

ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ РАК ЛЕГКИХ

(ОБЗОР ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

Добровольский А.А.¹, Белашова И.Г.¹, Радванская Е.С.²

¹Институт медицины труда АМН Украины, г. Киев

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В обзоре иностранной литературы, касающейся профессионального рака легких, представлены сведения из истории этой проблемы, данные о полициклических ароматических углеводородах (ПАУ), на примере которых рассматриваются вопросы образования ПАУ на отдельных видах производства, их концентрации в воздухе рабочей зоны, а также эпидемиология, биомаркеры и механизм канцерогенного действия ПАУ.

Ключевые слова: полициклические ароматические углеводороды, рак легких, история, эпидемиология, биомаркеры, механизм действия

Введение

Легкие представляют собой один из главных путей поступления в организм работающих тех вредных веществ, которые загрязняют воздух рабочей зоны. Полициклические ароматические углеводороды относятся к широко распространенным химическим веществам, встречающимся в производственных условиях. В литературе имеются многочисленные исследования, посвященные роли ПАУ в развитии профессионального рака легких. Эти исследования позволяют приблизиться к пониманию некоторых сторон этиологии и возникновения рака легких, а также расширяют возможности разработки специальных средств профилактики рака в профессиональных когортах.

Некоторые сведения из истории профессионального рака легких

В XVII-м столетии среди рабочих Саксонских рудников имела распространение так называемая «Черная болезнь». По мнению ряда авторов, это был тот самый легочный рак, который позднее был описан на примере заболевания, характерного для рабочих на Шнееберговских и Иохимсталльских рудниках [84].

В 20-х годах XX-го столетия были выявлены частые случаи рака легких у работающих с пеком на брикетных фабриках [85]. При этом необходимо отметить, что в XIX-м и начале XX-го столетия регистрация заболеваний злокачественными опухолями в Европе была лучше всего поставлена в Англии.

В Англии важной базой для изучения рака стал учрежденный в 1837 году «Главный отдел регистрации» (General Register Office), который занимался сбором, хранением и анализом документов о регистрации рождаемости, браков и причин смерти при помощи специального регистратора (Registrar General's Statistical Review of England and Wales). Позднее в рамках этого регистра издавалось дополнение по статистике заболеваемости раком (Supplement on Cancer) [82], что дало возможность получить данные о смертности по причине профессионального рака в Англии за период с 1851 по 1971 год [49].

Что касается статистических данных по заболеваемости профессиональным раком в Германии и Франции в выше указанное время, то они были крайне противоречивыми [88]. Вместе с тем в 20-е и 30-е годы издаются серьезные руководства, посвященные профессиональному раку, а также издания Международной Организации труда [32] и Бюро здравоохранения Лиги Наций [29]. В 1935 году появляется большой труд профессора Ф. Кельша [42], а в 1942 году — профессора У. К. Хубера [31]. А с 1934 года профессиональный рак начинает получать широкое освещение и в энциклопедиях [74].

Еще в 1923 году английские ученые установили канцерогенное действие высококипящих фракций каменноугольного дегтя, а также искусственных дегтей, полученных с помощью пиролиза [39]. В 1932 году из онкогенных смол они выделили 1,2,5,6-дибензантрацен [40], а в 1933 году ими был выделен 3-4-бензпирен, теперь известный как бенз (а)пирен.

Образование ПАУ

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) являются органическими соединениями, состоящими из трех и более конденсированных ароматических колец, где определенные атомы углерода являются общими для двух или трех колец. К ПАУ относятся сотни соединений, они привлекают пристальное внимание, поскольку многие из них являются канцерогенными, особенно те, которые содержат 5 или 6 ароматических колец [79].

ПАУ образуются в процессе пиролиза и неполного сжигания органических веществ, содержащих углерод и водород. Причиной многообразия ПАУ является многочисленность различных комбинаций фрагментов молекул и свободных радикалов, взаимодействие которых при высокой температуре и приводит к образованию ПАУ. Конечный состав продуктов синтеза зависит от сжигаемого вещества, температуры сжигания и времени пребывания вещества в зоне высокой температуры. К веществам, из которых при горении образуются ПАУ, относятся метан и прочие углеводороды, а также лигнины, пептиды, липиды и другие соединения. [79]. Синтезируясь в зоне горения, ПАУ находятся в парообразном состоянии и, вследствие низкого давления пара, большей частью конденсируются на частичках сажи или образуют маленькие самостоятельные частички. Кроме того, пары ПАУ при поступлении в атмосферу могут абсорбироваться находящимися там частицами и затем разноситься на большие расстояния.

