

УДК 616.006–613.6

[Тарских М.М.¹], Шумбасов М.А.³, Колесников С.И.², Задов В.Е.⁴**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАНЦЕРОГЕННОСТИ ПРОМЫШЛЕННОГО МОНОМЕРА АКРИЛОНИТРИЛА**¹Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева, ул. Ады Лебедевой, 89, г. Красноярск, РФ, 660049;²ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ул. Тимирязева, 16, г. Иркутск, РФ, 664003;³Красноярский Краевой клинический онкологический диспансер, ул. 1-я Смоленская, 16, Красноярск, РФ 660133;⁴ГБОУ ВПО «Сибирский государственный технологический университет», пр. Мира 82, Красноярск, РФ, 660049

В воздухе рабочей зоны Красноярского завода синтетического каучука (КЗСК) выявлено значительное превышение ПДК акрилонитрила (АН). У 10,8% работавших в таких условиях сотрудников завода радиоиммунный анализ определил в крови высокие показатели содержания раково-эмбрионального антигена, причем у каждого пятого этой группы после клинического обследования были выявлены злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. Ретроспективный статистический анализ за 20-летний период показал, что 48% сотрудников, работавших во вредных цехах, впоследствии погибли от злокачественных новообразований различной локализации. Полученные данные доказывают, что промышленный мономер акрилонитрил является облигатным канцерогеном для человека.

Ключевые слова: акрилонитрил; экологический мониторинг; злокачественные новообразования.

[Tarskikh M.M.¹], Shumbasov M.A.³, Kolesnikov S.I.², Zadov V.E.⁴ **Comparative evaluation of cancerogeneity caused by industrial monomer Acrylonitril.** ¹Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V.P. Astafiev, 89, Ada Lebedeva str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660049; ²Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, 16, Timiryazev str., Irkutsk, Russian Federation, 664003; ³Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center, 16, Smolenskaya 1st str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660133; ⁴Siberian State Technological University, 82, Mira Ave., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660049

Considerable excess of MAC for acrylonitril was detected in workplace air of Krasnoyarsk synthetic rubber plant. In 10.8% of workers exposed to such conditions, high levels of serum cancer embryonic antigen were revealed by radioimmune assay, and one fifth of this group were diagnosed as having gastro-intestinal malignancies after clinical investigations. Retrospective statistic analysis over 20 years demonstrated that 48% of personnel working in hazardous workshops died with various malignancies afterwards. The data obtained prove that industrial monomer acrylonitril is obligatory human carcinogen.

Key words: acrylonitril; ecologic monitoring; malignancies

На настоящий момент нет убедительных фактов, свидетельствующих о четкой связи влияния АН на канцерогенез у человека [2,4,9], а накопленные данные весьма противоречивы, что делает необходимым проведение дальнейших клинико-эпидемиологических исследований, а также поиск способов прогноза канцерогенного риска акрилата. Несколько лет назад появились работы, выражающие сомнения по поводу наличия у АН канцерогенного действия [12,13,14]. В то же время СанПиН 1.2.2.2353–08 значительно расширил понятие о канцерогене и включил в него все вещества, воздействие которых вызывает или достоверно увеличивает частоту возникновения доброкачественных и/или злокачественных опухолей у людей и/или животных.

Цель исследования — выявить свидетельства канцерогенности АН для человека и определить, является ли акрилонитрильное производство производством доказанного канцерогенного риска.

Материал и методики. Содержание АН в воздухе рабочей зоны КЗСК определялось газохроматографическим методом. Для этого у 25 человек, среди которых были рабочие основных профессий, контактирующие в производственном процессе с АН с помощью специально изготовленных пластиковых воздухозаборников с перфорированной крышкой, содержащих 3 мл воды и прикрепленных к лацканам верхней одежды вышеуказанных лиц, отбирались пробы воздуха на рабочем месте в течение 1 рабочего дня (8 часов). Определение АН в воздухе рабочей зоны проводилось путем анализа экспонированного в течение смены водного раствора при неизбежном его взбалтывании во время ходьбы персонала, что приводит к давлению паров АН в окружающем воздухе и его концентрации в водной фазе в состоянии равновесия [6]. Данный подход был применен с учетом достаточной растворимости АН в воде, и в связи с этим для определения его содержания в воздухе возможно использование закона Рауля [8].

К рабочим основных профессий на заводе относились: I группа — слесари (чистильщики и ремонтники) — 10 человек, II группа — аппаратчики — 8 человек — в цехах приготовления шихты, полимеризации и выделения каучука; III группа — инженерно-технические работники — 7 человек. Контрольную группу составили 105 человек, занятых в хозяйственных службах и выполняющих близкие по энерготратам работы, но не контактирующие с исследуемым ксенобиотиком. Средний возраст работающих составлял 40 лет (от 25 до 50 лет), средний стаж работы на предприятии 10–15 лет. Во всех группах были как курящие, так и некурящие.

