

# ASBESTOS AND FIBER CARCINOGENESIS

Piatnitsa-Horpyuchenko N.K.

## АСБЕСТ И ВОЛОКНИСТЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ



**ПЯТНИЦА-ГОРПИНЧЕНКО Н.К.**  
ДУ "Институт медицины труда  
НАМН Украины",  
г. Киев

УДК: 616-006-057:616-003.6

**Ключевые слова:** асбест,  
канцерогенез,  
биологическая активность.

Асбест объединяет группу природных минералов, отличающихся по своему физико-химическому составу, который во многом определяет их биологическую активность. В зависимости от минералогического состава асбесты делят на две большие группы: серпентины  $[(R_3)Si_2O_5(OH)_4]$ , где R-Mg, Fe] — хризотил, антигорит, лизадтит; амфиболы  $[R_7(Si_4O_{11})(OH)_2]$ , где R-Ca, Mg, Fe] — антофиллит, тремолит, крокидолит, амозит и др. Основными составляющими хризотилового асбеста являются диоксид магния и оксид кремния. Амфиболы, в отличие от хризотилового асбеста, могут содержать большое количество железа — до 44%  $FeO/Fe_2O_3$ . Несмотря на различный микроминералогический состав объединяющим свойством для всех асбестов является их волокнистое строение [1-4].

Эксперты Международного агентства по изучению рака (МАИР) отнесли все виды асбеста к I группе веществ с доказанной канцерогенностью для человека. Благодаря хорошим эксплуатационным характеристикам хризотиловый асбест в течение более чем полувека широко применяется в различных областях промышленности. За этот период времени проведено большое количество науч-

ных исследований, включая различные аспекты безопасности этого минерала, соответствующих строгим канонам доказательной медицины, что дает основание считать хризотиловый асбест наиболее изученным волокнистым минералом. В связи с тем, что амфиболовые асбесты отличаются высокой биологической агрессивностью, их использование в гражданском строительстве и промышленности запрещено. Для массового внедрения в производство искусственных минеральных волокон, предлагаемых в качестве альтернативы хризотилового асбеста, пока нет достаточных научных аргументов. Это связано с большим разнообразием этих материалов и недостаточным количеством научных исследований, особенно эпидемиологии профессионального рака, подтверждающих их меньшую безопасность в сравнении с хризотил-вым асбестом [1-10].

Следует отметить, что в Украине 10% работающих подвергаются влиянию аэрозолей фиброгенного действия, включая асбестосодержащие пыли, которые являются источником канцерогенной опасности на различных видах производства. Среди онкологических заболеваний, обусловленных профессиональной ингаляционной экспозицией асбе-

**АЗБЕСТ І ВОЛОКНИСТИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ**  
**П'ятниця-Горпинченко Н.К.**  
*ДУ "Інститут медицини праці НАМН України",  
м. Київ*

**Мета дослідження** — узагальнення результатів наукових досліджень щодо закономірностей азбестового (волокнистого) канцерогенезу, визначення пріоритетних питань, що вимагають подальшого вивчення.

**Матеріали і методи дослідження.**

Проведено аналітичний огляд опублікованих наукових робіт, включаючи реферативні бази даних "PubMed"

[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що

канцерогенний потенціал азбесту асоціюється з генеруванням вільних кисневих та NO-радикалів активними формами заліза.

**Висновки.** Подальше вивчення закономірностей бластомогенного впливу азбесту з використанням експериментальних моделей синтетичного азбесту, включаючи дослідження біологічних властивостей волокон зі зміненою структурою, уточнення вкладу інших виробничих і невиробничих факторів у формування азбестозумовленого раку — один з пріоритетних напрямків зниження канцерогенної небезпеки цього мінералу.

**Ключові слова:** азбест, канцерогенез, біологічна активність.

© Пятница-Горпинченко Н.К. СТАТТЯ, 2014.

