УДК: 616.5-006.04-092-001.14/.16

**ДЕЯКІ АСПЕКТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ШКІРИ ВНАСЛІДОК УЛЬТРАФІОЛЕТОВОГО ОПРОМІНЕННЯ**

Пустова Н.А.

*Харківський національний медичний університет*

**Ключові слова:** канцерогени, рак шкіри, клітинні реакції, ультрафіолетове опромінення.

**Вступ.** Основні принципи впливу канцерогенів і вплив їх на розвиток пухлин були описані Percivall Pott. Він виявив зв'язок між розвитком раку мошонки у дорослих і дітей, що працюють сажотрусами, з виникненням раку. Ці принципи також характерні для раку, викликаного інсоляціей. Патологічний процес починається з впливу канцерогену, пошкодження ДНК і неможливості репарації ДНК або апоптотичної елімінації пошкодженої клетини. Мутантний ген виникає в одній клітині і потім накопичується в мутантному клоні. В окремих клітинах клону канцерогенний цикл повторюється і виникають нові мутації в інших генах. Сонячне світло діє на всіх ці етапи. Сонячне світло також впливає на сприйнятливу до його дії популяцію. Обидва види раку шкіри; базальноклітинний (БКР) і плоскоклітинний (ПКР) найчастіше виникають у пацієнтів зі світлою шкірою, блондинів або рудих, які швидше обгорають, ніж засмагають. У порівнянні з темношкірими пацієнтами ризик розвитку немеланомного раку шкіри збільшується в 10 разів у азіатів і в 100 раз у європейців. А у блондинів і рудих ризик підвищується в 2-12 разів, відповідно. Для меланоми характерна наступна расова закономірність: 1 (темношкірі): 1 (азіати): 15 (європейці) [1]. У негроїдної популяції БКР виникає рідко навіть у пацієнтів зі спадковим синдромом БКР (синдром Горліна або NBCCS) [2]. Розвиток пухлин у темношкірих пацієнтів часто пов'язаний з рубцями, але може залежати і від інсоляціі. Подібні закономірності обумовлені меншим вмістом меланіну в світлій шкірі, нижчу здатність до екранізації у феомеланину в порівнянні з еумеланіном, і більш інтенсивним утворенням фотосенсибілізованого реактивного кисню з феомеланіна [3]. Дослідження в галузі молекулярної біології встановили, що ультрафіолетове випромінювання (УВ), яке є активним компонентом сонячного світла, призводить до характерних мутацій, які призводять до виникнення БКР, ПКР і актинічниого кератозу (АК). Утворення мутантних клітин асоційоване з еластозом дерми вказує на хронічне УФ-опромінення. Дія УФВ обумовлено його здатністю частково проникати через озоновий шар атмосфери і роговий шар шкіри. Потім УФВ абсорбується ДНК. А ось УФС озоновий шар поглинає майже повністю, пропускаючи лише одну мільйонну частину (така доза використовується в бактерицидних лампах). В іншому випадку подібне опромінення було б летальним. УФА відрізняється високою проникаючою здатністю, але погано абсорбується ДНК. Проте хронічне опромінення УФА здатне викликати пухлини у мишей і злоякісну трансформацію в схильних клітинах людини. Кумулятивна доза сонячного світла, що потрібна для індукції БКР або ПКР у дорослих, досить висока, і становить 10000 і 7000 годин, відповідно. У пацієнтів на псоріаз, які отримували тривалу підтримуючу УФВ-фототерапію, ризик немеланомного раку шкіри був в 3-8 разів вище, ніж у людей, які працювали на відкритому повітрі. Незважаючи на те, що середня щорічна доза УФВ, що отримується пацієнтами з псоріазом, становила 22 Дж/см2 і була нижчою, ніж доза сонячного УФВ-опромінення, яка щорічно отримується людьми, що працювали на відкритому повітрі (134 Дж/см2). Деякі меланоми, мабуть, не залежать від інсоляції: пухлини слизових оболонок, долонь, підошов і нігтьового ложа в рівній мірі зустрічаються у людей з білою і темною шкірою, і їх частота з плином часу залишається постійною. У той же час частота меланом шкіри за останні десятиліття в багато разів збільшилась. Меланома очей у європеоїдів зустрічається частіше, ніж у осіб негроїдної раси, але частота її розвитку не залежить від географічної широти, і в останні десятиріччя не збільшилась [4]. Хоча ризик зовнішньої меланоми ока (меланоми повій і кон'юнктивальної меланоми) зменшується в високих широтах (зі зменшенням впливу сонця), ризик внутрішньої меланоми на ділянках очей, які не зазнають інсоляції (увеальной меланоми) як і ризик інших внутрішніх злоякісних пухлин у високих широтах зростає.

**Основна частина.** Надалі ми хотіли б описати етапи розвитку раку шкіри, індуковані УФ опроміненням і докладно зупинитися на клітинних реакціях, які виникають в організмі пацієнта.

***Етапи розвитку раку, індуковані УФ-опроміненням.*** При впливі на шкіру сонячного світла ризик виникнення пухлин зростає багаторазово. Для запобігання пошкодження сонцем шкіра реагує на гостру і хронічну експозицію УФО безліччю стресових реакцій.

