

© РЕВАЗОВА Ю.А., ИЛЮШИНА Н.А., 2021

Ревазова Ю.А., Илюшина Н.А.

К вопросу о негенотоксических канцерогенах

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, г. Мытищи Московской области, Российская Федерация

Введение. Химические, физические или биологические факторы, способные вызывать образование и размножение злокачественных клеток, разнообразны как с точки зрения активности, так и механизмов действия, что приводит к сложности оценки риска развития злокачественных новообразований. Генотоксические канцерогены индуцируют канцерогенез за счет непосредственного изменения генетического материала в клетках. Информации о механизмах действия негенотоксических канцерогенов все еще недостаточно, несмотря на широкие исследования в этой области.

Цель работы. Обсуждение классификации канцерогенов, основанной на их способности взаимодействовать с ДНК клетки, и возможных механизмов генетического контроля процессов канцерогенеза, индуцированных негенотоксическими канцерогенами.

В статье обращается внимание на некоторые дискуссионные моменты, связанные с отнесением факторов, действующих на организм, к генотоксическим или негенотоксическим канцерогенам. Приведена терминология, используемая в литературе для описания генотоксических (мутагенных) и канцерогенных факторов. Обсуждаются механизмы действия негенотоксических канцерогенов. Отмечается важная роль экспертов, определяющих опасность для здоровья населения факторов, обладающих потенциальной генотоксичностью и канцерогенностью.

Заключение. Негенотоксические канцерогены способны индуцировать злокачественный рост посредством механизмов, не связанных с прямым повреждением генетических структур в клетке. Однако реализация канцерогенных эффектов, вызываемых такими факторами, определяется разнообразными механизмами генетического контроля.

Ключевые слова: классификация канцерогенов; негенотоксические канцерогены; механизмы действия

Для цитирования: Ревазова Ю.А., Илюшина Н.А. К вопросу о негенотоксических канцерогенах. *Токсикологический вестник.* 2021; 29(4): 51-55. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-4-51-55>

Для корреспонденции: Илюшина Наталья Алексеевна, доктор биологических наук, заведующая отделом генетической токсикологии ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, 141014, г. Мытищи Московской области. E-mail: iliushinana@fferisman.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

Поступила в редакцию 08 июня 2021 / Принята в печать 29 июля 2021 / Опубликована 30 августа 2021

Revazova Yu.A., Ilyushina N.A.

On the issue of nongenotoxic cancerogenes

Federal Budgetary Establishment of Science "Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erismann" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 141014, Mytishchi, Moscow region, Russian Federation

Introduction. Chemical, physical or biological factors that can cause the formation and expansion of cancer cells are diverse in terms of both activity and mechanisms of action, which leads to the complexity of assessing the risk of developing malignant neoplasms.

The aim. Discussion of the carcinogene classification based on their ability to interact with cell DNA and possible mechanisms of genetic control of carcinogenesis processes induced by non-genotoxic carcinogens.

The article draws attention to some controversial points related to the attribution of factors affecting an organism to genotoxic or non-genotoxic carcinogens. The terminology used in the literature to describe genotoxic (mutagenic) and carcinogenic factors is presented. The mechanisms of action of non-genotoxic carcinogens are discussed. The important role of experts determining the hazard to public health of factors with potential genotoxicity and carcinogenicity is noted.

Conclusion. Non-genotoxic carcinogens are capable of inducing malignant growth through mechanisms not associated with direct damage to genetic structures in the cell. However, the realization of carcinogenic effects caused by such factors is determined by various mechanisms of genetic control.

Keywords: *classification of carcinogens; non-genotoxic carcinogens; mechanisms of action*

For citation: Revazova Yu.A., Ilyushina N.A. On the issue of nongenotoxic cancerogenes. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(4): 51-55. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-4-51-55> (In Russian)

For correspondence: Nataliya A. Ilyushina, Doctor of Biological Science, Head of the department of genetic toxicology, FBES "Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 141014, Mytishchi, Moscow region, Russian Federation. E-mail: iliushinana@fferisman.ru

Information about the authors:

Revazova Y.A., <https://orcid.org/0000-0001-5067-5469>; Scopus Author ID: 6602245454

Ilyushina N.A., <https://orcid.org/0000-0001-9122-9465>; Scopus Author ID: 6603049459

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Author contribution. All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

Received: June 8, 2021 / Accepted: July 29, 2021 / Published: August 30, 2021

Канцерогены, то есть химические, физические или биологические факторы, способные вызывать образование и размножение злокачественных клеток, чрезвычайно разнообразны как с точки зрения активности, так и механизма действия, что приводит к сложности оценки риска развития злокачественных новообразований [1–3]. С учётом механизма действия было предложено разделение канцерогенов на генотоксические и негенотоксические. Под термином «генотоксический канцероген» подразумевают фактор, способный индуцировать канцерогенез за счет непосредственного изменения генетического материала в клетках, в то время как «негенотоксический канцероген» способен запускать процессы, приводящие к злокачественному росту, посредством механизма, не связанного с прямым повреждением ДНК. Чётких критериев для отнесения факторов к той или иной группе до сих пор нет из-за недостатка информации о механизмах действия негенотоксических канцерогенов.