№1 2014 ENVIRONMENT & HEALTH 4

стом, наибольшее медико-социальное значение имеет мезотелиома плевры — одна из наиболее агрессивных злокачественных опухолей человека и рак легкого [1, 11-13]. Мезотелиома плевры считается "сигнальной" патологией при воздействии асбеста. Это преимущественно относится к странам с высоким уровнем развития промышленности, где в прошлом веке широко использовался амфиболовый асбест, что и привело к высоким уровням заболеваемости злокачественной мезотелиомой. В свою очередь, повышение заболеваемости злокачественной мезотелиомой плевры является одним из важных индикаторов эффективности проводимых превентивных мероприятий. В Украине заболеваемость мезотелиомой плевры, включая профессиональную, характеризуется низким уровнем и носит спорадический характер. Так, за период с 1992 по 2011 год зафиксировано всего 3 случая мезотелиомы плевры, из которых 2 связаны с профессиональным воздействием асбеста [11-14].

Согласно современным представлениям химический канцерогенез — сложный многостадийный процесс взаимодействия организма с внешней средой, механизмы которого отличаются значительной вариативностью. Модуляция опухолевого процесса определяется генотоксичностью патогенных факторов, их способностью образовывать ковалентные связи с ДНК клеток-мишеней, возможностью опосредованного патогенетического воздействия на клетку (эпигенетические канцерогены), наличием ко-канцерогенных факторов, промоторов, особенностями метаболизма ксенобиотиков. Среди существующих этиопатогенетических теорий рака наибольшее признание среди специалистов получила молекулярно-генетическая. Ее суть состоит в том, что злокачественная неотрансформация клеток возникает вследствие мутаций или структурной перестройки генома клетки, обусловленных влиянием канцерогенов химической, биологической или физической природы на фоне генетической склонности к накоплению мутаций или перестройке генома.



## КАНЦЕРОГЕННІ ФАКТОРИ ВИРОБНИЦТВА

Врожденная склонность к нестабильности генома, уменьшение апоптоза и киллерной активности иммунокомпетентных клеток, недостаточность антиоксидантной системы организма — основные эндогенные факторы, предрасполагающие к накоплению мутаций [1, 2, 12, 13, 15].

Как известно, злокачественные новообразования — мультифакторная патология. Наряду с профессиональной экспозицией канцерогенами определенный вклад в формирование рака вносят загрязнение окружающей среды поллютантами, латентная вирусная инфекция, табакокурение, наличие фиброзных процессов в тканях и другие непроизводственные факторы [1, 11, 16-18]. Предполагается, что в канцерогенный процесс могут быть вовлечены различные, пока еще не известные науке механизмы возникновения онкопатологии. Например, установлена взаимосвязь этиопатогенеза рака (мезотелиома плевры) с вирусом SV-40 (обезьяний вакулообразующий поливирус), однако этот вопрос требует дальнейшего изучения [11, 13, 19]. Все это обуславливает трудность дифференциальной диагностики рака профессионального и непрофессионального генеза. Длительный латентный период развития бластомагического процесса, недостаток ретроспективных данных значительно усложняют выявление причинной связи между влиянием производственного агента и выявленным онкологическим заболеванием. Одним из ведущих направлений оценки состояния здоровья работающих, занятых в канцерогеноопасном производстве, является определение ведущих генетических факторов, ассоциированных с высоким риском формирования онкопатологии,

в частности, установление связи возникновения онкологических заболеваний и мутаций специфических проонкогенов в условиях экспозиции производственными канцерогенами или их модификаторами, изучение механизмов нестабильности генома и поиск методов ее преодоления, исследование экзо- и эндогенных онкомодуляторов, влияющих на экспрессию онкогенов, поиск специфических прогностических маркеров профессионального рака, уточнение роли эпигенетических модификаций в возникновении рака, новых методов усиления противоопухолевой защиты организма от накопления раковых клеток [15, 16, 20, 21].

