

Парижак С.Я.

ТОКСИЧНИЙ ТА КАНЦЕРОГЕННИЙ ВПЛИВ  
ФОРМАЛЬДЕГІДУ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

*Резюме.* В оглядовій статті висвітлено результати досліджень зарубіжних і вітчизняних вчених, спрямовані на всебічне вивчення ролі формальдегіду в біологічних системах, його токсичного та канцерогенного впливу на здоров'я людей. Показано чітку кореляцію між професійною експозицією працівників формальдегідом та зростанням частоти виникнення раку носоглотки. Питання щодо лейкемогенної дії цієї сполуки залишається відкритим.

Формальдегід (ФА) є універсальним природним метаболітом, важливим антропогенним фактором довкілля і водночас дуже токсичною і небезпечною для здоров'я сполукою. Останнім часом медики розвинених країн все частіше звертають увагу на негативний вплив ФА на самопочуття і здоров'я людей, які контактують з ним. ФА подразнює слизові оболонки очей, верхніх дихальних шляхів і є дуже активним сенсibilізатором шкіри, викликає алергічні контактні дерматити, відіграє важливу патогенетичну роль у розвитку клінічних ускладнень діабету [7, 25, 45]. ФА акумулюється у повітрі в містах і є часто причиною виникнення астми у людей. Особливий інтерес до ФА, як природного метаболіту, виник після відкриття ролі цієї сполуки як медіатора апоптичних процесів. З'ясувалось, що ряд антиракових препаратів (зокрема, N-метиласкорбіген) є потенційними генераторами ФА, з чим пов'язують їх цитотоксичну та імуномодуляторну функцію.

ФА класифікується як мутаген та канцероген (група 1). Міжнародне агентство з дослідження раку, що є частиною Всесвітньої організації охорони здоров'я, визнало, що накопичено достатньо даних, щоб стверджувати, що ця речовина може викликати онкологічні захворювання [17], зокрема раку носоглотки і легенів у людини [24, 25]. Такі висновки були зроблені на основі результатів, отриманих групою дослідників Національного Інституту раку США.

Значна частина ФА потрапляє в навколишнє повітря із автомобільних вихлопних газів, лісових пожеж, продуктів паливного згоряння [7]. У зв'язку з відносно низькою вартістю, чистотою і здатністю до різноманітних хімічних реакцій ФА став одним з найбільш важливих промислових хімічних продуктів. Світове щорічне виробництво ФА сягає 10 млн. тонн, внаслідок окислення метану у тропосфері утворюється близько 400 млн. тонн цієї сполуки. Половина ФА йде на виробництво

фенол-, карбамідо- і меламіно-формальдегідних смол, які використовуються при виробництві різноманітних будівельних плит, фанери і лакопокривних матеріалів, фарб, клеїв і герметиків [6]. Меламіно-формальдегідна смола є важливим компонентом одноразового пластикового посуду. Перевірки довели, що з такого посуду у страву виділяються надзвичайно токсичні сполуки меламін і ФА. До того ж, через виділення ФА із будівельних матеріалів, нових дерев'яних виробів з пресованої деревини, зв'язаної з фенолформальдегідною смолою [33], в домашніх та службових приміщеннях, а також наявність його в тютюновому димі приводить до постійного контакту всіх, без винятку, людей в промислово розвинених країнах з низькими концентраціями цієї речовини. Допустимий рівень ФА в побутових умовах не повинен перевищувати 0,1 млн-1. ФА використовується також у хімічному синтезі при виробництві пластмас, багатьох товарів широкого вжитку, зокрема, миючих засобів, шампунів, застосовується як стерилізуючий агент у фармакології і медицині, а також у сільському господарстві для боротьби зі шкідниками злаків і деякими хворобами тварин (наприклад, з ящуrom) [27]. ФА використовується як консервант у вакцинах і сироватках замість забороненого мертіолату (складної солі ртуті), який викликає розвиток нейродегенеративних порушень, включаючи аутизм [12, 26]. Нами було показано, що вміст ФА у дифтерійно-правцевій вакцині (АДС-М), вакцині проти вірусної геморагічної хвороби кролів та вакцині від поліомієліту (Імовах Поліо) становить:  $1,26 \pm 0,09$  мМ,  $41,29 \pm 0,5$  мМ та  $0,959$  мМ відповідно. Вимірювання проводились за допомогою ензимного біосенсора [27].

