

ВЛИЯНИЕ НИТРАТОВ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПОСЛЕЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ ОПЫТ В БЕЛАРУСИ

В. ДРОЗД^{1,2}, И. БРАНОВАН³, Н. ШИГЛИК³, М. ЛУЩИК², Т. ПЛАТОНОВА¹, В. ПАШКЕВИЧ⁴, А. КУДЕЛЬСКИЙ⁴, И. ШИМАНСКАЯ¹, Л. ДАНИЛОВА², И. БИКО⁵, К. РАЙНЕРС⁵

¹ Международный фонд «Помощь пациентам с радиационно-индуцированным раком щитовидной железы «Арника», Минск, Беларусь
E-mail: vm.drozd@gmail.com

² Кафедра эндокринологии, Белорусская медицинская академия последиplomного образования, Минск

³ Проект Чернобыль, Бруклин, Нью-Йорк, США

⁴ Лаборатория гидрогеологии и гидроэкологии, Институт окружающей среды Национальной академии наук, Минск, Беларусь

⁵ Клиника и поликлиника нуклеарной медицины, Университет Вюрцбурга, Германия

В Беларуси резко возросло содержание нитратов в грунтовых водах из-за интенсивного использования азотных удобрений в сельском хозяйстве. Исследования постчернобыльского периода показали, что увеличение заболеваемости раком щитовидной железы зависит не только от уровня дозы облучения щитовидной железы, но и от уровня нитратов в грунтовых водах.

Ключевые слова: нитраты, водные ресурсы, рак щитовидной железы, Беларусь, радиация, Чернобыль.

За последние 60 лет произошло резкое возрастание содержания нитратов в грунтовых водах из-за интенсивного использования азотных удобрений в сельском хозяйстве [1]. Проведенные нами и другими специалистами исследования свидетельствуют о том, что парадоксальный скачок показателей заболеваемости раком щитовидной железы (ЩЖ) в постчернобыльский период может быть обусловлен не только дозами радиоактивного йода, поглощенного щитовидной железой, но и действием нитратов, поступавших в организм с питьевой водой, концентрации которых в грунтовых водах оказались чрезвычайно высокими.

Большие пропорции реактивного азота в виде оксида азота (NO), диоксида азота (NO₂), азотной кислоты (HNO₃), закиси азота (N₂O), нитрита (NO₂), нитрата (NO₃), мочевины (NH₃), оксида азота (NO_x) и органических компонентов, таких как мочевина, амины, белки и нуклеиновые кислоты, поступают в окружающую среду вследствие сельскохозяйственной деятельности человека [2].

Эти вещества повышают плодородность почв, но попадая в грунтовые воды и более глубоко расположенные водные слои, накапливаются годами, достигая концентраций, опасных для здоровья человека.

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработано руководство по оценке содержания нитратов в питьевой воде (The World Health Organization's Guidelines for nitrate in drinking water), в котором приводится максимальный контаминирующий уровень нитратов (Maximum Contaminant Level/MCL) — 50 мг/л [3, 4]. В то же время Государственное агентство США по защите окружающей среды (Environmental Protection Agency of the American government) приводит критический порог нитратов в 45 мг/л, нормой считается величина в 10 мг/л в пересчете на азот. Указанные цифры были уточнены на основании изучения возможностей профилактики метгемоглобинемии у новорожденных [5].

Концентрации нитратов в естественных грунтовых водах США обычно не превышают 2 мг/л [6]. Результаты изучения образцов воды Геологической государственной структурой США по контролю за качеством воды (U.S. Geological Survey's National Water-Quality Assessment/NAWQA) в рамках программы 1993–2000 гг. свидетельствуют, что в 9 % домашних колодцев превышен максимально допустимый уровень нитратов в 10 мг/л (U.S. Environmental Protection Agency's — USEPA's). В то же время в общественных водопроводах значения не превышали 10 мг/л [5, 7]. Концентрации нитратов в грунтовых водах и процент колодцев с величинами нитратов выше рекомендуемого порога для питьевой воды в 10 мг/л

© В. ДРОЗД, И. БРАНОВАН, Н. ШИГЛИК, М. ЛУЩИК, Т. ПЛАТОНОВА, В. ПАШКЕВИЧ, А. КУДЕЛЬСКИЙ, И. ШИМАНСКАЯ, Л. ДАНИЛОВА, И. БИКО, К. РАЙНЕРС, 2016