Несмотря на длительную историю всестороннего изучения асбестовых минералов закономерности асбестового канцерогенеза все еще остаются предметом активных научных исследований. Предполагается, что основные этапы волокнистого канцерогенеза у асбестовых и неасбестовых волокон во многом сходны. Асбест оказывает иницирующее действие на клетки, вызывая мутации, а также и промотирующее, являясь эпигенетическим канцерогеном. Неотрансформация клетки, обусловленная асбестом, осуществляется посредством генерации биологически активных соединений, воздействующих на геном клетки и вызывающих нарушение механизмов генной экспрессии, противоопухолевую иммуносупрессию, гормональный дисбаланс. Ряд научных исследований свидетельствует об уникальной способности волокон асбеста оказывать прямое механическое воздействие на генетический аппарат клетки во время митотического цикла, что, в свою очередь, может проявиться мутациями. Например, волокон-

на асбеста могут повреждать веретено деления при митозе, прилипать к хромосомам, вызывать структурные (транслокация, делеция, обмен сестринскими хроматидами) и количественные их изменения (анэуплоидия, полиплоидия) [1-5, 7, 19, 23].

Большинство исследователей сходится во мнении, что ключевое значение в асбестовом канцерогенезе отводится процессам образования активных кислородных и NO-радикалов. Онкологический потенциал хризотилового асбеста связан с наличием на его поверхности положительно (преобладающих) и отрицательно электрически заряженных активных центров, на которых осуществляются генерация и сорбция активных кислородных и азотных радикалов, химическое превращение других канцерогенов, например полиароматических углеводородов. Кроме того, доказано, что под воздействием волокон асбеста клетки мезотелия, мезотелиом и макрофаги генерируют активные кислородные радикалы [2-4]. С другой стороны, макрофаги способствуют секреции белка с массой 450 кДа и цитокинов, отрицательно влияющих на пролиферацию мезотелия и повышающих восприимчивость клеток к патогенному действию асбеста. Значимость оксидативного стресса в индукции злокачественной трансформации клеток продолжает изучаться посредством идентификации генетических локусов, чувствительных к влиянию активных форм кислорода ("оксигеномика") [2-5, 17, 19].

Кроме того, важная роль в асбестовом канцерогенезе отводится активным формам железа ( $Fe^{2+}$ ). Этот элемент может выступать катализатором синтеза активных форм кисло-

рода или взаимодействовать ( $Fe^{3+}$ ) с активными кислородными радикалами (супероксиданионом) с последующей дисмутацией до перекиси водорода и образованием гидроксидрадикала [2, 3, 19, 22]. Изучение взаимосвязи между индукцией свободных радикалов кислорода волокнами асбеста и физико-химическими свойствами железа на атомном уровне с использованием спин-трэппинг методов (spin-trapping techniques), Мессабуэровской и ЕПР спектроскопии позволило установить, что волокна асбеста, не содержащие в своем составе железо, отличаются биологической инертностью. Однако, свободно-радикальная активность асбеста возрастает даже при незначительном увеличении нагрузки железом. При этом изолированные ионы железа в октаэдрических участках подвергаются осевой и ромбической перестройке с последующей агрегацией и/или внекаркасной кластеризацией. Зависимость между формированием углеродцентрированных радикалов и количеством ромбических изменений изолированных участков железа носит линейный характер. Авторы заключили, что даже самые незначительные включения железа придают свободно-радикальную активность асбесту. Тем не менее, дальнейшего изучения требует обнаруженная интересная закономерность, свидетельствующая о том, что при последующем постепенном увеличении нагрузки железом происходит снижение генерирования свободных радикалов асбестом. Особого внимания заслуживает тот факт, что на поверхности волокнистых минералов, включая асбест, могут образовываться силаноловые группы ( $Si(OH)_x$ ), количество которых значительно варьирует в зависимости от типа волокна, влияния окружающей среды и других факторов. Эти группы вносят большой вклад в формирование химической реактивности волокон посредством взаимодействия с катионами, особенно с железом [5, 3, 22, 24].

В организме также осуществляется железозависимое перекисное окисление липидов на клеточных мембранах и в липосомах, ассоциирующееся

с синтезом агрессивных алкоксил-радикалов, что сопровождается нарушением функционирования ряда внутриклеточных сигнальных путей, процессов пролиферации (нарушают целостность ДНК и ее репарацию, вызывая точечные мутации), апоптоза клеток, дисбаланса синтеза медиаторов роста и цитокинов. В конечном итоге это приводит к индукции фагоцитами активных форм кислорода, оксидантному стрессу и инициации злокачественной трансформации клеток. Роль железа в возникновении онкопатологии — один из приоритетных вопросов, который будет рассматриваться экспертами МАИР в 2014 году [1-3, 23].