Источники ПАУ

Наиболее важным источником ПАУ в воздухе производственной среды является каменноугольная смола и ее продукты. Смола образуется путем пиролиза в процессе превращения угля в газ, а на коксовых заводах ПАУ выделяются из горячего дегтя [41]. При электролитическом получении алюминия, когда температура достигает 970 °C, источником выделения ПАУ являются аноды Содерберга, состоящие из смеси кокса и каменноугольной смолы [4]. В чугуно- и сталелитейном производстве ПАУ образуются при контакте каменноугольной смолы с расплавленным металлом в печах, шлакоуловителях и изложницах [47а, 52а].

Асфальт, используемый для покрытия дорог, получается из остатков переработки нефти, которые смешиваются с каменноугольной смолой с высоким содержанием ПАУ. В результате этого ПАУ выделяются при плавлении асфальта и заливки

больших площадей — в частности, крыш зданий, трубопроводов и т. д. [7, 46].

Среди других источников ПАУ на производстве — промышленная сажа, креозот, минеральные масла, дым и сажа при различных видах горения, а также выхлопные газы транспортных средств [54]. Содержание ПАУ в минеральных маслах (например, в моторных маслах, охлаждающих маслах, маслах, используемых в электротехнической промышленности) — довольно низкое, но часто в процессе использования таких масел концентрация ПАУ в них существенно возрастает. Вместе с тем, в таких случаях опасность воздействия ограничивается контактом с кожей, поскольку ПАУ в большинстве своем не выделяются в воздух, а остаются растворенными в маслах [67].

Концентрация бенз (а)пирена в воздухе рабочей зоны

Показателем загрязнения воздуха ПАУ является присутствие бенз (а)пирена. Существует список рабочих мест, ранжированных в соответствии со степенью экспозиции бенз (а)пирену [84]. Очень высокие концентрации бенз (а)пирена (более 10 мкг/м³) зарегистрированы на газовых [44], коксовых [2, 41], алюминиевых [4] заводах, на заводах по производству графитовых электродов [6, 58, 81], при работах с каменноугольной смолой и дегтем [19]. Умеренные концентрации бенз (а)пирена в воздухе (0,1–10 мкг/м³) характерны для чугуно- и сталелитейного производства [52а, 68, 25]. Низкие уровни экспозиции (менее 0,1 мкг/м³) выявлены при производстве асфальта [18], в автомобильных ремонтных мастерских и гаражах [20, 34]. Другие авторы приводят следующие показатели концентрации бенз (а)пирена в воздухе рабочей зоны: 7–18 мкг/м³ (на коксовых заводах), до 78 мкг/м³ (при покрытии асфальтом дорог) и 14 мкг/м³ (при использовании битума для герметизации крыш зданий) [46].

Эпидемиология профессионального рака легких при воздействии ПАУ

Эпидемиологическое исследование когорты рабочих алюминиевого завода в Канаде (4 213 человек со стажем не менее 5 лет в период с 1954 по 1985 год) позволило установить некоторое возрастание стандартного коэффициента заболеваемости раком легких по мере кумулятивной экспозиции ПАУ. Всего было зарегистрировано 37 случаев рака легких. Показателем кумулятивной

бенз (а)пиреновой экспозиции служил показатель годового поступления вещества, растворимого в бензоле, умноженный на количество лет рабочего стажа. Необходимо, однако, отметить, что увеличение числа случаев рака легких было статистически недостоверным, несмотря на тенденцию к увеличению показателя риска. Так, при кумулятивной экспозиции менее 1,0 показатель риска составлял 0,7, а при увеличении экспозиции показатели риска рака легких постепенно росли и при показателе кумулятивной экспозиции 20, показатель риска рака легких достигал 1,4. При этом максимальная кумулятивная экспозиция в одной из групп рабочих составляла $251,1 \text{ (мкг/м}^3 \times \text{количество лет)}$ [80a].

На норвежском алюминиевом заводе вычислялась кумулятивная экспозиция бенз (а)пирена. В когорте обследуемых было зарегистрировано 189 случаев рака легких. Максимальная кумулятивная экспозиция составила $220,4 \text{ (мкг/м}^3 \times \text{количество лет)}$. При такой экспозиции относительный риск составил всего 0,97, а средний показатель кумулятивного риска (URR) был равен 0,99 при 95 %-ном доверительном интервале (0,79–1,22) [72].

В другом Канадском исследовании на когорте 16 000 рабочих алюминиевых заводов были зарегистрированы 38 случаев рака легких, и была выделена контрольная группа из 1 138 рабочих. Экспозиция к бенз (а)пирену (БП) или веществу, растворимому в бензоле (ВРБ), определялась путем интеграции работ с пятилетними сроками средних уровней ПАВ, а кумулятивная экспозиция представляла собой произведение уровня ПАВ на продолжительность воздействия (в годах). Рабочие контрольной группы подвергались воздействию концентрации ВРБ менее 1 мкг/м^3 , умноженной на количество лет работы. Была установлена достоверная корреляция между концентрацией БП и ВРБ, сроком работы и количеством случаев рака легких. Риск у рабочих, экспонируемых на протяжении 40 лет к ВРБ, составил 1,25 при линейной математической модели или 1,42 при нелинейной модели. Относительный риск при максимальной кумулятивной экспозиции был 2,30 [8].