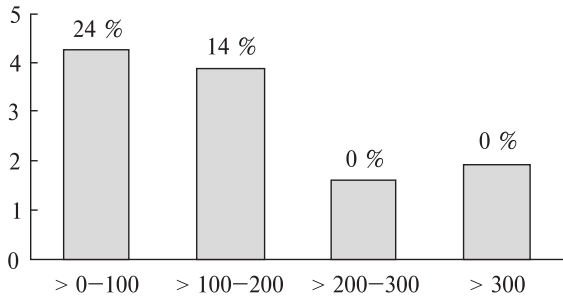


Рис. 1. Концентрации нитратов в грунтовых водах и процент колодцев, в которых уровень нитратов превышает стандарт для питьевой воды (10 мг/л) в зависимости от глубины залегания водного слоя (по горизонтали, фут)

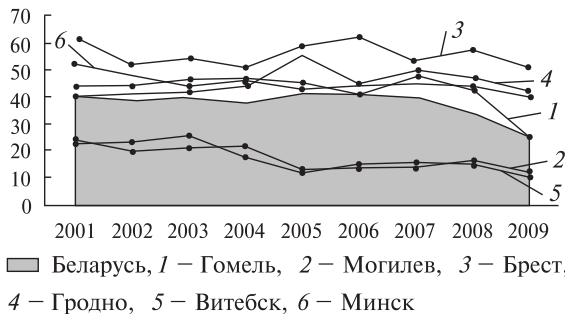


Рис. 2. Пропорция образцов воды из открытых источников с наличием концентраций нитратов, превышающих максимально допустимый порог (Maximum Contaminant Level/MCL) в 45 мг/л (по вертикали, %) в различных областях Беларуси

снижаются по мере нарастания глубины залегания водных слоев (рис. 1) [7].

Разработанное руководство по контролю за количеством нитратов в питьевой воде сыграло важную роль в достижении поставленной цели по мониторингу качества воды, но один тревожный вопрос остается без ответа – какое количество нитратов может поступить в организм человека, не причиняя вреда здоровью и не запуская развитие патологии, ассоциированной с избытком нитратов. Нитраты, как полагают, являются предшественниками образования N-нитрозокомпонентов, которые известны в качестве канцерогенов. Синтез нитрозаминов зависит от температуры, pH и, возможно, низких уровней гамма-излучения [8].

В последнее десятилетие опубликовано немало работ, посвященных наблюдаемым канцерогенным эффектам нитрозаминов, хотя конкретные механизмы такого действия окончательно не выяснены. С позиции теорий канцерогенеза наиболее важным является тот факт, что нитрозамины могут синтезироваться из своих предшественников прямо в человеческом организме. Ионизирующее излучение также может быть одним из индукторов эндогенного синтеза нитрозаминов [9, 10].

Кроме питьевой воды, большое количество нитратов может поступить с продуктами питания, что отражено в работах по обследованию американского населения. Корнеплоды, особенно капуста, содержат высокие концентрации нитратов, как и консервированное мясо и мясопродукты. Безусловно, поступление нитратов зависит от вида съедаемых овощей, количества съеденного, а также от условий овощеводства (нитратные удобрения, полив грунтовыми водами с высокими концентрациями нитратов и пр.). Международные исследования по характеру поступления нитратов с продуктами питания свидетельствуют о том, что европейцы потребляют с пищей 31–185 мг/день [11], а население США – 40–100 мг/день [12].

Хотя количество нитратов в продуктах питания варьирует в разных регионах Северной Америки, за прошедшие два десятилетия несколько исследований (случай – контроль и когортные) продемонстрировали взаимосвязь некоторых видов рака почки с концентрациями нитратов в воде общественных водопроводов. Важно, что положительная корреляционная связь была зарегистрирована между содержанием нитратов и частотой рака в ряде независимых исследований, проведенных в Небраске, Айове и штате Вашингтон [13]. Калифорния благодаря активному ведению сельского хозяйства имеет наиболее высокие значения загрязнения воды нитратами, а в 2001 г. завершилось исследование, доказывающее связь между поступлением нитратов в организм матери и развитием анэнцефалии у плода [14]. Центр профилактики и контроля заболеваемости в штате Индиана сообщает о зарегистрированных восьми случаях спонтанных аборт у четырех женщин в период 1991–1994 гг. в сельской местности, где содержание нитратов в питьевой воде из

