

Выбор потенциально канцерогенных соединений, приоритетных для гигиенической регламентации в атмосферном воздухе

Ингель Ф.И., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетического мониторинга НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им А.Н. Сысина РАМН, г. Москва
Легостаева Т.Б., доцент кафедры биомедицинских и экологических знаний Магнитогорского государственного университета, г. Магнитогорск
Антипанова Н.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой логопедии и методик оздоровительной работы Магнитогорского государственного университета, г. Магнитогорск
Кривцова Е.К., научный сотрудник лаборатории генетического мониторинга НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им А.Н. Сысина РАМН, г. Москва
Юрцева Н.А., ведущий инженер лаборатории генетического мониторинга НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им А.Н. Сысина РАМН, г. Москва
Юрченко В.В., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории генетического мониторинга НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им А.Н. Сысина РАМН, г. Москва

The choosing of genotoxicants for hygienic reglamentation in air

Ingel F.I., Legostaeva T.B., Antipanova N.A., Krivtsova E.K., Yurtseva N.A., Yurchenko V.V.

Резюме

Описана стратегия выбора потенциальных канцерогенов из множества веществ, присутствующих в атмосферном воздухе промышленного города и приоритетных для углубленного изучения биологической активности и разработки гигиенических нормативов. Приведены результаты апробации этого подхода в Магнитогорске.

Ключевые слова: загрязнение суммарных проб снега, нестабильность и чувствительность генома детей

Summary

The industrial town inhabitants are exposed to a great number of chemical pollutants of unknown carcinogenicity. The correlation and regression analysis of relations between the children's lymphocytes genome instability indexes and chemicals accumulated in snow in their residence places were performed in Magnitogorsk town. The potential carcinogenic chemicals (methylphenanthrene, methylcyclopentane, benzantracene et al) that have the priority for the establishment of consumption standards were selected by this means.

Key words: snow pollutions, children's genome instability and sensitivity

Снижение канцерогенной опасности для здоровья человека требует разработки специальной стратегии выбора веществ, которые в первую очередь подлежат углубленному изучению биологической активности с целью дальнейшей регламентации. Эта стратегия должна позволить выявить потенциально канцерогенные соединения (ПКС) из того огромного списка малозученных и не имеющих гигиенических нормативов веществ, с которыми контактирует человек.

Для выбора ПКС, приоритетных для гигиенической регламентации в атмосферном воздухе, перспек-

тивным представляется анализ нестабильности генома (термин, описывающий комплекс изменений, происходящих при трансформации стабильного генома нормальной клетки в нестабильный, характерный для клеток опухоли [1]) жителей обследуемых территорий, проводимый параллельно с анализом состава загрязнения воздуха. Для реализации этого подхода необходимо решить три задачи:

- выбрать субстанцию, удобную для концентрирования, поскольку в атмосферном воздухе, как правило, обнаруживаются очень небольшие концентрации веществ. Такую возможность предоставляет снежный покров, который является естественным аккумулятором загрязнения атмосферного воздуха [2];

- выбрать территории, на которых реально обнаружить ненормируемые потенциально канцерогенные вещества. Поскольку до 75% известных канцерогенов проявляют разные виды генотоксической активности, релевантной представляется оценка интеграль-

Ответственный за ведение переписки -
 Юрченко Валентина Васильевна,
 119992, г. Москва, ул. Погодинская 10 - 15 стр. 1,
 тел. + 7 (499) 246-09-69,
 E-mail: tamaingel@mail.ru

ных генотоксических эффектов суммарных проб снега на хорошо изученной биологической модели, позволяющей выявить широкий спектр генетических изменений, например, тест на индукцию доминантных детальных мутаций у *Drosophila melanogaster*:

- найти способ выявления максимального количества эффектов нестабильности генома человека. Эту задачу позволяет решить культивирование лимфоцитов крови человека в условиях цитокинетического блока – самый современный многопараметровый цитогенетический тест, позволяющий выявить практически весь комплекс изменений, характеризующих действие как генотоксических, так и негенотоксических канцерогенов (изменение скорости и симметрии деления клеток, анеуплоидию, образование собственно генетических повреждений – микроядер и нуклеоплазменных мостов, и апоптоз [3,4]). Дополнительную важную информацию дает параллельная оценка индивидуальной чувствительности генома, которая проводится при культивировании проб крови тех же доноров под нагрузкой (например, в присутствии стандартного мутагена [4]).

Экспериментальное исследование проводили в г. Магнитогорске, где расположен крупнейший в Российской Федерации металлургический комплекс с полным производственным циклом ОАО “Магнитогорский металлургический комбинат” (ММК). В разных районах города с учетом удаленности от ММК, розы ветров и особенностей застройки были выбраны шесть муниципальных детских садов, расположенных на расстоянии 2,6-6,6 км от ММК.