Необходимо отметить, что биологическая агрессивность волокнистых минералов зависит от многих факторов, связанных как со свойствами волокон (составом, длиной, структурой поверхности, плотностью, биоперсистенцией), так и с особенностями организма (например, индивидуальной восприимчивостью к влиянию того или иного типа волокон). Считается, что наибольшим патогенным потенциалом обладают волокна длиной 5-20 мкм и менее 1 мкм в диаметре (волокна Стентона). Как показали результаты токсикологических исследований, волокна хризотилового асбеста  $\leq 20$  мкм поглощаются макрофагами и элиминируются из легких, в отличие от волокон длиной  $\geq 20$  мкм, препятствующих легочному клиренсу. Оценивая патогенность волокон длиной  $\geq 20$  мкм, важно учитывать их биорастворимость. В том случае, если волокна фрагментируются в кислой среде макрофагов, они безопасно выводятся из легких. Нерастворимые в биосредах организма волокна накапливаются в тканях, приводя к воспалительной реакции, фиброзу и неопластическим процессам [5, 3, 7, 23, 27, 28].

В контексте рассматриваемой проблемы важно акцентировать, что асбест может содержать в своем составе и/или адсорбировать на поверхности различные канцерогены (например, хром и его соединения, диоксид кремния, бенз(а)пирен, полиароматические углеводороды), модифицировать

**ASBESTOS AND FIBER CARCINOGENESIS**  
**Piatnitsa-Horpyuchenko N.K.**  
*SI "Institute for Occupational Health of NAMS*  
*of Ukraine", Kiev*

**Objectives** — generalization of the results of scientific studies on the regularities of asbestos (fiber) carcinogenesis, definition of the prior problems that require further study.

**Materials and methods.** We performed the analytical review of the published scientific papers, including abstract databases "PubMed" [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>].

**Results of studies and their discussion.** We established that asbestos cancer potential was

associated with the production of free oxygen and NO-radicals, with active forms of iron.

**Conclusions.** Further study of the regularities of the blastomogenic effect of asbestos with the use of the experimental models of synthetic asbestos, including studies on the biological properties of fibers with the modified structure, refinement of the contribution of other industrial and non-industrial factors in the formation of asbestos-related cancer is one of the prior directions in the decrease of the cancer hazard of this mineral.

**Keywords:** asbestos, carcinogenesis, biological activity.

бластомогенную активность других производственных факторов. Например, при производстве асбестоцементных изделий волокна хризотилового асбеста заключены в цементную матрицу. Кристаллический диоксид кремния, содержащийся в портландцементе, нормируется как канцероген I группы (МАИР) и оказывает повреждающее действие на эпителий легких, активируя нейтрофильные лимфоциты и макрофаги, вызывая увеличение концентрации факторов воспаления и клеточной пролиферации. Изучение канцерогенных свойств асбеста с измененной структурой поверхности волокна, подвергнутого термическому, гидротермальному и кислотному воздействию, имеет важное научно-практическое значение. Ряд экспериментальных исследований свидетельствует, что кислотная и термическая обработка снижает канцерогенность, мутагенность и цитотоксичность волокон хризотилового асбеста. В эксперименте установлено, что волокна хризотилового асбеста, покрытые продуктами гидратации портландцемента, не обладают мутагенной активностью [1, 3, 27].