Нещодавно з'явився новий фактор ризику, що стосується контакту людей з ФА у повсякденному житті. У сучасних технологіях підготовки питної води в процесі озонування і меншою мірою хлорування з деяких органічних домішок, напри-

лад, слідів гумусу, утворюється низка альдегідів, зокрема ФА [31]. Також ФА потрапляє у воду в результаті міграції із пластмасової арматури.

Парадоксально, але факт: деякі заморожені рибні продукти (особливо тріскові риби) можуть нагромаджувати до 210 і навіть 780 мг ФА на 1 кг вологої маси, що зв'язано із ферментативною деградацією природного компоненту осморегулятора багатьох видів риб – триметиламіноксиду (ТМАО), яка відбувається при недостатньо низькій температурі зберігання. Даний процес не тільки погіршує смакові властивості харчового продукту, а й становить велику небезпеку для здоров'я споживача [2]. Що стосується інших продуктів, то високий рівень ФА виявлено у копченому м'ясі та деяких сортах сирів, де він використовується як бактеріостатичний агент і консервант (E240). Гексаметилентетрамін, комплекс ФА та аміаку, який повільно розкладається у кислому середовищі, у скандинавських країнах використовується як харчовий додаток до морепродуктів, таких як оселедець та ікра осетрових риб [46].

ФА має здатність спонтанно реагувати з багатьма біологічно активними сполуками, в тому числі білками і нуклеїновими кислотами, викликаючи їх хімічну модифікацію та інактивацію, що зумовлює високу токсичність цієї сполуки [21]. Водночас ФА є природним метаболітом живих організмів: його виявлено у фруктах, овочах, м'ясі, пиві і в біологічних рідини людини, зокрема у плазмі його концентрація складає від 13 до 97 мкмоль [14, 37]. ФА утворюється в живих клітинах в реакціях деметилювання (при каталізі деметилазами і специфічними пероксидазами) і метилювання, при біотичному (індукованому вірусами) та хімічному стресі, а також в умовах теплового шоку. Джерелами його утворення є серин, гліцин, гістидин, метіонін, а також метанол, хлористий метил і сполуки, які містять O-, N- та S- групи [21].

Детоксикація вільного ФА екзогенного та ендогенного походження у людини відбувається за участю формальдегіддегідрогенази (ФдДГ, КФ 1.2.1.1), специфічного ферменту істинним субстратом якого є не вільний ФА, а його ковалентний аддукт (гемімеркаптал) з глутатионом – S-гідроксиметилглутатіон. Останній утворюється у спонтанній оборотній реакції ФА з відновленою формою глутатіону [33]:



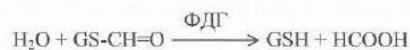
Цей шлях знешкодження ФА в організмі видається найбільш ефективним. При відсутності глутатіону ФдДГ щодо ФА виявляється малоактивною.

S-гідроксиметилглутатіон окислюється в дегід-

рогеназній реакції до S-формілглутатіону [25]:



Продукт формальдегіддегідрогеназної реакції S-формілглутатіон (GSCH=O), гідролізується до формиату і окислюється далі формиатдегідрогеназою (ФДГ):



ФдДГ належить до класу III алкогольдегідрогеназ (АДГ), що кодується геном ADH3, тому її ще називають алкогольдегідрогеназа III (АДГIII). Ізоформа АДГIII відрізняється від інших алкогольдегідрогеназ тим, що філогенетично є найбільш консервативною формою в сімействі алкогольдегідрогеназ (вона виявляється у про- і еукаріотів) [40].