Для исследования содержания опухолевых маркеров использовался метод радиоиммунного анализа [11]. Кровь из вены забиралась у лиц основных профессий КЗСК, транспортировалась в течение 30 минут в специальных холодильниках, после чего в ней определялись опухолевые белки или маркеры — раково-эмбриональный антиген (РЭА), альфа-фетопротеин (АФП), β_2 -микроглобулин (β_2 -МКГ) с помощью радиоиммунологических наборов Рио-РЭА, Рио-АФП и Рио-Бета-2-микро- I^{125} (Минск). Статистический анализ смертности среди сотрудников вредных цехов КЗСК за двадцатилетний период проводился по больничным листам, картам учета движения сотрудников по заводу, предоставленным кадровым аппаратом предприятия, и по данным паспортного стола (сви-

детельства о смерти). Всего было проанализировано 5400 карт сотрудников завода.

Полученные данные подвергались математической обработке для вычисления средней арифметической и стандартной ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий сравниваемых параметров рассчитывалась с использованием t -критерия Стьюдента, статистических программ «Microsoft Excel», StatSoft STATISTICA 6.0. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения значимости отличий показателей смертности использовался критерий Пирсона «хи-квадрат».

Результаты исследования и их обсуждение.

В рамках экологического мониторинга производилась оценка состояния окружающей среды на КЗСК, где используется АН, а именно: определение его в воздухе рабочей зоны слесарей (группа I), аппаратчиков (группа II), а также инженерно-технических работников и лиц смежных профессий (группа III) (табл. 1).

Как следует из табл. 1, содержание АН в воздухе рабочей зоны Красноярского завода синтетического каучука значительно превышает среднесменную ПДК, равную $0,5 \text{ мг/м}^3$ [3]. Особенно подвержены воздействию АН рабочие основных профессий завода — слесари и аппаратчики (табл. 1). Предшествующие данному исследованию результаты мониторингирования воздуха рабочей зоны основных профессий предприятия также свидетельство-

Таблица 1

Содержание акрилонитрила в воздухе рабочей зоны КЗСК

Группа обследуемых	Профессия обследуемых (рабочая зона)	Среднегрупповое среднесменное содержание АН, мг/м^3
I	Слесари	$3,23 \pm 0,6$
II	Аппаратчики	$5,76 \pm 1,1$
III	Инженерно-технические работники и лица смежных профессий	$1,57 \pm 0,3$

Таблица 2

Среднее содержание раково-эмбрионального антигена в крови рабочих КЗСК, имеющих профессиональный контакт с АН

Среднее содержание РЭА в крови большинства тестируемых, нг/мл , $n = 124$ (89,2%)	Среднее содержание РЭА в крови сотрудников завода, относящихся к группе риска, нг/мл , $n = 15$ (10,8%)	Содержание РЭА в крови здоровых людей, нг/мл
$10,87 \pm 0,54$	$25 \pm 2,2^*$	0–4

Примечание: * — достоверность различий с показателями РЭА у здоровых людей и его содержанием в крови большинства тестируемых ($p < 0,001$).

Таблица 3

Содержание раково-эмбрионального антигена в крови рабочих КЗСК, профессионально подверженных воздействию АН, отнесенных к группе риска

№	Значения РЭА, нг/мл	№	Значения РЭА, нг/мл	№	Значения РЭА, нг/мл
1	29,32	6	24,60	11	27,60
2	26,30	7	25,00	12	48,80
3	37,35	8	24,40	13	31,60
4	36,60	9	24,40	14	24,60
5	26,50	10	26,50	15	33,00

вали о превышении содержания АН в 19–45% всех проб и составляли в рабочей зоне слесарей $13,2 \pm 1,36$ мг/м³, аппаратчиков $20,1 \pm 2,56$ мг/м³ [4]. Примерно такие же концентрации (до 23 мг/м³) отмечены польскими исследователями на предприятии искусственного волокна в полимеризационном и прядильных цехах [4].

Среднее содержание РЭА в крови большинства тестированных сотрудников завода, как видно из таблицы 2, составляло $10,87 \pm 0,54$ нг/мл, что превышает границу нормальных показателей [5]. В качестве пояснения следует отметить, что РЭА оказался наиболее чувствительным из всех определяемых опухолевых маркеров: содержание АФП и β_2 -МКГ в крови рабочих Красноярского завода синтетического каучука не превышало нормальный уровень. Количество таких проб среди тестированных сотрудников составляло 89,2% (табл. 2). Остальные же сотрудники завода, имевшие по результатам обследования самые высокие показатели РЭА (10,8%), были отнесены к группе риска (табл. 3). Как видно из таблицы 3, уровень РЭА в крови этих людей варьируется в широких пределах — от 24,4 до 48,8 нг/мл, составляя в среднем $25,0 \pm 2,2$ нг/мл, что многократно превышает показатели РЭА в крови здоровых людей [5] и его значения в крови большинства сотрудников завода ($p < 0,001$).

