

УДК 613.6–036.745:615.277.3

**М. М. Тарских**, Л. Г. Климацкая, М. А. Шумбасов

**Канцерогенность акрилонитрила: критерии и меры  
медико-социальной реабилитации лиц,  
профессионально подверженных длительному воздействию яда**

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. Из них у 20 % после клинического обследования были выявлены злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. Статистический анализ за 20-летний период показал, что примерно 49 % работавших на заводе во вредных цехах впоследствии погибли от злокачественных новообразований различной локализации.

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

**М. М. Tarskih**, L. G. Klimatskaya, M. A. Shumbasov

**Carcinogenicity of acrylonitrile: criteria and measures  
of medico-social rehabilitation of the persons, professionally subjected  
to the lasting effect of poison**

Determination of the acrylonitrile content in air of the working zone of the Krasnoyarsk synthetic rubber plant showed a significant excess of maximum permissible concentration (MPC). Research using radioimmunoassay showed that 10,8 % of the tested plant employees had high levels of carcinoembryonic antigen in the blood.

After a clinical examination malignant neoplasms of the gastrointestinal tract were revealed in 20 % of these employees. Statistical analysis of the 20-year period showed that approximately 49 % persons that worked in hazardous workshops of the plant subsequently died from malignant tumors of various localization.

**Keywords:** acrylonitrile, ecological monitoring, malignant tumors.

### 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» [8, 9]. Сан-ПиН 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].

### Методика исследования

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-WАХ. Количество АН оценивалось по площади пика с использованием программируемого процессора Chromatorac 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 5 400 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 и статистических программ «Microsoft Excel», «StatSoft STATISTICA 6.0». Статистическая значимость различий «опыт-контроль» при оценке роли аддуктов АН с эритроцитами в формировании онкопатологии оценивалась по точному критерию Фишера:  $p = 0,028 (<0,05)$ .

### Результаты исследования

В рамках экологического мониторинга нами 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> [2, 3]. 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 (возможно, не выраженные клинически) в результате воздействия АН. 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, под-

*Канцерогенность акрилонитрила: критерии и меры медико-социальной реабилитации лиц, профессионально подверженных длительному воздействию яда*

верженных воздействию АН. В наших опытах определялась внутренняя доза АН, связанного с гемоглобином эритроцитов у лиц I и II группы. Результаты представлены в Таблице 2.

**Таблица 2**

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

	Уровень или доза воздействия	Период воздействия	Содержание АН ммоль/моль НВ
Рабочие производства синтетического каучука	До 7 ppm (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. ppm – обозначение концентрации в частицах на миллион. Для АН 1 ppm = 2,17 мг/м<sup>3</sup>. Расчеты в ppm 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 мг/м<sup>3</sup>, что подтверждается предыдущими многолетними исследованиями, проводимыми в нашей лаборатории [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. Полученные 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 разли-

чий. 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.

**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 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±0,54	25±2,2*	0–4

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

Как видно из Таблицы 3, среднее содержание РЭА в крови большинства тестируемых сотрудников завода было в пределах 10,87±0,54 нг/мл, что превышает границу нормальных показателей [7]. 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 нормального уровня.

Количество таких проб среди тестированных сотрудников составляло 89,2 % (Табл. 2). Остальные же сотрудники завода, имевшие, по результатам нашего обследования, самые высокие показатели РЭА (10,8 %), были отнесены нами к группе риска (Табл. 4).

**Таблица 4**

**Содержание раково-эмбрионального антигена (РЭА) в крови рабочих Красноярского завода синтетического каучука, 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***

Примечание. Лица, относящиеся к группе риска с выявленными злокачественными новообразованиями:

\* – Обследованная Я. Диагноз: рак ректо-сигмоидного отдела толстого кишечника. Гистологическое исследование – аденокарцинома.

\*\* – Обследованный К. Диагноз: рак желудка. Гистологическое исследование – аденокарцинома.

\*\*\* – Обследованный И. Диагноз: рак восходящего отдела толстого кишечника. Гистологическое исследование – аденокарцинома.