Нещодавно було встановлено, що АДГIII або ФдДГ у рослин, дріжджів і ссавців є мультифункціональним ферментом і поряд з S-(гідроксиметил)глутатіон: NAD<sup>+</sup>-оксидоредуктазною активністю може ще з на порядок більшою ефективністю каталізувати відновлення S-нітрозоглутатіона (GSNO), який є кон'югатом GSH з оксидом азоту (NO), за участю NADH. У зв'язку з цим фермент отримав ще одну назву, а саме – S-нітрозоглутатіон редуктаза. Основним стабільним продуктом GSNO-редуктазної реакції є глутатіонсульфінамід (GSONH<sub>2</sub>) [1].

В останні десятиліття зацікавлення АДГ III зумовлено тим, що GSNO представляє цГМФ-незалежний NO сигнальний шлях, який регулює широкий спектр клітинних білків і функцій через S-нітрозилування залишків цистеїну у білках [10, 15]. Цей процес включає в себе G білок-зв'язану модуляцію рецепторів, регулювання транскрипційних факторів господаря і вірусів, і деградацію p53 [15, 19, 42]. Дисрегуляція нітрозотіольної сигналізації також веде до захворювань центральної нервової системи, серцево-судинної системи і легень [11, 43].

Вплив алергенів навколишнього середовища, зокрема ФА, веде до підвищення експресії ADH3 у дихальних шляхах внаслідок чого рівень нітрозотіолів суттєво знижується і відбуваються суттєві зміни фізіології легень. Факти свідчать, що інгаляції парів високих концентрацій ФА спричиняють імунну відповідь, підвищення активності АДГ III і збільшення розпаду GSNO в респіраторних шляхах гризунів [18, 41, 44]. Оскільки GSNO може функціонувати як бронходилататор, то падіння його рівня може слугувати підтвердженням взаємозв'яз-

ку між впливом ФА та ризиком розвитку дитячої астми [23]. Відомо, що діти-астматики мають парадоксально низький рівень нітрозотіолів у дихальних шляхах, незважаючи на високий рівень NO у видихуваному повітрі. Нещодавно було показано, що у дорослих астматиків рівень активності АДГ III значно вищий, ніж у неастматиків [28].

Порушення гомеостазу нітрозотіолів у відповідь на дію ФА було доведено експериментально [35, 40, 41]. Відомо, що нітрозотіоли регулюють життєвий цикл вірусу Епштейна-Барра (ВЕБ), тісно пов'язаного з етіологією раку носоглотки. Надлишок ФА прискорює зниження рівня GSNO в клітині у кілька разів за допомогою перетворення NAD<sup>+</sup>/NADH кофакторів на АДГ III та індукуює реактивацію ВЕБ у клітинах, які висівають дихальні шляхи (Рис. 1). Ця реактивація, в свою чергу, веде до зростання вірусної інфекції у лімфоцитах носоглотки і подальшого інфікування клітин епітелію [29]. Показано, що відносний ризик розвитку раку носоглотки серед працівників, які зазнають професійного впливу ФА, значно вищий у ВЕБ серопозитивних осіб [16].

Таким чином, підсумовуючи викладене, можна відзначити, що в живих організмах є фермент АДГ III (ФдДГ, S-нітрозоглутатіон редуктаза), який завдяки своїй широкій субстратній специфічності та мультифункціональності відіграє унікальну роль у забезпеченні взаємозв'язку між

обміном речовин і підтриманням гомеостазу ФА, NO, окисленої і відновленої форм глутатіону, а також ряду інших фізіологічно активних інтермедіатів. Через АДГ III багато ксенобіотиків можуть комплексно впливати на обмін цих метаболітів і реалізувати токсичну і(або) фармакологічну дію.