При исследовании когорты из 3 425 работающих в чугунолитейном производстве со стажем не менее одного года в период с 1918 по 1972 год был обнаружен 51 случай рака легких, однако, ввиду того, что 15 случаев были исключены из массива данных (ввиду наличия смешанного воздействия), коэффи-

циент преобладания (OR) рака легких не был достоверным [85a].

Одним из наиболее вредных веществ, содержащихся в воздухе некоторых канцерогенноопасных производств, является сажа. Еще в 1936–1937 гг. ряд авторов указывали на возможность заболевания раком легких у рабочих производства сажи из газа [43]. Исследования, проведенные в США на предприятиях по производству промышленной сажи, обнаружили незначительное увеличение случаев рака легких у рабочих [33]. Канадские авторы изучали потенциальные уровни профессиональной экспозиции на многих видах производства, в том числе и при изготовлении сажи. При этом они обнаружили, что воздействие сажи наблюдается не только при ее производстве, но и при использовании ее малярами, а также в печатной и резиновой индустрии. Среди рабочих вышеуказанных видов производства наблюдалось превышение числа случаев рака легких [35].

Датские авторы указывали на незначительное, но статистически достоверное увеличение риска заболевания раком легких у рабочих печатного производства [52]. Статистически достоверный риск рака легких был обнаружен у рабочих, печатающих газеты в Англии [45]. Исследование на когорте среди членов профсоюза печатников в другом английском городе показало повышенный риск рака легких главным образом среди неквалифицированных рабочих [57].

В США исследование на когорте в сфере работ, связанных с использованием битума для герметизации крыш зданий, показало повышенный риск заболеваемости раком легких [15, 53]. Аналогичные данные были получены немецкими исследователями [19]. В некоторых работах анализировалась смертность от рака легких у рабочих, экспонированных к ПАУ на производстве. Исследование на когорте, проведенное на коксовом заводе в Англии, где максимальная кумулятивная экспозиция достигала $252,9 \text{ мкг/м}^3$, а средняя концентрация бенз (а)пирена в воздухе рабочей зоны составляла около 10 мкг/м^3 , позволило выявить 182 случая смерти от рака легких. Величина относительного риска в группе с максимальной экспозицией составила 2,19 [43].

В другом исследовании сравнивалась смертность от рака легких у 5 321 рабочих коксового завода со смертностью контингента из 10 490 рабочих того же металлургического комбината, но не занятых в коксовом производстве. При этом изме-

рялась кумулятивная экспозиция к ВРБ. Относительный риск смертности от рака легких составлял 1,95 при 95 %-ном доверительном интервале (1,6–2,3). Наблюдалась тесная корреляция между увеличением показателя кумулятивной экспозиции и числом умерших от рака легких [10].

12-летнее изучение смертности 5 939 членов профсоюза кровельщиков, работающих с каменно-угольной смолой и битумом, показало, что стандартный коэффициент смертности (СКС) от рака легких возрастал с увеличением стажа работы. При стаже 9–19 лет было зарегистрировано 22 случая при СКС 92; при стаже 20–29 лет – 66 случаев при СКС 159; при стаже 30–39 лет – 21 случай при СКС 150; при стаже более 40 лет – 12 случаев рака легких при СКС 247 [22].

Описаны 53 случая смерти от рака легких в штате Вашингтон на протяжении 1950–1979 гг. у кровельщиков, работающих с битумом. При этом стандартный коэффициент смертности был равен 161 [55].

Исследование на когорте из 5 939 человек, на протяжении 12 лет занятых в работах, связанных с покрытием крыш зданий горячим битумом и асфальтом, позволило обнаружить 123 случая смерти от рака легких. Максимальная кумулятивная экспозиция составляла $66,8 \text{ мкг/м}^3 \times \text{количество лет}$, а относительный риск – 3,17 [22]. О повышенном риске заболевания раком легких на аналогичных работах сообщалось и другими авторами [15, 53].