Как видно из Таблицы 4, уровень РЭА в крови этих людей варьирует в широких пределах – от 24,4 до 48,8 нг/мл, составляя в среднем  $25,0 \pm 2,2$  нг/мл, что многократно превышает стандартные значения [5] и значения РЭА в крови большинства сотрудников завода ( $p < 0,001$ ) (Табл. 2). Последующее клиническое обследование лиц, имеющих высокие показатели РЭА, столь 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

Красноярского завода синтетического каучука за двадцатилетний период (с 1980 по 2000 год) показал, что из 150 работавших на заводе во вредных цехах 72 человека (примерно 49 %) погибли от злокачественных новообразований. Следует, однако, помнить основные характеристики профессионального рака:

- неотличимость в биологическом и клиническом отношении злокачественных новообразований, вызванных воздействием канцерогенов на производстве, от опухолей, возникших под влиянием других причин;

- длительный латентный период развития – в среднем 15–18 лет, что осложняет установление связи злокачественных новообразований с профессией, особенно у лиц, оставивших канцерогенноопасное производство;

- наличие дозоответной и дозоэффективной связей между уровнем воздействия и/или его длительностью и вероятностью возникновения злокачественных новообразований; принятая на сегодняшний день беспороговая концепция действия канцерогенов предполагает, что любая доза канцерогена (сколь угодно малая) может вызвать эффект (мутацию, инцинировать клетки-мишени и др.);

- 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).

Совокупность всех полученных нами 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 (20 %) сотрудников завода с высоким РЭА, умерших от онкологических новообразований, по результатам проведенного метанализа, факт высокого содержания, связанного с эритроцитарным гемоглобином АН у работающих на данном предприятии на



фоне превышения в несколько раз предельно допустимых концентраций АН в воздухе рабочей зоны завода, а значит, и в районе его расположения [4]. И наконец, нельзя не отметить высокую смертность от злокачественных новообразований бывших сотрудников этого производства и проживающих в районе его расположения в настоящее время [7]: стратификацию риска акрилонитрильного производства на Красноярском заводе синтетического каучука следует, по нашему мнению, оценивать, как высокую в отношении канцерогенного действия акрилонитрила на человека.

С учетом этого и был разработан и применен алгоритм санитарно-гигиенических мероприятий на заводе синтетического каучука при выявлении именно такой клинической ситуации. Ранее она была охарактеризована высоким риском развития злокачественных новообразований, а алгоритм графически представлен на Рис. 1.

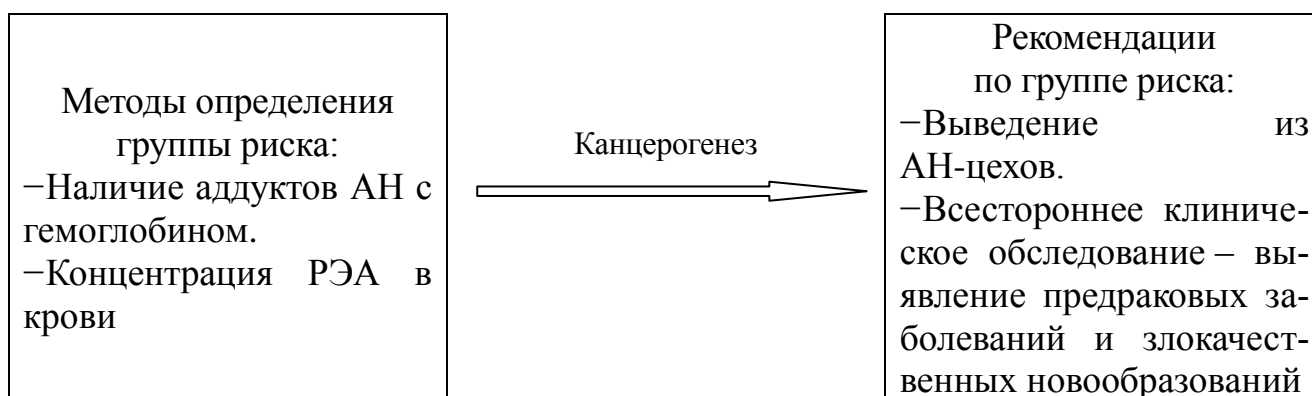


Рис. 1. Критерии наличия онкопатологии у людей, профессионально подверженных воздействию АН, и медико-социальные меры реабилитации

При этом следует отметить, что констатация только одного алкилирования АН биомакромолекул (то есть 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.