Токсичність ФА, як високо реакційноздатної сполуки і алергена, не викликає сумніву, проте мало відомо про механізми його дії, що ведуть до захворювань. Клітинна проліферація контролюється клітинним циклом і дизрегуляція клітинного циклу є ознакою раку. Було показано, що обробка культури людських ембріональних фібробластів легень (HELФ) високими дозами ФА пригнічує проліферацію клітин у дозо-залежний спосіб. Крім того, ФА зумовлює арешт HELF клітин на стадії G0/G1 клітинного циклу, що веде до апоптозу. Зростання концентрації клітин на стадії G0/G1 супроводжується одночасним зменшенням кількості клітин, які перебувають на S та G2/M стадіях відповідно. Апоптоз клітин - це не тільки фізіологічний процес, але і механізм захисту від патологічних чинників, у якому центральну роль відіграють три гени: p53, bcl-2, bax. Апоптоз HELF клітин індукований ФА пов'язаний зі зміною рівня експресії мРНК гена p53 і збільшенням концентрації продуктів bax/bcl-2 [36].

Проте небезпеку для здоров'я можуть створювати і низькі, близькі до допустимої норми кон-

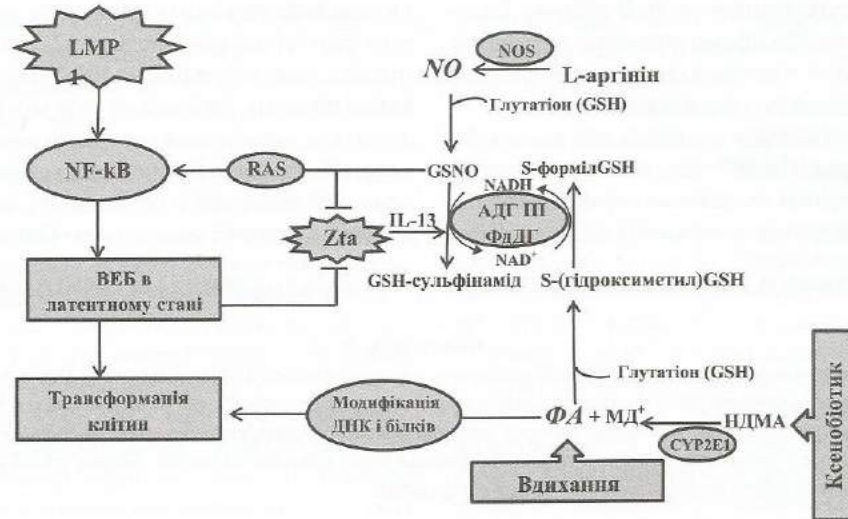


Рис. 1. Спрощена гіпотетична модель взаємодії формальдегіду з вірусом Епштейна-Барра (ВЕБ) [38]. Нітрозотіоли впливають на життєвий цикл ВЕБ. Підвищена активність АДГ III, дія надлишку ФА, метаболізм ксенобіотика (N-нітрозодиметиламіну, НДМА) або екзогенного джерела пришвидшують редукцію GSNO і ведуть до реактивації ВЕБ. Ранній літичний транскрипційний фактор Zta може також збільшувати рівень інтерлейкіну-13 (IL-13), який у свою чергу підвищує експресію АДН3. На додачу до реактивації ВЕБ, ФА спричиняє модифікацію білків і ДНК, що сприяє трансформації епітеліальних клітин. Позначення: NOS – NO-синтаза, CYP2E1 – цитохром P450-2E1, NF-В – транскрипційний фактор, LMP1 – латентний мембранний білок 1.

центрації ФА. Піддаючи лабораторних тварин інгаляціям цієї сполуки, спостерігали виникнення злоякісних новоутворень. Підвищення клітинної проліферації в слизовій оболонці носа у щурів, як вважають дослідники, відбувається на рівні  $2 \text{ млн}^{-1}$  і вище ФА [3, 17, 22]. In vitro ФА індукує ДНК-білкові зшивки, одноланцюгові розриви ДНК, хромосомні аберації, обміни сестринських хроматид і генні мутації у клітинах людини та гризунів [8, 20, 32, 34]. У щурів, які піддавались дії ФА, виникали хромосомні аберації у клітинах легень та мікроядрах слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Тератогенна дія ФА не виявлена [9].