В последние годы активно развивается молекулярно-генетическое направление изучения канцерогенности различных соединений, включая применение экспериментальных моделей искусственного асбеста, роль экспрессии генов и сигнальных механизмов (например, Wnt signaling mechanisms) в придании злокачественных свойств асбестообусловленному раку. Например, исследование модели твердых частиц с использованием нановолокон синтетиче-

ского хризотилового асбеста — один из наиболее перспективных подходов для уточнения механизмов его токсичности [12, 13, 20, 21, 24, 25, 27, 28]. Использование стандартных эталонных образцов нанокристаллов синтетического хризотилового асбеста позволяет смоделировать поведение асбестовых волокон в организме, изучить его влияние на структурную перестройку различных белков плазмы крови, адсорбированных на поверхности волокон [28]. Проведенные экспериментальные исследования, посвященные изучению роли нуклеарных протеинов в неопластической трансформации клеток, позволили предположить, что эти белки, фиксируясь на поверхности асбестовых волокон (хризотила, крокидолита, амозита), ассоциируются с цитотоксичностью и канцерогенностью асбеста. Однако, пока еще недостаточно научных данных, свидетельствующих о том, какие именно белки адсорбируются на волокнах асбеста. Исследователи выделили восемь субкатегорий белков, взаимодействующих с асбестом: хроматин/нуклеотид/РНК-связывающие белки, белки рибосом, цитопротекторные белки, цитоскелет-ассоциированные протеины, гистоны, гемоглобин. Как показали результаты эксперимента, на поверхности волокон крокидолита преимущественно определялись гистоны, в отличие от хризотилового асбеста, на котором адсорбировались в основном хроматинсвязывающие белки. Это означает, что хризотилловый асбест и крокидолит непосредственно влияют на структуру хроматина посредством различных механиз-

мов. Предполагается, что хризотилловый асбест может нарушать транскрипцию и трансляцию белков. Авторы пришли к выводу, что молекулярные механизмы взаимодействия, приводящие к онкогенезу у хризотилового асбеста и крокидолита, различны [27].

Большинство авторитетных специалистов единодушно во мнении, что реализация патогенного эффекта при асбестовом канцерогенезе, как и при любом другом, реализуется в плоскости "доза — эффект". Тем не менее, что касается порога наличия заболеваемости для онкопатологии, ассоциированной с асбестом, консенсус мнений экспертов пока не достигнут [7, 25, 26, 29]. Существующие на сегодняшний день оценки рисков асбестообусловленного рака легких базируются преимущественно на исследовании высоких уровней экспозиции. Достоверно известно, что высокие уровни экспозиции асбестом приводят к возникновению этой патологии. Вопрос относительно того, вызывают ли низкие экспозиции риск развития рака легких, поскольку они ниже кумулятивного воздействия, находится в стадии изучения. Некоторые авторы считают, что существует порог воздействия для хризотилового асбеста, в отличие от амфиболов, особенно для крокидолита [25, 29]. Ввиду того, что в оценке дозо-ответной реакции организма необходимо учитывать соотношение длинных и коротких волокон, а также неволоконистых частиц, это нередко затрудняет точную оценку риска здоровью ввиду невозможности сравнения результатов многих научных ис-

