

**СПОСОБЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ОНКОПАТОЛОГИИ И МЕРЫ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛИЦ, ПРОФЕССИОНАЛЬНО ПОДВЕРЖЕННЫХ ДЛИТЕЛЬНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ АКРИЛОНИТРИЛА**

*Тарских М. М.* – канд. мед. наук, доцент,

«Красноярский государственный педагогический университет им.

ВП. Астафьева», г. Красноярск, Россия

Аннотация. Определение содержания акрилонитрила в воздухе рабочей зоны Красноярского завода синтетического каучука показало значительное превышение предельно-допустимой концентрации (ПДК). Проведение исследований с использованием радиоиммунного анализа показало, что 10,8% всех тестируемых сотрудников завода имели высокие показатели содержания в крови раково-эмбрионального антигена. У 20% лиц, отнесенных к группе риска, после клинического обследования были выявлены злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. Кроме того, сотрудники предприятия в 57% случаев имели аддукты акрилонитрила, связанные с гемоглобином эритроцитов. Совокупность полученных данных свидетельствует о высоком канцерогенном риске акрилонитрильного производства. Исходя из этого, обоснованы критерии и меры социальной реабилитации лиц, профессионально подверженных длительному воздействию акрилонитрила.

Ключевые слова: *акрилонитрил, экологический мониторинг, злокачественные новообразования.*

Annotation: the determination of the content of acrylonitrile in air of the working zone of the Krasnoyarsk plant of synthetic rubber showed the significant exceeding of the maximum permissible concentration (PDK). Conducting studies with the use of radio-immune analysis showed that 10,8% of all examined

colleagues of plant had the high indices of the content in the blood of cancerous-embryonic antigen. In 20% of persons, in reference to the risk group after clinical inspection were revealed malignant new formations of gastrointestinal tract. Furthermore, the colleagues of enterprise in 57% of cases had additive products of acrylonitrile, connected with hemoglobin of erythrocytes. The totality of obtained data testifies about the high carcinogenic risk of acrylonitrile production. Based on this, are substantiated criteria and measures of the social rehabilitation of the persons, professionally subjected to the lasting effect of acrylonitrile.

Key words: *acrylonitrile, ecological monitoring, malignant new formation*

#### Введение

На настоящий момент нет убедительных фактов, свидетельствующих о четкой связи влияния акрилонитрила (АН) на канцерогенез у человека [1], 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, свидетельствующие о том, что МАИР понизило АН с «вероятно канцерогенного» соединения на «возможно канцерогенное для людей» [9,10,11]. 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. Согласно этому определению АН снова попал в перечень лишь «возможно канцерогенных факторов» химической природы, загрязняющих окружающую среду, в контакте с которым находятся сотни тысяч людей во всем мире [6].

#### Цель исследования

Изучить молекулярно-клеточные механизмы и последствия воздействия АН с целью разработки способов оценки риска возникновения онкологических заболеваний, их ранней диагностики, а также мер

профилактического характера.

#### Материалы и методы

Содержание АН в воздухе рабочей зоны Красноярского завода синтетического каучука определялось газохроматографическим методом. Для этого у 24 человек, среди которых были рабочие основных профессий – слесари и аппаратчики, а также инженерно-технические работники, контактирующие в производственном процессе с АН, с помощью специально изготовленных воздухозаборников, содержащих 3 мл воды и прикрепленных к одежде вышеуказанных лиц, отбирались пробы воздуха на рабочем месте. Для изучения способности АН связываться с макромолекулами был использован способ определения АН в его аддуктах с гемоглобином, разработанный В.В. Ивановым и Л.Г. Климацкой [3]. Количественное определение АН проводилось на газовом хроматографе Shimadzu 14А с использованием капиллярной колонки ДВ-WAX. Количество АН оценивалось по площади пика с использованием программируемого процессора Chromatopac C-RGA, Shimadzu. Исследование содержания опухолевых маркеров проводилось методом радиоиммунного анализа. Кровь из вены забиралась у лиц основных профессий Красноярского завода синтетического каучука, после чего в ней определялись опухолевые белки, или маркеры – раково-эмбриональный антиген (РЭА), альфа-фетопротеин (АФП) и  $\beta_2$ -микроглобулин ( $\beta_2$ -МКГ). Статистический анализ смертности среди сотрудников вредных цехов Красноярского завода синтетического каучука за двадцатилетний период проводился по больничным листам, картам учета движения сотрудников по заводу, предоставленным кадровым аппаратом предприятия и по данным паспортного стола (свидетельства 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. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Математический расчет выполнялся с помощью статистической программы «Microsoft Excel».