Последующее клиническое обследование лиц, имеющих высокие показатели РЭА, значительно превышающие его значения в крови здоровых людей показало, что у 20% из них имелись злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, детальный анализ причин смерти сотрудников вредных цехов КЗСК за двадцатилетний период (с 1980 по 2000 гг.), установил, что из 150 работавших на заводе во вредных цехах 72 (48%) умерли от злокачественных новообразований (табл. 4).

Следует, однако, помнить основные характеристики профессионального рака: а) неотличимость в биологическом и клиническом отношении злокачественных новообразований, вызванных воздействием канцерогенов на производстве, от опухолей, возникших под влиянием других причин; б) длительный латентный период развития составляет в среднем 15–18 лет, что осложняет установление связи злокачественных новообразований с профессией, особенно у лиц, оставивших канцерогенноопасное производство; в) наличие дозоотчетной и дозоэффективной связей между уровнем воздействия и/или его длительностью и вероятностью возникновения злокачественных новообразований; г) неоднородность популяции, в том числе и профессиональных групп, в отношении чувствительности к канцерогенному воздействию (возрастные, половые, генетически детерминированные различия в способности метаболизировать канцерогены, состояние здоровья, особенности образа жизни). Учет вышеуказанных причин, безусловно, может привести к снижению процента лиц, умерших от злокачественных новообразований, возникших, предположительно, в результате воздействия АН в статистических исследованиях. Но

Таблица 4

Причины смерти сотрудников вредных цехов Красноярского завода синтетического каучука за период с 1980 по 2000 гг.

Локализация опухолевого процесса	Число больных
Рак легких	25
Рак желудка	9
Рак толстого кишечника	3
Рак прямой кишки	4
Рак печени	3
Рак поджелудочной железы	2
Рак молочной железы	7
Лимфопролиферативные заболевания:	5
— хронический лимфолейкоз	4
— злокачественные лимфомы	1
Рак яичника	2
Рак матки	3
Рак почки	2
Рак простаты	3
Рак гортани	1
Рак языка	1

принятая на сегодняшний день беспороговая концепция действия канцерогенов предполагает, что любая доза канцерогена (сколь угодно малая) может вызвать мутацию, инициировать клетки-мишени и др.

Совокупность всех полученных данных дает возможность с высокой степенью вероятности утверждать, что широко распространенный промышленный мономер АН является обязательным (облигатным, безусловным) канцерогеном для человека. Об этом свидетельствует высокий процент умерших (20%) сотрудников завода с высоким РЭА от злокачественных новообразований. Высокое содержание АН, связанного с эритроцитарным гемоглобином работающих на данном предприятии, — самый современный показатель мониторинга внутренней дозы ядов, применяемый также и для прогноза их канцерогенного действия на фоне превышения ПДК АН в воздухе рабочей зоны завода, а значит, и в районе его расположения [1,2,4,7].

Следует отметить, что аддукты АН с гемоглобином отсутствовали у лиц контрольной группы и, соответственно, в пробах гемоглобина от курящих и некурящих людей этой группы, что свидетельствует о специфичности данного подхода в отношении биомониторинга АН [4]. Более того, содержание аддуктов АН в гемоглобине работавших с АН не зависело от стажа профессионального контакта с мономером [1], что подтверждает беспороговую концепцию канцерогенеза, принятую в настоящем времени. И, наконец, нельзя не отметить высокую смертность от онкозаболеваний бывших сотрудников этого производства и людей, проживающих в районе его расположения [1,10]. Проводя стратификацию риска акрилонитрильного производства на Красноярском заводе синтетического каучука, следует оценивать ее как высокую в отношении канцерогенного действия акрилонитрила на человека.

Результаты статистических исследований свидетельствуют о том, что смертность от онкологических заболеваний в Ленинском районе Красноярск, где находится КЗСК, превышала таковую по городу в целом. При этом смертность на КЗСК в исследуемый период времени была значительно выше, чем смертность в районе его расположения.

Выводы:

1. Промышленный мономер АН предполагается признавать обязательным (облигатным) канцерогеном для человека.

2. Существующее в России акрилонитрильное производство, исходя из полученных данных на Красноярском заводе синтетического каучука, дает основание считать производством высокого канцерогенного риска для человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 12–14)

1. Акрилаты: нейротоксичность и канцерогенез / Тарских М.М., Климацкая Л.Г., Колесников С.И. и др. — М.: изд-во РАМН, 2013. — 238 с.

2. Акрилонитрил. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. — Женева: ВОЗ, 1987. — №28. — 113 с.