К механизму канцерогенеза при воздействии ПАУ

Механизм канцерогенеза лучше всего изучен для бенз (а)пирена (БП). Он обусловлен образованием бенз (а)пирен диол-эпоксидов (БПДЭ) [78]. В качестве предшественников этих соединений выступает 7,8-дигидродиол бенз (а)пирен (7,8-ОН-БП). БПДЭ образуется при включении атома кислорода в соседнее положение области «залива» ПАУ [9]. Все ПАУ, имеющие область «залива» и состоящие из пяти и более конденсированных колец, оказывают канцерогенное действие. БПДЭ взаимодействует преимущественно с N-2-атомом гуанина, но может образовывать аддукты с различными основаниями ДНК и с разными атомами в одних и тех же основаниях [27]. Тесная связь метаболитов ПАУ с ДНК ядерной матрицы участков хроматина, особенно в делящихся клетках ДНК, играет большую роль в канцерогенном действии ПАУ [38]. Исследование аддуктов ПАУ с различными

основаниями ДНК является перспективным в смысле определения канцерогенной опасности ПАУ для человека [73]. Содержание аддуктов определяется с помощью иммунологических методов. Так, количественное определение аддуктов БПДЭ-ДНК в лимфоцитах периферической крови с использованием методики USERIA проводилось у контактирующих с БП рабочих коксового производства. При этом, несмотря на одинаковый уровень экспозиции к ПАУ, содержание аддуктов у отдельных индивидуумов не было одинаковым [36]. Некоторые авторы считают, что связывание ДНК с ПАУ происходит при посредничестве цитохрома Р450. При этом основным путем активизации является образование радикальных катионов в результате переноса одного электрона при окислении [6а]. Установлено, что ПАУ угнетают синтез ДНК [1], которая является потенциальным акцептором для этих канцерогенов. ПАУ обладают свойствами акцептора электронов, а основы нуклеиновых кислот являются как потенциальными донорами, так и потенциальными акцепторами [65]. Такие потенциальные канцерогены как бенз (а)пирен и соединения антраценов демонстрируют высокое сродство к некоторым аденозидам (аденозину, кофеину, рибофлавиону). Взаимодействие с ДНК и РНК может лимитировать пространственный фактор ПАУ [24]. Ряд особенностей механизма связывания ДНК с бенз (а)пиреном представлены в монографии Торникста [86].

Биомаркеры канцерогенеза

В последние годы большое внимание уделяется биомаркерам канцерогенеза. Установлено, что генетическую предрасположенность к заболеванию раком можно устанавливать и путем количественного определения аддуктов ДНК, соединенных с полициклическими ароматическими углеводородами в легких человека, методом иммуно-аффинной хроматографии с использованием радиоактивной метки ^{32}P . Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволила установить положительную корреляцию между показателем уровня аддуктов и отсутствием генотипа глутатион-S-трансферазы ($P = 0,038$). Авторы сделали вывод, что отсутствие функционального гена глутатион-S-трансферазы, вероятно, является генетическим фактором риска заболевания раком [77].

Некоторые исследователи считают, что маркерами рака легких при воздействии ПАУ могут быть белки p21 и p53 [50].

При сравнительной индукции генов CYP 1A1 и 1A2 на культуре легочных эксплантатов человека методом ПЦР под действием диоксина, бенз (а)пирена, пиридина, 2-гидроксипирена и никотина было показано, что ПАУ являются наиболее эффективным индуктором [37].

В качестве биомаркеров канцерогенеза могут использоваться некоторые ПАУ, выявляемые в моче человека: трансмуконовая и S-фенилмерканту-

ровая кислоты, 1- и 2-нафтолы, производные фенантрена, а также ароматические амины [26].

На важную роль фенантрена в моче при проведении биомониторинга ПАУ у человека указывают финские авторы [14]. Исследования, проведенные в Швеции, свидетельствуют о том, что обнаружение в воздухе такого ПАУ как фенантрен служит показателем риска возникновения опухолей [5].