#### Результаты исследования и их обсуждение

Первоначально в рамках экологического мониторинга производилась оценка состояния окружающей среды на Красноярском заводе синтетического каучука, 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).

Таблица 1

Содержание акрилонитрила (АН) в воздухе рабочей зоны Красноярского завода синтетического каучука.

Группа обследуемых	Профессия обследуемых (рабочая зона)	Среднегрупповое содержание АН, мг/м <sup>3</sup>
I	Слесари	3,23±0,6
II	Аппаратчики	5,76±1,1
III	Инженерно-технические работники и лица смежных профессий	1,57±0,3

Как следует из таблицы 1, содержание АН в воздухе рабочей зоны Красноярского завода синтетического каучука значительно превышает ПДК, равную 0,5 мг/м<sup>3</sup> [1,2]. Особенно подвержены воздействию АН рабочие основных профессий завода – слесари и аппаратчики (табл.1). Далее наша стратегия была направлена на активный поиск и выявление тех сотрудников завода, у которых могли развиваться токсические эффекты в результате

воздействия АН, хотя и не выраженные клинически. Для этого был использован подход, основанный на биологическом мониторинге и исходящий из патогенеза интоксикаций. Очевидно, что при одном и том же уровне вещества в окружающей среде из-за различий в путях поступления, биотрансформации и выведения количество ксенобиотика или его метаболитов, достигающих поражаемой рецепторной мишени может быть неодинаковым из-за индивидуальных различий. Вышеуказанные соображения заставили нас в своей работе от экологического мониторинга перейти к определению внутренней дозы для более точного выявления лиц, подверженных воздействию АН. В наших опытах определялась внутренняя доза АН, связанная с гемоглобином эритроцитов, у лиц группы I и II. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание аддуктов АН в гемоглобине крови рабочих Красноярского завода синтетического каучука в зависимости от стажа работы.

Рабочие производства синтетического каучука	Уровень или доза воздействия	Период воздействия	Содержание АН ммоль/моль НВ
	До 7 ррм (16 мг/м <sup>3</sup> ) – эквивалентно ежедневному воздействию	1 – 5 лет	4,5 – 33,5
	1,3 мг/кг АН	5 – 10 лет	3,8 – 17,4

Примечание: рабочие подвергались воздействию АН 40 часов в неделю при постоянной работе. ррм – обозначение концентрации в частицах на миллион. Для АН 1 ррм = 2,17 мг/м<sup>3</sup>. Расчеты в ррм даны для удобства сравнения ПДК в России и за рубежом.

Анализ проб, взятых из крови рабочих завода АН синтетического каучука, показывает, что 57% обследованных имеют аддукты АН с гемоглобином. Показатель не зависел от стажа работы. При этом следует отметить, что концентрации АН, имеющиеся в рабочей зоне цехов

приготовления шихты, полимеризации и выделения каучука в 19 – 45% всех проб были значительно выше ПДК и достигали  $16\text{мг/м}^3$ , что подтверждается предыдущими многолетними исследованиями, проводимыми в нашей лаборатории [3,4]. Эта доза, включающая концентрации, определенные нами для рабочих основных профессий на заводе – слесарей и аппаратчиков – может считаться внешней (таблица 1). Она принципиально отличается от определенной нами внутренней (действующей) дозы. Данные результаты четко показали преимущество биомониторинга: при одной и той же регистрируемой внешней дозе АН у 43% рабочих не обнаружено аддуктов АН с гемоглобином, что указывает на роль индивидуальных различий. Следует отметить, что аддукты АН с гемоглобином не были обнаружены в крови контрольной группы рабочих, занятых в хозяйственных службах завода и выполняющих близкие по энергозатратам работы.