***Клітинні реакції.***

***Апоптоз.*** Передача сигналів, індукована УФ, призводить до утворення клітин сонячного опіку - базальних і супрабазальних кератиноцитів з щільними, пікнотичними ядрами і інтенсивною еозинофільною цітоплазмою. Ці апоптотичні морфологічні характеристики супроводжуються формуванням патогномонічних розривів двох ланцюжків ДНК і розщепленням каспази 3. УФО-індукований апоптоз вимагає наявності сигналів як від пошкодженої ДНК, так і з цитоплазми: фотопродукти ДНК в активних генах запускають р53 і його регулятор Mdm2, але апоптоз також вимагає JNK і частково блокується антиоксідантамі. Хоча потрібний ФНО-а, ін'єкція ФНО-а не призводить до утворення клітин сонячного опіку, тому УФ-індукована передача сигналів з цитоплазми недостатня. В фібробластах, кератиноцитах або меланоцитах з нормальним р53, опромінених фізіологічними дозами УФВ або УФС, апоптоз відбувається швидше по внутрішньому мітохондріальному шляху, ніж по шляху рецептор смерті/каспаза В [5].

Крім того, апоптоз запобігає розвитку раку шляхом видалення пошкоджених УФО клітин, що називається «клітинним виправленням помилок» . У мишей з порушенням апоптозу внаслідок дефекту р53 або Fas-ліганда, або в результаті надлишкової експресії антиапоптотичного протеїну сюрвайвіна (Survivin) мутації накопичуються з підвищеною швидкістю. У разі сюрвайвіна частота розвитку ПКР збільшується. Гіперплазія епідермісу, розвивається через кілька днів після експозиції УФО, може відшкодувати клітини, втрачені в результаті апоптозу, або може видалити додаткові пошкоджені або мутантні клітини шляхом десквамації. Сигналом, що включає гіперплазію, є фотопродукти ДНК і рецептор епідермального фактора роста. УФА пригнічує УФВ-індукований апоптоз, отже, УФА може посилювати канцерогенез, перешкоджаючи елімінації пошкоджених ультрафіолетом клітин. Фібробласти дерми грають ключову роль в підтримці відповідних реакцій на УФО в епідермальних кератиноцитах. Для адекватної індукції біологічного старіння кератиноцитів після УФО необхідний інсуліноподібний фактор росту l (IGF-l), який секретується нормальними фибробластами людини. Індуковане ультрафіолетом біологічне старіння захищає кератиноцити від поширення індукованих УФ-опроміненням мутацій. У шкірі літніх людей знижена експресія IGF-1 в дермі, і старі кератиноцити пролиферують при наявності пошкодженої ультрафіолетом ДНК. Можливо, це призводить до посилення канцерогенного потенціалу в шкірі літніх людей [6].

***Популяції стовбурових клітин.*** У шкірі людини, яка піддається хронічного впливу УФВ, клони з мутантним р53 виявляються в обох сайтах стовбурових клітин. Вони спостерігаються в волосяному фолікулі, балдж-область якого забезпечує розвиток фолікула і бере участь в загоєнні ран, і в міжфолікулярному епідермісі, що підтримує гомеостаз в епідермісі, який також може брати участь у формуванні фоллікулов. Вважається, що ПКР виникає з міжфолікулярного епідермісу, тоді як дані гістологічних досліджень і тип експресії РТСН вказують на те, що БКР виникає в фоллікулах. Передача сигналів по шляху «hedgehog» за допомогою РТСН є ключовим фактором для підтримки популяції стовбурових клітин в шкірі і для регуляції розвитку волосяного фолікула і сальної желези. У шкірі людини або миші, на яку впливає хронічне УФ-опромінення, містяться розріджені базальні клітини з надзвичайно високим рівнем ДНК-фотопродуктов. Промоутер пухлини ТРА (12-О-тетрадеканоілфорбол 13-ацетат), який індукує проліферацію стовбурових клітин, викликає зникнення цих клітин і заміщення їх кластерами кератиноцитів з мутацією р53. Така поведінка нагадує поведінку стовбурових клітин, які знаходяться в спокої і погано відновлюються принаймні по батьківській ланцюжку ДНК, до отримання команди на початок поділу. Сприяючий імморталізаціі фермент теломераза зазвичай присутній тільки в базальному шарі епідермісу. Зміст цього ферменту підвищується в шкірі, схильної до інсоляції, в передракових ураженнях і тканинах раку [7].