Цікаво, що запах ФА людина відчуває при його концентрації  $0,06\text{--}0,5 \text{ млн}^{-1}$ , тобто, на рівні допустимого в побутових умовах. Доведено, що люди з професійним ризиком отруєння ФА значно частіше хворіють на рак, особливо на рак горла. Всесвітня організація охорони здоров'я встановила критерій якості повітря на рівні  $0,08 \text{ млн}^{-1}$  ФА для запобігання подразнення очей і дихальних шляхів та раку носоглотки [25].

Генотоксичний вплив ФА був підтверджений при обстеженні патологоанатомів, які зазнавали постійного професійного впливу цього ксенобіотика. У досліджуваній групі працівників частоти хромосомних аберацій у мікроядрах слизової оболонки та обміни сестринських хроматид у периферичних лімфоцитах були значно підвищені. Спостерігалось істотне зниження концентрації В-клітин. Також відмічався вплив ФА на імунологічні показники, зокрема загальний відсоток Т-лімфоцитів зростав, а НК-клітин навпаки суттєво знижувався [7].

Нещодавно з'явилися відомості про те, що ФА здатний індукувати лейкемію, особливо мієлоїдну [4, 5]. Професійна експозиція працівників ФА значно підвищує ризик виникнення цього захворю-

вання. Це стосується не тільки анатомів і працівників промисловості, пов'язаних з ФА та формаліном, а й бальзамувальників. З'ясувалось, що бальзамувальники, які пропрацювали більше 30 років, хворіють на лейкемію в 3,9 рази частіше за інших [13]. Схожі результати були отримані у групі китайських працівників, які підлягали професійному впливу ФА. У них відмічалась поява хромосомних аберацій специфічних при лейкемії (моносомія по хромосомі 7 і трисомія по хромосомі 8) у попередниках мієлоїдних клітин. Автори припускають, що екзогенний ФА проникає у велике коло кровообігу і пошкоджує стовбурові клітини кісткового мозку [47].

Формування ДНК-білкових зшивок в тканинах-мішенях є основним механізмом пошкодження ДНК за допомогою ФА. Люди, які хворіють на анемію Фанконі (генетичний дефект у кластері білків, відповідальних за репарацію ДНК), мають підвищений ризик розвитку мієлоїдної лейкемії, індукованої ФА. Особливо важлива роль у захисті від токсичного впливу ФА належить продукту гена FANCD2 [30].

Інша група дослідників нещодавно продемонструвала, що інгаляція ФА веде до утворення ДНК-аддуктів у носовій порожнині щурів, але не в дистальних тканинах, таких як кістковий мозок. Це дозволило інтерпретувати їх результати, як доказ неправдоподібності ФА індукованої лейкемії [21].

Оскільки лейкемія є більш поширеним злоякісним захворюванням (показник захворюваності в загальній популяції складає 12,3 на 100 000 осіб), ніж рак носоглотки (0,7 на 100 000 осіб) [46], з'ясування питання, чи існує зв'язок між впливом ФА і лейкозом має велике значення для громадської охорони здоров'я. Наразі ведеться робота з перевірки лейкемогенного впливу ФА, адже отримані дані суперечливі і не остаточні [39].

#### ТОКСИЧЕСКОЕ И КАНЦЕРОГЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ФОРМАЛЬДЕГИДА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

*Парижак С.Я.*

*Резюме. Стаття посвящена результатам исследований зарубежных и отечественных ученых, направленных на всестороннее изучение роли формальдегида в биологических системах, его токсического и канцерогенного влияния на здоровье людей. Показана четкая корреляция между профессиональной экспозицией работников формальдегидом и увеличением частоты возникновения у них рака носоглотки. Вопрос возможного лейкемогенного действия данного вещества остается открытым.*

#### TOXIC AND CARCINOGENIC EFFECT OF FORMALDEHYDE ON THE HUMAN BODY

*Paryzhak S. Ya.*

*Summary. The article is devoted to the research results of foreign and native scientists, aimed at a comprehensive study of the role of formaldehyde in biological systems, its toxic and carcinogenic health effects. It has been shown a clear correlation between occupational exposure of workers to formaldehyde and increased frequency of nasopharyngeal cancer. The issue of possible leukemogenic influence of this substance remains open.*

*Список літератури в редакції*