Литература

1. Alfred L.J. Differential inhibition of DNA and RNA synthesis induced in cultured mammalian cells by 12-dimethylbenz (o)anthracene // *Nature*.– 1965.– V. 208.– P. 1939–1941.
2. Ates I. Determination of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in some work groups in Turkey by measurement of 1-hydroxypyrene levels in urine // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*– 2004.– V. 73, № 2.– P. 242–248.
3. Berger J., Manz A. Cancer of the stomach and the colon-rectum among workers in a coke gas plant // *Am. J. Ind. Med.*– 1992.– V. 22.– P. 825–834.
4. Bosetti C., Boffetta P., La Vecchia C. Occupational exposures to PAH and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005 // *Ann. Oncol.*– 2006.– № 8.– P. 25.
5. Bostrom C.E., Gerde P., Hanberg A. Cancer risk assessment, indicators and guidelines for PAH in the ambient air // *Environ. Health Perspect.*– 2002.– V. 110.– P. 53–60.
6. Bridbord K., Finklea J.F., Wagner J.K. Human exposure to polynuclear aromatic hydrocarbons. In: Freudental R.I., Jones P. W., eds. *Carcinogenesis – A comprehensive survey*. Vol. 1. Polynuclear aromatic hydrocarbons, chemistry, metabolism and carcinogenesis, New Yourk, Ravel Press, 1976.– P. 319–324.
- 6a. Cavalieri E.L., Rogan E.G. The approach to understanding aromatic hydrocarbon carcinogenesis. The central role of radical cations in metabolic activation // *Pharmacol. Ther.*– 1992.– V.55, № 2.– P. 183–199.
7. Cavallo D. Assessment of exposure to PAH during road paving // *G. Ital. Med. Lav. Ergon.*– 2003.– V.25, Suppl.3.– P. 98–99.
8. Christian H.H. Cancer of the lung in employees of a public utility. A fifteen-year study (1946–1962) // *J. OccuP. Med.*– 1962.– V.4, № 3.– P. 133–139.
9. Conney A. Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons // *Cancer Res.*– 1982.– V. 42.– P. 4875–4917.
10. Constantino J.P., Redmont C.K., Bearden A. Occupationally related cancer risk among coke oven workers // *J. OccuP. Environ. Med.*– 1995.– V.37.– P. 597–604.
11. Dinman B.D. Aluminium, alloys and compounds // *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*. Vol. 1, Geneva. ILO, 1983.– P. 131–135.
12. Doll R. Br. *J. Industr. Med.* 1952.– V. 9.– P. 180.
13. Doll R., Fisher R.E.W., Gammon E.J. Mortality of gas workers with special reference to cancers of the lung and bladder, chronic bronchitis and pneumoconiosis // *Brit. J. Industr. Med.*– 1965.– V 22, № 1.– P. 1–12.
14. Elovaara E., Vaananen V., Mikkola J. Naphtols, phanthrols, and 1-hydroxyperene as urinary biomarkers of PAH exposure // *Drag. Metal Rev.*– 2002.– V. 35, suppl.1.– P. 29–31.
15. Emmet E.A., Bingman E.M., Barkley W. A carcinogenic bioassay of certain roofing materials // *Am. J. Ind. Med.*– 1981.– V. 2.– P. 59–64.
16. Forastier F., Pupp N., Magliola E. Respiratory cancer mortality among workers employed in thermoelectric power plants // *Scand. J. Work. Environ. Health.*– 1989.– V.15.– P. 383–386.
17. Gajdosova D., Gaidos O., Justova Z. Chromosomal aberrations associated with exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among coke production employees // *Toxicol. Lett.*– 2001.– V. 123, suppl.1.– P. 30.
18. Gerarde H.W. Asphalt // *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*. Vol. 1. Geneva, ILO. 1989.– P. 198–200.
19. Gross D., Konetzke G.W., Schmidt E. On the industrial hygienic situation of mastic asphalt finishers with special reference to the carcinogenic action of tar, asphalt and bitumen // *Z. ges. Hyg.*– 1979.– V. 25.– P. 655–659.
20. Guillemin M.P., Herrera H., Huynh C.K. Occupational exposure of truck drivers to dust and polynuclear aromatic hydrocarbons: a pilot study in Geneva, Switzerland // *Int. Arch. OccuP. Environ. Health.*– 1992.– V. 63, № 7.– P. 439–447.
21. Gustavsson P., Reuterwall C. Mortality and incidence of cancer among Swedish gas workers // *Brit. J. Ind. Med.*– 1990.– V. 47.– P. 169–174.
22. Hammond E.C., Selikoff I.J., Lawther P. L. Inhalation of benzpyrene and cancer in man // *Ann. NY Acad. Sci.*– 1976.– V. 271.– P. 116–124.