Согласно современным представлениям, среди процессов, которые могут быть изменены или индуцированы негенотоксическими канцерогенами, выделяют промоцию опухолей, модификации работы эндокринной системы, иммуносупрессию, тканеспецифическую токсичность, воспалительные реакции, нарушения межклеточных взаимодействий [4–6].

Понятия «генотоксиканты» и «мутагены» долгое время считались практически синонимами. Тем не менее, к мутагенам относят факторы, вызывающие изменения в структуре генов, структуре и количестве хромосом. Отсюда тест-системы, направленные на выявление мутагенов, включают в себя методы учёта генных, хромосомных и геномных мутаций.

Генотоксиканты – более широкое понятие. Генотоксичность включает прямые и косвенные воздействия на ДНК: индукция мутаций (генных, хромосомных, геномных, рекомбинационных), которые на молекулярном уровне сходны с эффектами, возникающими при канцерогенезе; косвенные эффекты, связанные с мутагенезом («незаконный» – внеплановый – синтез ДНК, хромосомные транслокации), и повреждения ДНК (например, образование ДНК-аддуктов), которые могут приводить к возникновению мутаций. Но это определение было сформулировано 40 лет назад. За это время получили невероятное развитие молекулярная генетика и молекулярная онкология.

Если по определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, «канцероген это — агент, который в силу своих физических или химических свойств может вызывать необратимые изменения и повреждения в тех частях генетического аппарата, которые «осуществляют контроль над соматическими

клетками», то понятие «генотоксический канцероген» приобретает уже расширительное значение и возникает вопрос, а существуют ли абсолютно негенотоксические канцерогены?

Традиционное определение: «Негенотоксические канцерогены» — химические вещества, которые могут вызывать повреждения генома только в высоких концентрациях, при очень длительном и практически непрерывном воздействии, индуцируя бесконтрольную клеточную пролиферацию, тормозят апоптоз, нарушают взаимодействие между клетками (клеточную адгезию). Большинство негенотоксических канцерогенов — промоторы канцерогенеза, такие как: хлорорганические пестициды, гормоны, волокнистые материалы, асбест и др.

Очень хорошо сформулировал истоки понятия «негенотоксического» канцерогена Г.А. Белицкий [2]: «Понятие «промотор канцерогенеза» и «негенотоксический канцероген» в значительной мере совпадают.... Сформировалось понятие «негенотоксический канцероген», которое определяло не наличие каких-то новых свойств этих соединений, а отсутствие признаков, свойственных генотоксическим канцерогенам. Главным их свойством при этом была неспособность ковалентно связываться с ДНК, повреждать её и индуцировать мутации. Понятно, что отсутствие мутагенного или кластогенного эффекта в модельных системах не гарантировало их отсутствия в ткани-мишени организма».

Мутагенность (как правило, слабая) в стандартных тестах была следствием повреждения генома, например, через индукцию активных форм кислорода, прямо стимулирующих деление различных типов клеток, промоции, спонтанной инициации, то есть постоянно возникающих в организме мутаций. Туда же можно отнести ингибирование апоптоза, нарушение межклеточных щелевых контактов, цитотоксичность со стойким митогенным эффектом, повреждение молекул сигнальных путей, образование комплекса канцероген-рецептор и др. Мутации, вызванные химическими канцерогенами в кластерах генов, кодирующих микроРНК, могут оказать большое влияние на все три стадии канцерогенеза — инициацию, промоцию и прогрессию.

В стандартных классификациях и мутагены и канцерогены делят на «прямые» и «непрямые — косвенные», что в какой-то мере условно, поскольку существует этапность станов-

ления мутационного процесса, также как и клеточной малигнизации. Эта классификация основана на активности самого вещества или его метаболитов, но не на конечных генетических повреждениях.

Вопросами контроля за работой соматических клеток занимается новое научное направление — эпигенетика, цель которой заключается в изучении факторов, определяющих активность генов в человеческом геноме, включая изменения в функции генов, которые не основаны на изменениях в последовательности ДНК. Совокупность эпигенетических маркеров представляет собой эпигеном, а эпигенетические преобразования влияют на фенотип, являясь по сути руководителем работы генома [7].

Метилирование ДНК и модификации гистонов, а также избирательный сайленсинг генов малыми РНК как основных эпигенетических эндпойнтов играют очень важную роль в жизни клетки и организма.