3. ГН 2.2.5.1313–03 Химические факторы производственной среды. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы. — Департамент Госсанэпиднадзора Минздрава РФ. — М., 2003.

1. Иванов В.В., Климацкая Л.Г. Биомониторинг в предупреждении экологических болезней. — Красноярск, 1996. — 157 с.

5. Кушлинский Н.Е., Трапезников Н.Н. // Клинич. лаб. диагностика. — 2000. — №9. — С. 3–5.

6. Методические указания. МУК 2.3.3.052–96. Госкомсанэпиднадзор России. — М., 1996.

7. Молекулярно — клеточные механизмы токсичности ксенобиотиков, профессионально обусловленных и экологических заболеваний / Иванов В.В., Котловский Ю.В., Климацкая Л.Г. и др. — Новосибирск: «Наука», 2004. — 224 с.

8. Основы физической химии. Теория и задачи. Экзамен. — М., 2005. — С. 88.

9. СанПиН 1.2. 2353. — 08. Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности, утв. 21.04.08. №27 — М.: Департамент Госсаннадзора Минздрава РФ, 2008.

10. Тарских М.М., Шумбасов М.А., Климацкая Л.Г. // Тезисы российско-японского симпозиума медицинского обмена. — Красноярск, 2005. — С. 631.

11. Чеботарева Э.Б. Радиоиммунологический анализ в онкологии. — Киев, 1984. — 144 с.

REFERENCES

1. Tarskikh M.M., Klimatskaya L.G., Kolesnikov S.I., et al. Acrylates: neurotoxicity and carcinogenesis. — Moscow, izd-vo RAMN, 2013. — 238 p. (in Russian).

2. Acrylonitril. Hygienic criteria of environmental state. — Zheneva: WHO, 1987; 28. — 113 p. (in Russian).

3. GN 2.2.5.1313–03 Chemical occupational factors. Maximally allowable concentrations (MAC) for chemical hazards in workplace air. Hygienic norms. Departament Gossanepidnadzora Minzdrava RF. — Moscow, 2003 (in Russian).

4. Ivanov V.V., Klimatskaya L.G. Biomonitoring in prevention of ecologic diseases. — Krasnoyarsk, 1996. — 157 p. (in Russian).

5. Kushlinskiy N.E., Trapeznikov N.N. Klinicheskaya lab. Diagnostika, 2000; 9: 3–5 (in Russian).

6. Methodic recommendations. MUK 2.3.3.052–96. Goskomsanepidnadzor Rossii. — Moscow, 1996 (in Russian).

7. Ivanov V.V., Kotlovskiy Yu.V., Klimatskaya L.G., et al. Molecular and cellular mechanisms of xenobiotics toxicity, of occupationally related and ecologic diseases. — Novosibirsk: «Nauka», 2004: 224 p. (in Russian).

8. Physical chemistry basics. Theory and tasks. Examination. — Moscow, 2005. — 88 p. (in Russian).

9. SanPiN 1.2. 2353. — 08. Carcinogenic factors and main requirements for prevention of carcinogenic danger, approved 21.04.08. №27. — Moscow: Departament Gossannadzora Minzdrava RF, 2008 (in Russian).

10. Tarskikh M.M., Shumbasov M.A., Klimatskaya L.G. Thesis of Russian-Japan symposium on medical exchanges. — Krasnoyarsk, 2005. — 631 p. (in Russian).

11. Chebotareva E.B. Radio-immunologic assay in oncology. Kiev, 1984; 144 (in Russian).

12. Cole P., Mandel J.S., Collins J.J. // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 2008. — Vol. 52(3). — P. 342–351.

13. Sakurai H. // Industrial Health. — 2000. — Vol. 38. — №2. — P. 165.

14. Swaen G.M.H., Bloemen L.J.N., Twisk J. et al. // J of Occupational and Environmental Medicine. — 2004. — Vol. 46. — №7. — P. 691–698.

Поступила 18.06.2015

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарских Михаил Михайлович (Tarskikh M.M.),

проф. каф. физиологии и основ безопасности жизнедеятельности КГПУ им. В.П. Астафьева, д-р мед. наук. E-mail: mtarskih@mail.ru.

Колесников Сергей Иванович (Kolesnikov S.I.),

гл. науч. сотр. ФГБНУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека», проф. МГУ им. Ломоносова, акад. РАН. E-mail: sikolesnikov2012@gmail.com.

Шумбасов Максим Александрович (Shumbasov M.A.),

зав. дневным хирургическим стац. Красноярского Краевого клинического онкологического диспансера. E-mail: shumbasov.max@rambler.ru.

Задов Владимир Ефимович (Zadov V.E.),

доц. каф. физич. и аналитич. химии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный технологический университет», канд. физ.-мат. наук. E-mail: Zeus1982@mail.ru