23. Hansen E.S. Mortality from cancer and ischemic heart disease in Danish chimney sweeps: a five-year follow-up // *Am. J. Epidemiol.*– 1983.– V. 11.– P. 356–361.
24. Harvey R.G., Halonen M. Interaction between carcinogenic hydrocarbons and nucleosides // *Cancer Res.*– 1968.– V. 28, № 1.– P. 2183–2186.
25. Health survey of former workers in a Norwegian coke plant // *OccuP. Environ. Med.*– 1989.– V. 52.– P. 622–626.
26. Hecht S.S. Human urinary carcinogen metabolites – biomarkers for investigating tobacco and cancer // *Carcinogenesis.*– 2002.– V.23, № 6.– P. 907–922.
27. Hemminki K. Nucleic acid adducts of chemical carcinogens and mutagens // *Arch. Toxicol.*– 1983.– V.52.– P. 249–285.
28. Hesse O. Berufliche langenkrebs // *Arch. für Heilkunde.*– 1878.– 13.5, H1.– P. 50–56.
29. Hoffman F.I. The occupational incidence of cancer.– Geneva, 1931.– 23 p.
30. Hooiveld M. Lung cancer mortality in a Dutch cohort of asphalt workers: evaluation of possible confounding by smoking // *Am. J. Ind. Med.*– 2003.– V.43, № 1.– P. 79–87.
31. Hueper W.C. Occupational tumors and allied diseases. Springfield. Ill. Ch.C. Thomas Publishing House, 1942.– 896 p.
32. Hygiene du Travail. Tumeurs professionnelles. Bureau Intern. du Travail. Series № 130.– Geneve, 1927.– P. 1–21.
33. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals in humans.– Lyon.– 1984.– V. 34.– P. 37–64.
34. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans.– Lyon.– 1982.– V.1–29. suppl. 4.– P. 14–15.
35. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemicals to humans. Vol. 65. Printing processes and printing inks, carbon black and some nitro compounds. Lyon.– 1996.– P. 127–128, 245–246.
36. IARC Sci. Publ. № 83. Long-term and short-term assays for carcinogenesis // Eds.: R. Montesano et al.– Lyon, 1986.– P. 129–138.
37. Iba M.M., Wei C., Weyand E.H. Inducibility of CYP 1A expression in cultured human lung explants // *Drug. Metal Rev.*– 2001.– V. 33. suppl.1.– P. 143–144.
38. Kaufman W.K., Rahija R.J., MacKenzie S.A., Kaufman D.G. Cell cycle-dependent initiation of hepatocarcinogenesis in rats by 7r,8t-dihydroxy-9t,10t-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo (a)pyrene // *Cancer Res.*– 1987.– V. 47.– P. 3771–3775.
39. Kennaway E.L. On cancer-producing tars and tar-fractions // *J. Industr. Hyg.*– 1923–1924.– V. 5.– P. 462–465.
40. Kennaway E.L., Hieger I., Cook J.W. The production of cancer by pure hydrocarbons // *Proc. Roy Soc. B.*– 1932.– V. 111.– P. 455–460.
41. Khesina A.Ya., Tolcheev Y.D., Chykovani G.P. The content of polycyclic aromatic hydrocarbons in coke process effluents and mutagenic effect of extracts from soot // *Exp. Oncol.*– 1985.– V. 7, № 2.– P. 26–28.
42. Koelsch F. Neubildungen und Beruf // *Handbuch der Berufs Kraukheiten Bd. I.*, Jena, 1935.– P. 1–621.
43. Kuroda S. Industr. Med. Surg.– 1937.– V.6.– P. 304.
44. Lawther P. J., Commins B.T., Waller R.E. A study of the concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons in gas works retort houses // *Brit. J. Industr. Med.*– 1965.– V.22, № 1.– P. 13–20.
45. Leon D.A., Thomas P., Hutchings S. Lung cancer among newspaper printers exposed to ink mist: a study of trade union members in Manchester, England // *OccuP. Environ. Med.*– 1994.– V.51.– P. 87–94.
46. L'Epee P., Lazarini H.J., Doignon J. Tar and pitch // *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety.* Vol. 2. Geneva, ILO, 1983.– P. 2147–2149.
47. Lesage J. Evaluation of worker exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons // *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*– 1987.– V. 48, № 9.– P. 753–759.
- 47a. Knecht U. Gaseous and adsorbed PAH in an iron foundry // *Br. J. Ind. Med.*– 1986.– V. 43, № 12.– P. 834–838.
48. Liu N., Wang Z., Dong D. Cancer mortality among carbon workers in China: retrospective cohort study // *J. OccuP. Health.*– 1997.– V.39.– P. 325–330.
49. Logan W.P. D. Cancer mortality by occupation and social class, 1851–1971. IARC Sci. Publ. № 36 – London – Lyon. IARC, 1982.– 253 p.
50. Lu Q.F. Co-detection of P21, P53 and HSP70 and their possible role in diagnosis of PAHs-related lung cancer // *Zhonghua Lao Dong Wei.*– 2003.– V.21, № 5.– P. 359–361.
51. Lundgren K. Cytogenetic and chemical detection of human exposure to polyhalogenated aromatic hydrocarbons // *Environ. Mol. Mutagen.*– 1988.– V. 11, № 1.– P. 1–11.
52. Lynge E., Andreassen R.B., Villadsen E. Cancer in printing workers in Denmark // *OccuP. Environ. Health.*– 1995.– V. 52.– P. 738–744.
- 52a. Makhniashvili I., Szewczynska M., Ekiert E. Occupational exposure to carcinogenic substances during iron foundring processes // *Med. Pr.*– 2006.– V.57, № 2.– P. 133–138.
53. Malaiyandi M., Benedek A., Holko A.P., Bancsi J.J. Measurement of potentially hazardous polynuclear aromatic hydrocarbons from occupational exposure during roofing and paving operations. In: Cooke M.A.O., eds. Polynuclear aromatic hydrocarbons: physical and

biological chemistry, 6th International symposium, Columbus.- 1982.- P. 471-489.