Цикл метилирования — общий биохимический путь, который управляет и способствует широкому спектру важнейших функций организма: включение и выключение генов (регуляция активности генов); обезвреживание химических веществ и токсинов, поступающих извне и образующихся внутри организма; синтез нейротрансмиттеров (дофамин, серотонин, адреналин); метаболизм гормонов (эстрогены); созревание иммунных клеток (Т-клетки и НК-клетки); синтез ДНК и РНК; производство энергии (CoQ10, карнитин и АТФ) и ряд других.

Существует весьма объёмная литература, где в качестве причин возникновения практически всех онкологических заболеваний всё большая роль отводится эпигенетической регуляции активности генов, основанной на аномальном метилировании/деметилировании.

Во всех опухолевых клетках существует дисбаланс метилирования — аномальное метилирование/деметилирование. С одной стороны, он заключается в общем гипометилировании генома опухолевой клетки, с другой — в локальном гиперметилировании промоторов ряда генов, вовлечённых в регуляцию клеточного цикла, процессы дифференцировки и апоптоза.

Нестабильность генома, проявляющаяся как на хромосомном уровне, так и на уровне отдельных генов, — наиболее общее фундаментальное свойство опухолевых клеток. Причем, геномная нестабильность

опосредована инактивацией систем репарации ДНК и нарушениями в молекулярном контроле клеточного цикла. Последнее — одна из особенностей, отличающих опухоль от нормальной ткани наряду с другими, определяющими способность к инвазии и метастазированию, стимуляцией (процессов ангиогенеза и т.д.

Активно развиваются диагностические возможности эпигенетики. Появляются новые технологии, способные анализировать эпигенетические изменения (уровень метилирования ДНК, экспрессию микроРНК, посттрансляционные модификации гистонов и др.), такие как иммунопреципитация хроматина (CHIP), проточная цитометрия и лазерное сканирование, это дает основания полагать, что в ближайшее время будут выявлены биомаркеры для изучения мультифакториальных заболеваний, редких (орфанных болезней) и злокачественных новообразований и внедрены в качестве методов лабораторной диагностики [8].

Таким образом, развитие молекулярной генетики, создание методов, позволяющих учитывать различные стороны эпигенетических характеристик, их стандартизация наряду с упрощением и возможностью их использования в рутинной практике, дают надежду на полную и квалифицированную оценку потенциальной генотоксичности и канцерогенности изучаемых факторов и веществ, контактирующих с человеком.

Известно, что эндокринные дизрапторы, среди которых встречаются различные классы химических веществ антропогенного происхождения: пестициды (ДДТ и его метаболиты), полихлорированные бифенилы, бисфенол А, полибромидные дифениловые эфиры, фталаты и другие вещества, могут существенно нарушать течение регуляторных процессов в организме животных и человека [9]. Таким образом, возникают стойкие нарушения не только всего комплекса гомеостатических механизмов регуляции, осуществляемой эндокринной, нервной и иммунной системами, но и систем органов, ответственных за детоксикацию эндокринных дизрапторов и их выведение из организма. Отсюда возникает системные множественные и разнообразные поражения эндокринными дизрапторами жизненно важных процессов, начиная с генома клеток и кончая комплексом гормонально зависимых клеток-мишеней, которые в конечном итоге меняют экспрессию генов.

Возникает вопрос, можно ли эндокринные дизрапторы относить к негенотоксическим агентам, пусть действующим опосредованно? Ответ — скорее всего, нет!

Несколько слов об окислительном стрессе. Интересно, что в числе общих механизмов мутагенеза и канцерогенеза важную роль отводят свободно-радикальным процессам. Существует много исследований, доказывающих, что активные формы кислорода обладают промоторной активностью и стимулируют деление различных типов клеток, что является одной из причин развития рака. Хорошо известно, что окислительный стресс — один из участников в этапе становления мутационных событий. При этом фактор, который индуцирует развитие окислительного стресса, непосредственно не взаимодействует и не нарушает ДНК, хотя в конечном итоге за счет действия активных форм кислорода происходит повреждение молекул ДНК как результат их окисления (образования 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина). Поскольку окислительный стресс играет существенную роль в процессах мутагенеза и канцерогенеза, а психоэмоциональный стресс — модификатор мутагенеза и, по эпидемиологическим данным, предтеча онкозаболеваний [10], то изучение практически общего механизма мутагенеза и онкогенеза весьма перспективное научное направление.

Таким образом, негенотоксические канцерогены способны индуцировать злокачественный рост посредством механизмов, не связанных с прямым повреждением генетических структур в клетке. Однако реализация канцерогенных эффектов, вызываемых такими факторами, определяется разнообразными механизмами генетического контроля.