вать реализацию концепции контролируемого использования хризотилового асбеста.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кундієв Ю.І. Професійний рак: Епідеміологія та профілактика / Ю.І. Кундієв, А.М. Нагорна, Д.В. Варивончик. — К.: Наукова думка, 2008. — 336 с.
2. Онкологическая заболеваемость работников асбестоцементных производств / А.М. Нагорная, Д.В. Варивончик, Ю.И. Кундиев и др. // Мед. труда и пром. экология. — 2008. — № 3. — С. 27-33.
3. К вопросу снижения канцерогенной активности кальцинизированных волокон хризотила / Л.Н. Пылев, Л.А. Васильева, О.В. Смирнова и др. // Мед. труда и пром. экология. — 2008. — № 12. — С. 21-25.
4. Макрофаги в асбестовом канцерогенезе / Л.Н. Пылев, Л.А. Васильева, Н.М. Стадникова и др. // Вопр. онкол. — 2004. — № 6. — С. 678-682.
5. Morphological and chemical mechanisms of elongated mineral particle toxicities / E. Aust, M. Philip, M. Cook et al. // J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev. — 2011. — Vol. 14 (1-4). — P. 40-75.
6. Возможно ли безопасное использование хризотилового асбеста? Опыт Украины / В.И. Чернюк, Т.К. Кучерук, И.П. Лубянова и др. — К.: Авиценна, 2008. — 36 с.
7. Bernstein D.M. The health effects of chrysotile: current perspective based upon recent data / D.M. Bernstein, J.A. Hoskins // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 2006. — Vol. 45 (3). — P. 252-264.
8. Pigg B.J. The uses of chrysotile / B.J. Pigg // Ann. Occup. Hyg. — 1994. — Vol. 38, № 4. — P. 453-458.
9. Environmental Health Criteria 203. Chrysotile asbestos / International Programme on Chemical Safety. — Geneva: World Health Organisation, 1998. — 200 p.
10. Liddel F.D. The 1920-1991 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: development from 1904 and mortality to 1992 / F.D. Liddel, A.D. McDonald, J.C. McDonald // Ann. Occup. Hyg. — 1997. — Vol. 41 (1). — P. 13-36.
11. Варивончик Д.В. Эпидемиология злокачественной мезотелиомы в Украине / Д.В. Варивончик // Укр. журн. з пробл. мед. праці. — 2012. — № 4 (33). — С. 56-69.
12. Expression profile and function of Wnt signaling mechanisms in malignant mesothelioma cells / S.A. Fox, A.K. Richards, I. Kusumah et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2013. — Vol. 440 (1). — P. 82-87.
13. De Assis L.V. The function, mechanisms, and role of the genes PTEN and TP53 and the effects of asbestos in the development of malignant mesothelioma: a review focused on the genes' molecular mechanisms / L.V. De Assis, M.C. Isoldi // Tum. Biol. — 2013, Oct., 1. [Epub ahead of print].
14. White N. South African experience with asbestos related environmental mesothelioma: is asbestos fiber type important? / N. White, G. Nelson, J. Murray // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 2008. — Vol. 52 (1). — P. 292-296.
15. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma / Y. Sekido // Carcinogenesis — 2013. — Vol. (7). — P. 1413-1419.
16. The role of epigenetics in malignant pleural mesothelioma / F. Vandermeers, S. Neelature Sriramareddy, C. Costa et al. // Lung Cancer. — 2013. — Vol. 81 (3). — P. 311-318.
17. Pulmonary Oxidative Stress, Inflammation and Cancer: Respirable Particulate Matter, Fibrous Dusts and Ozone as Major Causes of Lung Carcinogenesis through Reactive Oxygen Species Mechanisms / A. Valavanidis, T. Vlachogianni, K. Fiotakis et al. // Int. J. Environ. Res. Publ. Health. — 2013. — Vol. 10 (9). — P. 3886-3907.
18. Factors that impact susceptibility to fiber-induced health effects / J.E. Below, N.J. Cox, N.K. Fukagawa et al. // J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev. — 2011. — Vol. 14 (1-4). — P. 246-266.
19. Марченко М.Л. Молекулярні механізми патогенезу злоякісної мезотеліомы, обумовленої експозицією азбестом та вірусом SV-40 / М.Л. Марченко, Д.В. Варивончик // Укр. журн. з пробл. мед. праці. — 2013. — № 1 (34). — С. 57-70.
20. Jassani B. Mesothelioma not associated with asbestos exposure / B. Jassani, A. Gibbs // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2012. — Vol. 136 (3). — P. 262-267.
21. CD146 and insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3 predict prognosis of asbestos-induced rat mesothelioma / Y. Okazaki, H. Nagai, S.H. Chew et al. // Cancer Sci.

следований. Для объективного определения уровня кумулятивного воздействия асбеста необходимо проведение новых мета-регрессионных анализов [23, 30].

#### Выводы

1. Несмотря на значительные достижения науки многие вопросы асбестового канцерогенеза остаются не до конца выясненными. Многочисленные экспериментальные исследования демонстрируют связь процессов онкогенеза с генерированием асбестом кислородных и NO-радикалов активными формами железа.

2. Оценивая канцерогенную опасность асбеста, следует учитывать общность механизмов неотрансформации клеток, обусловленных не только физико-химическими и размерными характеристиками волокон асбеста, но и наличием других факторов, обладающих бластомогенным эффектом.