54. McDonald J.D. Generation and characterization of four dilutions of diesel engine exhaust for subchronic inhalation study // *Environ. Sci. Toxicol.*- 2004.- V.38, № 9.- P. 2513-2522.

55. Milham S. Occupational mortality in Washington state 1950-1979 (Contract № 210-80-0088). NIOSH.- 1982.- P. 1257.

56. Monarca S. Application of the Salmonella mutagenicity assay to PAH in workplaces exposed to petroleum pitch and petroleum coke // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*- 1982.- V. 49, № 3-4.- P. 223-239.

57. Moss E., Scott T.S., Atherley G.R.C. Mortality of newspaper workers from lung cancer and bronchitis. 1952-1968 // *Br. J. Ind. Med.*- 1972.- V.29.- P. 1-14.

58. Moulin J.J., Wild P., Mur J.M. Risk of lung, larynx, pharynx, and buccal cavity cancer among carbon electrode manufacturing workers // *Scand. J. Work. Environ. Health.*- 1989.- V.15.- P. 30-37.

59. Mukherjee S. Smoking status and occupational exposure affects oxidative DNA injury in boiler-makers exposed to metal fume and residual oil fly ash // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*- 2004.- V. 13, № 13.- P. 454-460.

60. Nilsson R. Increased urinary excretion of 8-hydroxydeoxyguanosine in engine room personnel exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons // *Occup. Environ. Health.*- 2004.- V. 61, № 8.- P. 692-694.

61. Perera F. Biomarkers and molecular epidemiology of occupationally related cancer // *J. Toxicol. Environ. Health.*- 1993.- V. 40, № 2-3.- P. 203-215.

62. Phillip D.H. Monitoring occupational exposure to carcinogen detection by 32P-postlabeling of aromatic DNA adducts in white blood cells from iron foundry workers // *Mutat. Res.*- 1988.- V.204, № 3.- P. 531-541.

63. Poirier M.C. Chemical induced DNA damage and human cancer risk // *Nat. Rev. Cancer.*- 2004.- V. 4, № 8.- P. 630-637.

64. Pott F., Heinrich U. Neue Erkenntnisse über die krebserzeugende Wirkung von Dieselmotorabgas // *gesamte Hyg.*- 1988.- 13.34, № 12.- P. 686-689.

65. Pullman B., Pullman A. Quantum biochemistry. / New York, Interscience, 1963.- 215 p.

66. Purdham J.T., Bozek P. R., Sass-Kortsak A. The evaluation of exposure of printing trade employees to polycyclic aromatic hydrocarbons // *Ann. Occup. Hyg.*- 1993.- V. 37.- P. 35-44.

67. Re M. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in industrial use of mineral oils: a method of risk evaluation // *Med. Lav.*- 1982.- V. 73, № 2.- P. 140-146.

68. Verma D.K. Polycyclic aromatic hydrocarbons in Ontario foundry environments // *Ann. Occup. Hyg.*- 1982.- V.25, № 1.- P. 17-25.

69. Robertson J. A mortality study of carbon black workers in the United States from 1935 to 1974 // *Arch. Environ. Health.*- 1980.- V. 35.- P. 183-186.

70. Robertson J. Epidemiological studies in North American carbon black workers // *Inhal. Toxicol.*- 1996.- V. 8 (suppl).- P. 41-50.

71. Robertson J., Ingalls T.H. A case-control study of circulatory, malignant respiratory morbidity in carbon black workers in the United States // *Arch. Environ. Health.*- 1978.- V. 33.- P. 241-246.

72. Romundstad P. R., Anderson A., Haldorsen T. Cancer incidence among workers in six Norwegian aluminium plants // *Occup. Environ. Med.*- 2000.- V. 26.- P. 461-469.

73. Savochkina I.V., Likhachev A.Ya. Fundamentals and approaches to predicting individual sensitivity to carcinogenic action of polycyclic aromatic hydrocarbons // *Vopr. Onkol.*- 1989.- V. 35, № 4.- P. 407-415.

74. Schamberg J. Tumors of occupational origin and occupational cancer // *Encyclopaedia. Hygiene, Pathology and Social Welfare. Vol. II (i-z).* London, 1934.- P. 1139.

75. Schimberg R.W., Pfaffi P., Tossavainen A. Polycyclic aromatic hydrocarbons in foundries // *J. Toxicol. Environ. Health.*- 1994.- V.6.- P. 1187-1194.

75a. Schwerin J. Blastengeschwulste bei Arbeitern in chemischen Betrieben // *Zbl. Gewerbehyg. u. Unfall.* 1920, Januar.- P. 64.