Вышесказанное еще раз подчеркивает важную роль экспертов, определяющих класс опасности тех или иных химических веществ или факторов, обладающих потенциальной генотоксичностью и канцерогенностью [11–13]. Не следует забывать, что оценка реального риска связана не только со свойствами действующего фактора, но и с самим человеком, с популяционными частотами полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков, репарации ДНК-повреждений и многими другими характеристиками стабильности (нестабильности) генома, отвечающими за поддержание гомеостаза и, соответственно, за индивидуальное и популяционное здоровье.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 3–6, 8, 9 см. в References)

1. Горбунова В.Н., Имянитов Е.Н. *Генетика и канцерогенез. Методическое пособие для студентов медицинских вузов*. Изд. СПбГПМ: 2007; 30.
2. Заридзе Д.Г. *Канцерогенез*. М.: Медицина. 2004; 576.
7. *Эпигенетика*. Под ред. С.М. Закиян, В.В. Власов, Е.В. Деметьева. Новосибирск: Изд-во СО РАН. 2012; 592.
10. Дюжикова Н.А., Даев Е.В. Геном и стресс-реакция у животных и человека. *Экологическая генетика*. 2018; 16(1): 4-26.
11. Илюшина Н.А., Ревазова Ю.А. О роли экспертного сообщества в оценке мутагенности и канцерогенности пестицидов. *Токсикологический вестник*. 2019; (4): 48-53.
12. Турусов В.С., Ракитский В.Н. Классификация пестицидов по степени канцерогенной опасности для человека. *Вопросы онкологии*. 1997; 43 (3): 299-303.
13. Турусов В.С., Белицкий Г.А., Пылев Л.Н., Кобляков В.А. Химический канцерогенез. В кн.: *Заридзе Д.Г., ред. Канцерогенез*. М.: Медицина; 2004: 204-25.

REFERENCES

1. Gorbunova V.N., Imyanitov E.N. *Genetics and carcinogenesis. Methodological manual for students of medical universities [Genetika i kancerogenez. Metodicheskoe posobie dlya studentov medicinskih vuzov]*. Izd. SP6GPM. 2007; 30. (In Russian)
2. Zaridze D.G. *Carcinogenesis [Kancerogenez]*. Moscow: Medicine; 2004, 576. (In Russian)
3. List of classifications. *IARC Monographs on the identifications of Carcinogenic Hazards to Humans*. 2018; 1-123: 4-17.
4. Melnick R.L., Kohn M.C., Portier C.J. Implications for risk assessment of suggested nongenotoxic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.* 2016; 104 (Suppl 1): 123-34.
5. Williams G.M. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. *Toxicology*. 2001; 166: 3-10.
6. Hernández L.G., Steeg H., Luijten M., Benthem J. Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2009; 682(2-3): 94-109.
7. Zakiyan S.M., Vlasov V.V., Dementieva E.V., eds. *Epigenetics [Ehpienetika]*. Novosibirsk: SB RAS. 2012; 592 p. (In Russian)
8. Szekvolgyi L., Imre L., Minh D. X., Hegedus E., Basco Z., Szabo G. Flow cytometric and laser scanning microscopic approaches in epigenetics research. *Methods Mol/Biol*. 2009; 567: 99-111.
9. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J-P., Giudice L., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., Zoeller R.T., Gore A.C. Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*. 2009; 30 (4): 293-342.
10. Dyuzhikova N.A., Daev E.V. Genome and stress response in animals and humans. *Ehkolicheskaya genetika*. 2018; 16 (1): 4-26. (In Russian)
11. Ilyushina N.A., Revazova Y.A. Role of the expert community in the evaluation of the mutagenicity and carcinogenicity of pesticides. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2019; (4): 48-53. (In Russian)
12. Turusov B.C., Rakitsky V.N. Classification of pesticides according to the degree of carcinogenic hazard to humans. *Voprosy onkologii*. 1997; 43(3): 299-303. (In Russian)
13. Turusov B.C., Belitsky G.A., Pylev L.N., Koblyakov V.A. Chemical carcinogenesis. In: *Zaridze D.G., ed. Carcinogenesis [Kancerogenez]*. Moscow: Medicine; 2004: 204-25. (In Russian)

ОБ АВТОРАХ:

Ревазова Юлия Анатольевна (Revazova Yulia Anatolievna), доктор биологических наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник отдела генетической токсикологии ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, г. Мытищи Московской области. E-mail: revazovaia@fferisman.ru

Илюшина Наталия Алексеевна (Ilyushina Nataliya Alekseyevna), доктор биологических наук, заведующая отделом генетической токсикологии ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, г. Мытищи Московской области. E-mail: iliushinana@fferisman.ru