3. Одним из перспективных направлений исследований является изучение молекулярно-генетических механизмов асбестовой неопластической трансформации клеток, расшифровка тонких закономерностей влияния асбеста на генетический аппарат клетки, уточнение роли экзо- и эндогенных факторов, обуславливающих особенности поведения волокнистых минералов в организме и их биологическую агрессивность, определение порога экспозиции асбестообусловленного рака.

4. Дальнейшее изучение закономерностей неопластического процесса должно быть направлено на разработку и внедрение в практику новых профилактических мер в отношении формирования злокачественной асбест-ассоциированной патологии профессионального генеза, что позволит усовершенствовать

— 2013. — V. 104 (8). — P. 989-995.

22. Луговской С.П. Особенности метаболизма железа и его роль в процессах канцерогенеза / С.П. Луговской, И.П. Лубянова, П.П. Клименко // Укр. журн. з пробл. мед. праці. — 2013. — № 2 (35). — С. 55-63.

23. Health risk of chrysotile revisited / D. Bernstein, J. Dunnigan, T. Hesterberg et al. // Crit. Rev. Toxicol. — 2013. — Vol. 43 (2). — P. 154-183.

24. The iron-related molecular toxicity mechanism of synthetic asbestos nanofibres: a model study for high-aspect-ratio nanoparticles / F. Turci, M. Tomatis, I.G. Lesci et al. // Chemistry — 2011. — Vol. 17 (1). — P. 350-358.

25. Безопасность и здоровье при производстве и использовании асбеста и других волокнистых материалов: сб. докладов и выступлений международной конф., 3-7 июня 2002 г., Екатеринбург. — Асбест: Асбестовая ассоциация, 2003. — 176 с.

26. Short, fine and WHO asbestos fibers in the lungs of Quebec workers with an asbestos-related disease / G. Adib, F. Labreche, L. De Guir et al. // Am. J. Ind. Med. — 2013. — Vol. 56 (9). — P.1001-1014.

27. Distinct affinity of nuclear proteins to the surface of chrysotile and crocidolite / Y. Kubo, H. Takenaka, H. Nagai et al. // J. Clin. Biochem. Nutr. — 2012. — Vol. 51(3). — P. 221-226.

28. Synthetic chrysotile nanocrystals as a reference standard to investigate surface-induced serum albumin structural modifications / P. Sabatino, L. Casella, A. Granata et al. // J. Colloid. Interface Sci. — 2007. — Vol. 314 (2). — P. 389-397.

29. Gibbs G.W. Mesothelioma and asbestos / G.W. Gibbs, G. Berry // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 2008. — Vol. 52 (1 Suppl). — P. 223-231.

30. Lung cancer risk at low cumulative asbestos exposure: meta-regression of the exposure-response relationship / S. Van Der Bij, H. Koffijberg, V. Lenters et al. // Cancer Causes Control. — 2013. — Vol. 24 (1). — P. 1-12.

#### REFERENCES

1. Kundiev Yu.I., Nagorna A.M., Varyvonchik D.V. Profesiyni rak: Epidemiologia ta Profilaktyka [Occupational cancer: Epidemiology and preventive

measures] Kyiv: Naukova Dumka; 2008 : 336 p. (in Ukrainian)

2. Nagorna A.M., Varyvonchik D.V., Kundiev U.I. et al. Okiupeishinel Medisin end Indastriel Ekolodzhy. 2008; 3 : 27-33 (in Russian).

3. Pylev L.N., Vasilieva L.A., Smirnova O.V. et al. Okiupeishinel Medisin end Indastriel Ekolodzhy. 2008; 12 : 21-25 (in Russian).

4. Pylev L.N., Vasilieva L.A., Stadnikov N.M. et al. Voprosy Onkologii [Problems in Oncology]. 2004; 6 : 678-682 (in Russian).

5. Aust E., Philip M., Cook M. et al. J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev. 2011; 14(1-4) : 40-75.

6. Cherniuk V.I., Kucheruk T.K., Lubyanova I.P. et al. Is it possible to use chrysotile asbestos safely? Ukrainian perspective. Kiev: Avicenna; 2008 : 36 p. (in Russian).

