunar. agentstva po izucheniyu raka* [Carcinogens: A handbook. Proceedings of the International Agency for Cancer Research]. Pod red. V.S. Turusova [V.S. Turusov (editor)]. Moscow; 1987. 143 p.
4. Ustinovich L.P., Erenburg B.E., Nikolaeva G.A. *Vliyanie akrilonitrila na pervichnyi immunnyi otvet i funktsional'nuyu aktivnost' kletok kostnogo mozga. Metabolicheskie aspekty deystviya na organizm industrial'nykh khimicheskikh soedinenii* [Effect of acrylonitrile on primary immune response and the functional activity of bone marrow cells. Metabolic aspects of the action on the organism of industrial chemical compounds.]. Krasnoyarsk.1982. pp. 56–58.
5. Gol'dberg E.D., Novitskii V.V. *Protivoopukholevye antibiotiki antratsiklinovogo ryada i sistema krovi* [A number of anthracycline antitumor antibiotics and blood system]. Tomsk. 1986. pp. 74–80.
6. Stal'naya I.D., Garishvili T.G. *Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoi kisloty. Sovremennyye metody v biokhimi* [Method of malondialdehyde determination with thiobarbituric acid. Modern methods in biochemistry]. Moscow; 1977. pp. 63–64.
7. Tarskikh M.M., Klimatskaya L.G. *Sibir'-Vostok - East Siberia*. 2005; 9: 8–11.
8. Svistunov A.A., Chesnokova M.P., Barsukov V.Yu., Selezneva T.D., Zyablov E.V. Activation of lipoperoxidation as a typical process of cell biomembrane destabilization at neoplasias of different localization. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal — Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010; 6 (2): 267–270.
9. Nesterova E.V., Tarskikh M.M., Ivanov V.V. Study of therapeutic effectiveness and hepatotoxicity of the combined action of antitumor antibiotic rubomycin with industrial monomer acrylonitrile: experimental study. Dep. All-Russian Institute for Scientific and Technical Information from 09.10.1992. № 2935-B92. 1993.
10. Barmina S.E. *Kharakteristika eritrona i aktivnost' POL u kryss s limfosarkomoi Plissa pri vvedenii antioksidantov. Aktual'n. probl. farmakologii i poiska novykh lekarstvennykh preparatov* [Characteristic of erythron and lipid peroxidation activity in rats with lymphosarcoma Plissa after antioxidants treatment. Actual problems of pharmacology and drug discovery]. Tomsk. 1990. pp. 148–151.
11. Skopin P.I. *Vliyanie kombinirovannogo primeneniya tsiklofosfana i emoksipina na stepen' endotoksikoza i rost kholangiotsellyulyarnogo raka RS-1 i melanomy V-16 v eksperimente*. Avtoref. dis ... kand. med. nauk [Effect of combined use of cyclophosphamide and amoxipine on endotoxemia and the growth of cholangiocellular RS1 carcinoma and B-16 melanoma: experimental study. Abstract for dissertation for the degree of Candidate of medical sciences]. Saransk. 2005. 149 p.
12. Skopina Yu.A. *Vliyanie kombinirovannogo primeneniya 5-floruratsila i meksidola na stepen' endotoksikoza v usloviyakh eksperimental'noi neoplazii (eksperimental'noe issledovanie)*. Avtoref. dis ... kand. meditsinskikh nauk [Effect of combined use 5-fluorouracil and mexidol on endotoxemia under conditions of experimental neoplasia: experimental study. Abstract for dissertation for the degree of Candidate of medical sciences] Saransk. 2005. 144 pp.
13. Sukhanov B.P. *Transfer-factory kak element pitaniya cheloveka. V sb. nauchn.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem: Immunoreabilitatsiya pri infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniyakh.* [Transfer factors as an element of human nutrition. The collection of scientific and practical conference with international participation: Immunorehabilitation after infectious-inflammatory diseases] Barnaul; 2003. pp. 27–28.

FOR CORRESPONDENCE

Tarskikh Mikhail Mikhailovich, PhD, Associate Professor, Department of Physiology and Training Method of Biology, Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V.P. Astafev

Address: 660049, Krasnoyarsk, Ady Lebedevoy St., 89; **tel.:** (391) 217-17-23; **e-mail:** mtarskikh@mail.ru

Shumbasov Maksim Aleksandrovich, Oncologist, Head of the Day Hospital, Krasnoyarsk regional oncologic dispensary named after A.I. Kryzhanovskii

Address: 660333, Krasnoyarsk, Pervaya Smolenskaya St., 16; **tel.:** (391) 264-68-21, (391) 299-20-06;

e-mail: shumbasov.max@rambler.ru

Kolesnikov Sergei Ivanovich, RAMS academician, Advisor of Presidium RAMS Honored Worker of Science of Russian Federation

E-mail: sikolesnikov2012@gmail.com