Следующий этап работы был также основан на биологическом мониторинге. Определение опухолевых маркеров, по мнению ряда авторов, должно быть обязательно включено в комплекс диагностических мероприятий у лиц, относящихся к группе повышенного риска (работающих в условиях профессиональной вредности) [5]. В соответствии с вышеуказанными рекомендациями нами на Красноярском заводе синтетического каучука было отобрано 139 человек, в число которых входили лица основных профессий завода. У лиц, входящих в данную группу, в целях ранней диагностики злокачественных новообразований в крови определялись опухолевые маркеры – РЭА, АФП и  $\beta_2$ -МКГ. Результаты тестирования представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, среднее содержание РЭА в крови большинства тестируемых сотрудников завода, было в пределах  $10,87 \pm 0,54$  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  $\beta_2$ -МКГ в крови рабочих Красноярского завода синтетического каучука не превышало нормальный уровень.

Таблица 3

Среднее содержание раково-эмбрионального антигена (РЭА) в крови рабочих Красноярского завода синтетического каучука, имеющих профессиональный контакт с АН.

Среднее содержание РЭА в крови большинства тестированных, 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±0,54	25±2,2*	0-4

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

Количество таких проб среди тестированных сотрудников составляло 89,2% (табл.3). Остальные же сотрудники завода, имевшие, по результатам нашего обследования, самые высокие показатели РЭА (10,8%) были отнесены нами к группе риска. Последующее клиническое обследование лиц, имеющих самые высокие показатели РЭА, многократно превышающие его значения в крови здоровых людей и отнесенных к группе риска показало, что у 20% из них имелись злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. Кроме того, проведенный нами статистический анализ причин смертности сотрудников вредных цехов Красноярского завода синтетического каучука за 20-летний период (1980–2000 гг.) показал, что из 150 сотрудников, работавших на заводе во вредных цехах 72 человека умерли от злокачественных новообразований, что составило около 49% [8]. И, наконец, нельзя не отметить высокую смертность от злокачественных новообразований людей, проживающих в районе расположения предприятия

в настоящем времени [7]. Это вместе с результатами вышеуказанных исследований может свидетельствовать о высоком канцерогенном риске акрилонитрильного производства. Таким образом, совокупность полученных нами данных дает возможность с высокой степенью вероятности утверждать, что широко распространенный промышленный мономер АН является обязательным (облигатным, безусловным) канцерогеном для человека. Исходя из этого, и был разработан и применен алгоритм санитарно-гигиенических мероприятий на предприятии по производству синтетического каучука – для выявления именно такой клинической ситуации! Она выше была охарактеризована высоким риском развития злокачественных новообразований, а алгоритм графически представлен на рис. 1. При этом следует отметить, что констатация только одного алкилирования АН биомакромолекул (т.е. обнаружение аддуктов АН с гемоглобином у сотрудников акрилонитрильного производства) еще не является убедительным доказательством высокого канцерогенного риска: важно при этом выявление повышенной концентрации РЭА в крови данного контингента лиц – дополнительного аргумента в пользу сформировавшейся онкопатологии! Совокупность обоих критериев, характеризующих группу риска с соответствующими рекомендациями, представлена на рисунке 1:

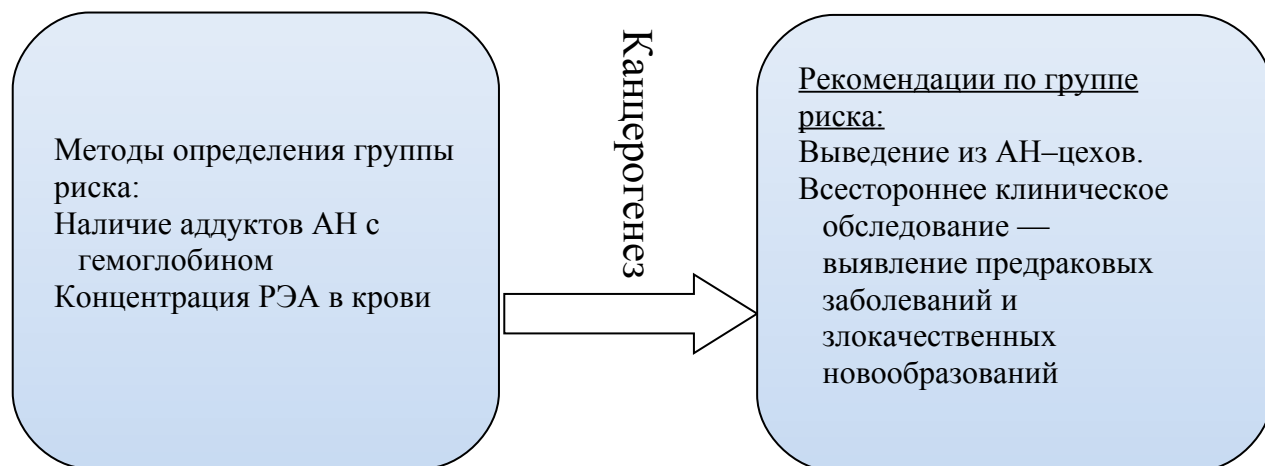




Рис. 1. Критерии наличия онкопатологии у людей, профессионально подверженных воздействию АН и медико-профилактические меры

#### Выводы

1. АН является облигатным (обязательным) канцерогеном для человека, а предприятия, где в технологической цепи используется данный мономер, могут характеризоваться как производства доказанного профессионального риска.
2. Использование метода определения аддуктов АН с гемоглобином у лиц, профессионально подверженных воздействию АН в сочетании с обнаружением высоких концентраций раково-эмбрионального антигена (РЭА) дает возможность выделять группу риска с большой вероятностью наличия сформировавшейся онкопатологии, а также предраковых заболеваний желудочно-кишечного тракта. Приведенные рекомендации по группе риска могут рассматриваться как меры социальной реабилитации лиц, подвергавшихся длительному воздействию АН.

#### Литература

1. Акрилонитрил. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. – Женева: ВОЗ, 1987. №28. 113 с.
2. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. Государственные санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. Раздел «Химические факторы производственной среды. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Гигиенические нормативы. ГН 2.2.5.1313-03. – Департамент Госсанэпиднадзора Минздрава РФ. М., 2003.
3. Иванов В.В., Климацкая Л.Г. Биомониторинг в предупреждении экологических болезней. Красноярск, 1986. – 157 с.
4. Иванов В.В., Котловский Ю.В., Климацкая Л.Г. и др. Молекулярно–

- клеточные механизмы токсичности ксенобиотиков, профессионально обусловленных и экологических заболеваний. Новосибирск, 2004. 224с.
5. Кушлинский Н.Е., Трапезников Н.Н. Современные возможности клинической биохимии в онкологии. Последние факты и новые концепции // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. №9. С.3–5.
  6. СанПиН 1.2. 2353. – 08. Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности, утв. 21.04.08. №27.
  7. Тарских М.М., Шумбасов М.А., Климацкая Л.Г. Канцерогенный риск и отдаленные последствия воздействия акрилонитрила // Тезисы российско-японского симпозиума медицинского обмена. Красноярск, 2005. С.631.
  8. Тарских М.М., Шумбасов М.А., Колесников С.И. Канцерогенность акрилонитрила и оценка возможностей патогенетической коррекции.
  9. токсичности акрилата и противоопухолевого антрациклина доксорубина при химиотерапии опухолей // Вестник РАМН. Москва, 2013. №2. С.63-66.
  10. Cole P., Mandel J.S., Collins J.J. Acrylonitrile and cancer: a review of the epidemiology // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2008. Vol.52(3). P.342–351.
  11. Sakurai H. Carcinogenicity and Other Health Effects of Acrylonitrile with Reference to Occupational Exposure Limit // Industrial Health. 2000. Vol.38. N2. P.165–180.
  12. Swaen G.M.H., Bloemen L.J.N., Twisk J. e.a. // Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2004. Vol. 46. N7. p.691- 698.