7. Bernstein D.M., Hoskins J.A. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2006; 45 (3) : 252-264.

8. Pigg B.J. Ann. Occup. Hyg. 1994; 38 (4) : 453-458.

9. Environmental Health Criteria 203. Chrysotile asbestos / International Program on Chemical Safety. Geneva : World Health Organisation; 1998 : 200 p.

10. Liddel F.D., McDonald A.D., McDonald J.C. Ann. Occup. Hyg. 1997; 41(1) : 13-36.

11. Varyvonchik D.V. Ukr. Journ. of Occupational Health Problems. 2012; 4 (33) : 56-69 (in Russian).

12. Fox S.A., Richards A.K., Kusumah I. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2013; 440 (1) : 82-87.

13. De Assis L.V. The function, mechanisms, and role of the genes PTEN and TP53 and the effects of asbestos in the development of malignant mesothelioma: a review focused on the genes' molecular mechanisms. Tumor. Biol. 2013 Oct 1. [Epub ahead of print].

14. White N., Nelson G., Murray J. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2008 ; 52(1) : 292-296.

15. Sekido Y. Carcinogenesis. 2013; 7 : 1413-1419.

16. Vandermeers F., Neelature Sriramareddy S., Costa C., Hubaux R., Cosse J.P., Willems L. Lung Cancer. 2013; 81(3) : 311-318.

17. Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis K., Loidas S. Int. J. Environ. Res. Publ. Health. 2013; 10 (9) : 3886-3907.

18. Below J.E., Cox N.J., Fukagawa N.K., Hirvonen A., Testa J.A. J. Toxicol. Environ. Health B.

Cri. Rev. 2011; 14 (1-4) : 246-266.

19. Marchenko M.L., Varyvonchik D.V. Ukr. Journ. of Occupational Health Problems. 2013 ; 1 (34) : 57-70 (in Ukrainian).

20. Jassani B., Gibbs A. Arch. Pathol. Lab. Med. 2012 ; 136 (3) : 262-267.

21. Okazaki Y., Nagai H., Chew S.H., Li J., Funahashi S., Tsujimura T., Toyokuni S. Cancer Sci. 2013; 104 (8) : 989-995.

22. Lugovskiy S.P., Lubyanova I.P., Klimenko P.P. Ukr. Journ. of Occupational Health Problems. 2013 ; 2 (35) : 55-63 (in Russian).

23. Bernstein D., Dunnigan J., Hesterberg T., Brown R., Velasco J.A., Barrera R., Hoskins J., Gibbs A. Crit. Rev. Toxicol. 2013; 43 (2) : 154-183.

24. Turci F., Tomatis M., Lesci I.G., Roveri N., Fubini B. Chemistry. 2011; 17 (1) : 350-358.

25. Bezopasnost i zdorovie pri proizvodstve i ispolzovanii azbesta [Safety and health in the production and use of asbestos and other fibrous materials : Collection of reports and speeches : international conference, 3-7 June, 2002, Ekaterinburg]. — Asbest : Asbestos Association, 2003. — 176 p. (in Russian).

26. Adib G., Labreche F., De Guire L., Dion C., Dufresne A. Am. J. Ind. Med. 2013 ; 56 (9) : 1001-1014.

27. Kubo Y., Takenaka H., Nagai H., Toyokuni S. J. Clin. Biochem. Nutr. 2012 ; 51(3) : 221-226.

28. Sabatino P., Casella L., Granata A., Iafisco M., Lesci I.G., Monzani E., Roveri N. J. Colloid. Interface Sci. 2007; 314 (2) : 389-397.

29. Gibbs G.W., Berry G. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2008 ; 52 (1 Suppl) : 223-231.

30. S. van der Bi, Koffijberg H., Lenters V., Portengen L., Moons K.G., Heederik D., Vermeulen R.C. Cancer Causes Control. 2013; 24 (1) : 1-12.

Надійшла до редакції 20.11.2013.