Для идентификации ПКС, приоритетных для изучения биологической активности с целью дальнейшей гигиенической регламентации, проводили химический анализ проб снега, собранных в конце снежного периода (когда в них аккумулярован практически полный состав многокомпонентного загрязнения воздуха) на территориях выбранных детских садов, оценку суммарной мутагенности этих проб в модельных экспериментах на половых клетках *Drosophila melanogaster*, цитогенетический анализ нестабильности и индивидуальной чувствительности генома здоровых детей, проживающих в местах сбора снеговых проб и посещающих выбранные детские сады (из 44 изученных показателей выбрали только те, которые дают интегральную оценку состояния генома: уровень повреждения ядер, пролиферативная активность клеток в культуре и частота апоптоза; проанализировано более 360000 клеток).

Выбор ПКС, приоритетных для гигиенической регламентации, проводили по результатам корреляционного анализа между показателями нестабильности или чувствительности генома к действию стандартного мутагена и прямого канцерогена N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидина (МННГ) и концентрациями химических соединений в пробах снега. Корректность сделанных заключений проверяли статистически, а также с использованием данных литературы о ре-

зультатах оценки генотоксических и канцерогенных свойств выбранных соединений.

Исследования соответствовали этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке или Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. На их проведение было получено разрешение главного педиатра г. Магнитогорска и письменное согласие родителей всех обследованных детей.

Результаты этой работы показали, что из 293 органических соединений и ионов 30 металлов, обнаруженных в составе загрязнения проб снега, высокоуровневые корреляции с показателями нестабильности и чувствительности генома детей ($p \leq 0,005$) проявили 2-метил-2-циклопентен-1-он, метилфенантрен, 2-метилфенол, 5-гептилдигидро-2(3H)-фуранон, 7H-бенз[de]антрацен-7-он и аценафтен, а также ионы молибдена, свинца, никеля и меди.

Принципиальным является вопрос о том, действительно ли вещества, проявившие корреляционные связи, являются потенциальными канцерогенами. Для ответа на него мы провели факторный анализ, который продемонстрировал, что на интегральные показатели нестабильности и чувствительности генома детей оказывают влияние три группы веществ. В группу показателей воздействия 1-го фактора вошел мегилфенантрен, влияние которого оценено в 76,9%. В группу показателей воздействия 2-го фактора (21,5 %) вошли 2-циклопентен-1-он-2-метил, 7H-бенз[de]антрацен-7-он, 2(3H)-фуранон-5-гептилдигидро, молибден, свинец и никель. В группу показателей воздействия 3-го фактора (12,3 %) вошли: 2-метилфенол, дибенз[a,h]антрацен, аценафтен и ионы меди. Таким образом, результаты факторного и регрессионного анализов показали, что присутствие в пробах снега указанных соединений действительно может индуцировать повышение уровня нестабильности и чувствительности генома детей, проживающих в районах сбора этих проб. Синергические эффекты с МННГ, обнаруженные для всех этих веществ, позволили предположить у этих веществ наличие генотоксического и канцерогенного потенциала. Синергические эффекты ионов молибдена, свинца, никеля и меди с указанными органическими соединениями позволяют предположить наличие у них ко-канцерогенной активности [5].

Анализ 9 доступных баз и сетей данных и 549 источников литературы показал, что все указанные органические соединения могут рассматриваться как кандидаты на определение или уточнение норматива по содержанию в атмосферном воздухе населенных мест с учетом генотоксической и потенциальной канцерогенной активности.

Авторы выражают искреннюю благодарность д.м.н., профессору заслуженному деятелю науки, заведующему лабораторией гигиены атмосферного воздуха НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН Мигмару Александро-

вичу Пиннигину и д.м.н., ведущему научному сотруднику лаборатории гигиены атмосферного воздуха НИИ экологии человека и гигиены окружаю-

щей среды им А.Н.Сысина РАМН **Лидии Анатольевны Тепкиной** за полезные обсуждения и консультации. ■

Литература:

1. Genome instability in cancer development advances in experimental medicine and biology. Nigg E.A. (Ed.). The Netherlands, Elsevier 2005; Vol. 570: 511.
2. Методические рекомендации по оценке степени загрязнения атмосферного воздуха населенных пунктов металлами по их содержанию в снежном покрове и почве: Утверждены Главным государственным санитарным врачом СССР 15 мая 1990 г. №5174-90.
3. Fenech M., Chang W.P., Kirsch-Volders M. et al. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mutation Research*. 2003; 534: 65-75.
4. Ингель Ф.И. Перспективы использования микродерного теста на лимфоцитах крови человека, культивируемых в условиях цитокинетического блока. Часть 1. Пролиферации клеток. *Экологическая генетика*. 2006; 4(3): 7-19. Часть 2. Факторы среды и индивидуальные особенности в системе оценки нестабильности генома человека. *Экологическая генетика*. 2006; 4(4): 39-54.
5. Легостаева Т.Б. *Нестабильность генома как критерий выбора генотоксикантов, приоритетных для генетической регламентации в атмосфере*. Автореф. ... дисс. канд. биол. наук. Москва; 2010: 26.