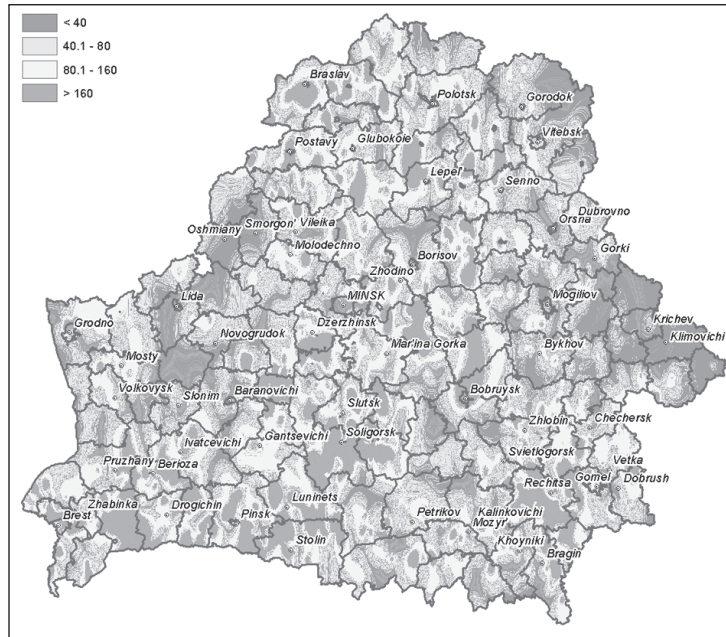


Рис. 3. Концентрации нитратов (мг/л) в воде из открытых источников в различных регионах Беларуси в 1988–1990 гг.

домашних колодцев достигало 19–29 мг/л [15]. В другом исследовании концентрации азота 4 мг/л и более в питьевой воде из общественного водопровода местной общины в штате Небраска были ассоциированы с возрастанием рисков неходжкинской лимфомы [16].

Высказываются мнения, что модификация нитратов в человеческом организме может приводить к снижению функции щитовидной железы, а также развитию гипотиреоза и зоба. Более того, несколько исследований из Словакии, Болгарии, Германии и США сообщают о связи между дозами поступающих в организм нитратов и их эффектами на тиреоидную функцию, а также на заболеваемость тиреоидным раком [17–23].

Ward et al. [23] обнаружили ассоциацию повышенного риска возникновения рака щитовидной железы с более высокими средними значениями нитратов в общественном водопровode (> 5 мг/л) и длительностью пользования этой питьевой водой (>5 лет), RR = 2,6 (95 % CI, 1.1–6.2). Правда, авторы сообщают, что им не удалось установить зависимость между частотой гипо- или гипертиреоза и кон-

центрациями нитратов в используемой воде, однако подтверждают, что более высокие цифры поступления в организм пищевых нитратов ассоциированы с возрастанием частоты тиреоидного рака (наиболее высокие vs. наиболее низкие квантили RR = 2,9; 95 % CI, 1.0–8.1; P-значение для тренда – 0,046) и с частотой гипотиреоза (OR = 1,2; 95 % CI, 1.1–1.4), но не для гипертиреоза/тиреотоксикоза.

Эффекты нитратов на метаболизм йода в организме человека хорошо известны: будучи конкурирующими ингибиторами натрий-йодного симпортера, нитраты вмешиваются в процессы поступления и захвата йода щитовидной железой и нарушают биосинтез тиреоидных гормонов. Вместе с тем Eskicocak et al. [24] продемонстрировали, что захват радиоактивного йода щитовидной железой экспериментальных крыс в течение 30-недельного избыточного поступления нитратов снизился в группе, получавшей 50 мг/л, но возрос в группах, получавших 250 и 500 мг/л нитратов в сравнении с контролем. Масса щитовидной железы увеличилась во всех группах экспериментальных животных. Приведенные резуль-

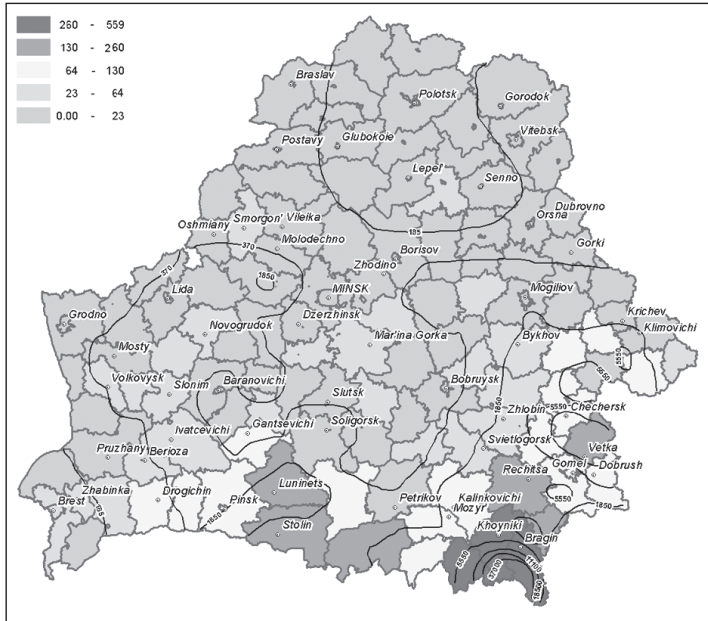


Рис. 4. Распространенность детского тиреоидного рака (пер 100 000 с учетом возраста популяции) в 1986–2005 гг. для когорты 0–18 лет на момент аварии

таты предполагают, что хроническое поступление высоких доз пищевых нитратов может приводить к нарушению механизмов адаптации к разным количествам йода и приводить к развитию гипотиреоза и зоба.