### Библиографический список

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 [Текст] / В. В. Иванов, Л. Г. Климацкая. – 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 [Текст] / В. В. Иванов, Ю. В. Котловский, Л. Г. Климацкая и др. – Новосибирск, 2004. – 224 с.
5. Кушлинский, Н. Е., Трапезников, Н. Н. Современные возможности клинической биохимии в онкологии. Последние факты и новые концепции [Текст] / Н. Е. Кушлинский, Н. Н. Трапезников // 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 [Текст] / М. М. Тарских, М. А. Шумбасов, Л. Г. Климацкая // Тезисы российско-японского симпозиума медицинского обмена. – Красноярск, 2005. – С. 631.
8. 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.

9. Sakurai H. Carcinogenicity and Other Health Effects of Acrylonitrile with Reference to Occupational Exposure Limit // *Industrial Health*. 2000. Vol. 38. N 2. P. 165–180.

### **Bibliograficheskij spisok**

1. Akrilonitril. Gigienicheskie kriterii sostojanija okruzhajushhej sre-dy. – Zheneva: VOZ, 1987. – № 28. – 113 s.

2. Gosudarstvennoe sanitarno-jepidemiologicheskoe normirovanie Ros-sijskoj Federacii. Gosudarstvennye sanitarno-jepidemiologicheskie pravi-la i normativy. Razdel «Himicheskie faktory proizvodstvennoj sredy. Predel'no dopustimye koncentracii (PDK) vrednyh veshhestv v vozduhe ra-bochej zony». Gigienicheskie normativy. GN 2.2.5.1313–03. – Departament Gossanjepidnadzora Minzdrava RF. M., 2003.

3. Ivanov, V. V., Klimackaja, L. G. Biomonitoring v preduprezhdenii jekologicheskikh boleznej [Tekst] / V. V. Ivanov, L. G. Klimackaja. – Krasno-jarsk, 1986. – 157 s.

4. Ivanov, V. V., Kotlovskij, Ju. V., Klimackaja, L. G. i dr. Molekuljar-no-kletochnye mehanizmy toksichnosti ksenobiotikov, professional'no obu-slovlennyh i jekologicheskikh zabolevanij [Tekst] / V. V. Ivanov., Ju. V. Kotlovskij, L. G. Klimackaja i dr. – Novosibirsk, 2004. – 224 s.

5. Kushlinskij, N. E., Trapeznikov, N. N. Sovremennye vozmozhnosti klinicheskoy biohimii v onkologii. Poslednie fakty i novye koncepcii [Tekst] / N. E. Kushlinskij, N. N. Trapeznikov // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. – 2000. – № 9. – S. 3–5.

6. SanPiN 1.2. 2353. – 08. Kancerogennye faktory i osnovnye trebo-vanija k profilaktike kancerogennoj opasnosti, utv. 21.04.08. № 27.

7. Tarskih, M. M., Shumbasov, M. A., Klimackaja, L. G. Kancerogennyj risk i otdalennye posledstvija vozdejstvija akrilonitrila [Tekst] / M. M. Tarskih, M. A.

Shumbasov, L. G. Klimackaja // Tezisy rossijsko-japonskogo simpoziuma medicinskogo obmena. – Krasnojarsk, 2005. – S. 631.

8. 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.

9. Sakurai H. Carcinogenicity and Other Health Effects of Acrylonitrile with Reference to Occupational Exposure Limit // Industrial Health. 2000. Vol. 38. N2. P. 165–180.