76. Schoket B. Covalent binding of components of coal-tar, creosote and bitumen to DNA of the skin and lungs of mice following topical application // *Carcinogenesis.*- 1988.- V. 9, № 7.- P. 1253-1258.

77. Shields P. G., Bowman E.D., Harrington A.M. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in human lung and cancer susceptibility genes // *Cancer Res.*- 1993.- V. 53, № 15.- P. 3486-3492.

78. Singer B., Grunberger D. Molecular biology of mutagens and carcinogens. Plenum Press. New York. London. 1983.- 347 p.

79. Sollenberg J. Polycyclic aromatic hydrocarbons // *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. Vol. 2.* Geneva, ILO, 1983.- P. 1755-1759.

80. Sorahan T., Hamilton L., Van Tonheren M. A cohort mortality study of U.K. carbon black workers 1951-1996 // *Am. J. Ind. Med.*- 2001.- V. 39.- P. 158-170.

80a. Spinelli J.J., Band P. R., Svirchev L.M. Mortality and cancer incidence in aluminum reduction plant workers // *J. Occup. Med.*- 1991.- V. 33.- P. 1150-1155.

81. Steinegger A.F. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in an anode plant and potrooms // *Med. Lav.*- 1981.- V. 72, № 4.- P. 259-265.

82. Stukonis M.K. Modern statistical methods of study of malignant tumors epidemiology in England // *Epidemiology of Malignant Tumors. Alma-Ata, «Nauka», 1970.- P. 21-27.*

82a. Sutherland R. ... cited by R. Doll // Brit. J. Ind. Med. V.16.– 181 p.

83. Swaen G.M., Slangen J. Mortality in a group of tar distillery workers and roofers // Int. Arch. Occup. Environ. Health.– 1997.– V. 70.– P. 133–137.

84. Teutschlaender J. Die Berufskrebse // Zeitschrift fur Krebs.– 1930.– Bd.32, H.№ 6.– P. 106–112.

85. Teutschlaender J. Ueber den Pechkrebs der brikketarbeiter // Zeitschrift fur Krebs.– 1929.– Bd.30, H. 58.– P. 905–910.

85a. Tola S., Koskela R.S., Hernberg S. Lung cancer mortality among iron foundry workers // J. Occup. Med.– 1979.– V. 21.– P. 753–759.

86. Tornquist S. Up-take, metabolism and DNA-binding of the chemical carcinogens benzo (A)-pyrene and 2-nitrofluorene in the rat lung. Stockholm. 1989.

87. Vyskocil A. Risk assessment of lung cancer to environmental PAH pollution sources // Hum. Exp. Toxicol.– 2004.– V. 23, № 3.– P. 115–127.

88. Wolff J. Die Lehre v.d. Krebskrankheit. III Teil. I Abteil. Jena, Fisher. 1913.– P. 56–57.

89. Xu Z., Brown L.M., Pan G.W. Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China. Part 2: Case-control studies of lung and stomach cancer // Am. J. Ind. Med.– 1996.– V. 30.– P. 7–15.

Добровольський Л.А.¹, Белашова І.Г.¹, Радванська О.С.²

ПОЛІЦИКЛІЧНІ АРОМАТИЧНІ ВУГЛЕВОДНІ І ПРОФЕСІЙНИЙ РАК ЛЕГЕНІВ (ОГЛЯД ІНОЗЕМНОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

¹Інститут медицини праці АМН України, м. Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

В огляді іноземної літератури відносно професійного раку легенів наведено відомості з історії цього питання, дані щодо поліциклічних ароматичних вуглеводнів (ПРАВ), на прикладі яких розглянуто питання утворення ПРАВ на окремих різновидах виробництва, їхньої концентрації у повітрі робочої зони, а також епідеміології, біомаркерів та механізмів канцерогенної дії.

Ключові слова: поліциклічні ароматичні вуглеводні, рак легенів, історія, епідеміологія, біомаркери, механізм дії

Dobrovolsky L.A.¹, Belashova I.G.¹, Radvanska E.S.²

POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS AND OCCUPATIONAL LUNG CANCER (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

¹Institute for Occupational Health of AMS of Ukraine, Kyiv

²A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv

The review of foreign literature is devoted to occupational cancer issues. The authors take a retrospective look at these issues, and discuss information about polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) including PAH generation at various production processes, PAH working place concentrations as well as epidemiologic data, biomarkers and carcinogenic mechanisms.

Key words: polycyclic aromatic hydrocarbons; occupational lung cancer; history; epidemiology; biomarkers; mechanisms of action

Поступила: 21.11.2007

Контактное лицо: Добровольский Леонард Александрович, вед.н.с., рук. группы научно-медицинской информации, Институт медицины труда АМН Украины, ул.Саксаганского, 75, г. Киев, 01033, тел.: (044) 289-61-06.