В Беларуси между 1960 и 1990 гг. применение азотных удобрений возросло в 20–25 раз, достигая от 4 до 92 кг на гектар. Соответственно среднее содержание нитратов в грунтовых водах выросло от 1,1 до 41,6 мг/л [29]. Согласно информации Министерства здравоохранения Беларуси в водопроводной воде процент образцов с концентрациями нитратов выше порога (MCL), рекомендуемого ВОЗ, достигает 1 % [30]. В открытых источниках водоснабжения наблюдается противоположная ситуация: до 40 % всех образцов имеют концентрации нитратов, превышающие допустимые величины. В регионах Брестской и Гомельской областей, наиболее загрязненных радионуклидами, соотношение таких образцов достигает 40–60 %, в то время как в Могилевской области – около 20 % (рис. 2) [30].

Данные лаборатории гидрогеологии и гидроэкологии Института изучения окружающей

среды Национальной академии наук Беларуси убедительно демонстрируют, что регионы с наиболее высоким уровнем загрязнения воды, четырехкратно превышающим максимально разрешенный уровень ($>4 \times \text{MCL}$), локализованы в сельскохозяйственных зонах Брестской, Гомельской и Могилевской областей (рис. 3). При этом загрязнение грунтовых вод Могилевской области существенно ниже, чем в других областях. Средние концентрации нитратов в открытых колодцах в ранние 90-е достигали в Гомельской области 112 мг/л, Могилевской – 40 мг/л и в Брестской – 185 мг/л [29].

Заболеваемость тиреоидным раком значительно возросла за прошедшие 20 лет во многих странах Европы, а также в США как за счет усовершенствования диагностических технологий, так и истинного роста случаев папиллярной карциномы щитовидной железы. Среди возможных причин наблюдаемого роста обсуждается вклад факторов окружающей среды, особенностей питания, хронического йодного дефицита, ионизирующей радиации и многочисленных эндокринных дисрапторов, включая нитраты [25]. Например, в течение последних трех десятилетий драматическое увеличение заболевае-

мости папиллярной карциномой отмечено целым рядом регистров – от 3,5 на 100 000 в 1973 г. до 11,4 в 2007 г. в США [26]. В то же время за последние 25 лет индивидуальные дозы облучения для американского населения удвоились от 3 мЗв/год в 1980 г. до 6 мЗв/год в 2006 г. [27, 28].

Исследования радиационно-индуцированного тиреоидного рака в Беларуси после Чернобыльской катастрофы свидетельствуют о тесной связи показателей распространенности рака щитовидной железы у детей как с величинами доз поглощенного радиоактивного йода, так и загрязнением грунтовых вод нитратами. Поглощенные дозы в 320 мГр верифицированы у детского населения Гомеля, 65 мГр – в Могилеве и самые низкие в 51 мГр – в Бресте. Сравнение двух карт, приведенных на рис. 3 и 4, позволяет предположить, что частота тиреоидного рака у детей Гомельской области, достигающая 11,0 на 100 000, Брестской (5,5 на 100 000) и Могилевской (1,5 на 100 000), коррелирует не только с величинами поглощенного щитовидной железой радиоактивного йода, но и с уровнем загрязнения нитратами грунтовых вод. Значения поглощенной дозы ассоциированы с заболеваемостью тиреоидным раком ($P = 0,029$). Эффект радиации существенно варьирует в зависимости от концентрации нитратов в питьевой воде ($P = 0,004$) [29].

Выводы. Нарастающая в последние десятилетия частота возникновения тиреоидного рака, регистрируемая после Чернобыльской техногенной катастрофы не только в Беларуси, но и в США, Европе и других развитых странах, рассматривается как серьезная медицинская проблема. Факторы окружающей среды, такие как нитраты, могут играть важную роль в наблюдаемой негативной динамике заболеваемости. Наши наблюдения продемонстрировали корреляцию случаев рака щитовидной железы и высоких концентраций нитратов в открытых источниках. Указанный факт свидетельствует о целесообразности выяснения эффектов комбинированного воздействия нитратов (других поллютантов и потенциальных эндокринных дисрапторов) и радиации, включая медицинское применение новых диагностических технологий, на модулирование процессов канцерогенеза и повышение рисков тиреоид-

ного рака. Такие исследования могут пролить свет на понимание причин роста заболеваемости раком щитовидной железы в мире.