***Клональна експансія мутантних клітин.***Одна мутантна клітина повинна клонально розмножитися для досягнення клінічно значимого розміру. Клональная експансія сприяє множинним генетичним ударним механізмам розвитку раку. Фізіологічні дози УФО викликають мутації з частотою приблизно 10-4/ген за кожний розподіл клітини. Специфічні мутації, необхідні для активації онкогена, спостерігаються рідко. Спонтанні мутації, що відображають помилки реплікації ДНК або пошкодження ДНК, що сформувалися в результаті температури тіла, зустрічаються також рідко, з частотою порядку 10-5. Імовірність мутації п'яти генів, таких як онкоген і два алелі двох певних супресорних генів, в кращому випадку становить 10-20. З огляду на захворюваність на рак шкіри в Австралії, яка становить 60%, тільки на підставі пошкодження генетичного матеріалу в одній клітині, така цифра була б неможливою. Навпаки, клональная експансія збільшує число мішеней для формування наступної мутації в 1000 разів. Клональная експансія стовбурових клітин зазвичай обмежується компартментом стовбурових клеток. Сонячне світло є ключовим двигуном клональной експансії за межі цієї області. Клони клітин з мутацією р53 в шкірі людини крупніше в ділянках, що піддаються хронічній інсоляціі. У мишей, клони з мутантним р53 перестають рости і регресують після закінчення УФВ-впливу, що вказує на експансію клону внаслідок індукованого УФ-опроміненням фізіологічного явища, а не в результаті необоротної мутаціі. Однією з цих фізіологічних подій є індукований УФ апоптоз. При виникненні мутації р53 механізм клітинного виправлення помилок дає зворотну реакцію: наступні епізоди експозиції УФО елімінують пошкоджені нормальні клітини, але зберігають резистентні до апоптозу мутантні клітини. Резистентний до апоптозу мутант більше не обмежується компартментом своїх стовбурових клітин і колонізує чутливий до апоптозу сусідній компартмент. Повторення цього процесу призводить до квантової клональной експансії. Вогнища АК також часто регресують після припинення опромінення. У той же час, плоскоклітинна карциноми не регресує. Отже, інвазивні пухлини не потребують більше промоутера. Таким чином, апоптоз має різний вплив на етапи прогресування раку шкіри. Він перешкоджає початковому виникненню нових мутацій р53, полегшує експансію мутантних по р53 клонів і папілом (за допомогою загибелі здатних до апоптозу клітин, сусідніх з мутантними клонами) і пригнічує мутації, які трансформують папіломи в ПКР [6].

**Висновки.** У даній статті ми розглянули питання, що стосуються деяких аспектів канцерогенезу, що виникає внаслідок ультрафіолетового опромінення. Описали клітинні реакції, індуковані впливом на шкіру ультрафіолетового опромінення. Розуміння цих механізмом може стати передумовою для розробки профілактики розвитку раку шкіри і впровадження нових терапевтичних підходів, які допоможуть позбавити людство від злоякісних пухлин шкіри, які виникають під впливом УФО.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Cress RD, Holly EA: Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic Whites, Hispanics, Asians, and Blacks: An analysis of California Cancer Registry data, 1988-93. *Cancer Causes Control 8*(2):246-252, 1997.

2. Howell JB: Nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Am Acad Dermatol 11:98-104, 1984.

3. Takeuchi S et al: Melanin acts as a potent UVB sensitizer to cause an atypical mode of cell death in murine skin. Proc Natl Acad Sci U S A 101:15076-15081, 2004.

4. Virgili G et al: Incidence of uveal melanoma in Europe. Ophthalmology 114(12):2309-2315, 2007.

5. Tournier C et al: Requirement of JNK for stress induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway. Science 288:870-874, 2000.

6. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т./Л.А. Голдсмит, С.И. Кац, Б.А. Джилкрест и др.; пер. с англ.; общ. ред Н.Н Потекаева, А.Н. Львова. Изд. 2-е, исп., перер., доп. – М.: Издательство Панфилова, 2015, Т. 2. - 2016.1216 с.: ил.

7. Pare JF, Sherley JL: Biological principles for ex vivo adult stem cell expansion. *urr Top Dev Biol 73*:141-171, 2006.

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ ВСЛЕДСТВИЕ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ**

Пустовая Н.А.

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Ключевые слова:** канцерогены, рак кожи, клеточные реакции, ультрафиолетовое облучение.

**Резюме.** В данной статье мы рассмотрели вопросы, касающиеся некоторых аспектов канцерогенеза, возникающего вследствие ультрафиолетового облучения. Описали клеточные реакции, индуцированные воздействием на кожу ультрафиолетового облучения. Понимание этих механизмом может стать предпосылкой для разработки профилактики развития рака кожи и внедрению новых терапевтических подходов, которые помогут избавить человечество от злокачественных опухолей кожи, которые возникают под влиянием УФО.

**SOME ASPECTS OF KANCEROGENESIS OF MALIGNANT TUMORS OF SKIN AFTER ULTRAPHYOLETE EXPOSURE**

Pustova N.A.

Kharkiv National Medical University

**Key words:** carcinogens, skin cancer, cellular reactions, ultraviolet irradiation.

**Abstract:** In this article, we have considered questions concerning certain aspects of carcinogenesis resulting from ultraviolet irradiation. Described cellular reactions induced by exposure to the skin of ultraviolet irradiation. Understanding these mechanisms can be a prerequisite for the development of prevention of skin cancer and the introduction of new therapeutic approaches that will help to rid humanity of malignant skin tumors that arise under the influence of UFOs.