INFLUENCE OF NITRATE IN DRINKING WATER ON THE PREVALENCE OF THYROID CANCER AND OTHER DISEASES (LITERATURE REVIEW AND EXPERIENCE IN POST-CHERNOBYL PERIOD IN BELARUS)

V.M. Drozd, I. Branovan, N. Shiglik, M.L. Lushchyk, T.Y. Platonova, V.I. Pashkevich, A.V. Kudelsky, I. Shimanskaya, L.I. Danilova, J. Biko, C. Reiners

International fund «Help for patients with radiation-induced thyroid cancer «Arnica», Minsk
E-mail: vm.drozd@gmail.com
Department of Endocrinology, Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk
Project Chernobyl, Brooklyn, New York, USA
Department of Oncology, Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk
Laboratory of Hydrogeology and Hydroecology, Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences, Minsk
Clinic and Polyclinic of Nuclear Medicine, University of Wuerzburg, Germany

In the last 60 years dramatically increased the content of nitrates in groundwater due to intensive use of nitrogen fertilizers in agriculture. Research in post-Chernobyl period has shown that a sharp increase in the incidence of thyroid cancer depends not only on the level of thyroid dose, but also on the level of nitrates in groundwater.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. UNEP/WHRC. *Reactive Nitrogen in the Environment: Too Much of a Good Thing*, Paris, 2007, 51 p.
2. Townsend, A.R., and Howarth, R.W., Fixing the global nitrogen problem, *Sci Am.*, 2010, vol. 302, no. 2, pp. 64–71.
3. *Evaluation of certain food additives and contaminants*. Forty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives., no. 859, Geneva 1995, 54 p.
4. *Nitrate and Nitrite in Drinking-water*, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 2011, 23 p.
5. *U.S. Environmental Protection Agency. Drinking water regulations and health advisories*, Office of Water, Washington DC, 1995.
6. Nolan, B.T., Hitt, K.J., and Ruddy, B.C., Probability of nitrate contamination of recently recharged ground waters in the conterminous United States, *Environ. Sci. Technol.*, 2002, vol. 36, no. 10, pp. 2138–2145.
7. Mueller, D.K., Hamilton, P.A., Helsel, D.R., Hitt K.J., and Ruddy, B.C., *Nutrients in Ground Water and*

- Surface Water of the United States—An analysis of data through 1992*, U.S. Geological Survey, Water Resources Investigations Report 95-4031, Denver, 1995.
8. Ohashi, K., Tsutsumi, M., Tsujiuchi, T., Kobitsu, K., Okajima E., Nakajima, Y., Nakano, H., Takahama, M., Mori, Y., and Konishi, Y., Enhancement of N-nitrosodiethylamine-initiated hepatocarcinogenesis caused by a colchicines-induced cell cycle disturbance in partially hepatectomized rats, *Cancer Res.*, 1996, vol. 56, pp. 3473–3479.
 9. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Overall Evaluations of Carcinogenicity, Suppl. 7, Lyon, 1987, 440 p.
 10. ATSDR, *Toxicological Profile for n-Nitrosodimethylamine (Final Report)*, Atlanta, 1989, 130 p.
 11. Gangolli, S.D., van den Brandt, P.A., Feron, V.J., Janzowsky, C., Koeman, J.H., Speijers, G.J., Spiegelhalder, B., Walker, R., and Wisnok, J.S., Nitrate, nitrite and N-nitroso compounds, *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, vol. 292, no. 1, pp. 1–38.
 12. Mensinga, T.T., Speijers, G.J., and Meulenbelt, J., Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds, *Toxicol. Rev.*, 2003, vol. 22, no. 1, pp. 41–51.
 13. Harter, Th., and Lund, J.R., *Addressing Nitrate in California's Drinking Water with a Focus on Tulare Lake Basin and Salinas Valley Groundwater*, Report for the State Water Resources Control Board Report to the Legislature, Davis, 2012, 78 p.
 14. Ward, M., deKok, T., Levallois, P., Brender, J., Gullis, G., Nolan, B., and VanDerslice, J., Workgroup report: Drinking-water nitrate and health – Recent findings and research needs, *Environ. Health Perspect.*, 2005, vol. 113, no. 11, pp. 1607–1614.
 15. CDC (Centers for Disease Control and Prevention), Spontaneous abortions possibly related to ingestion of nitrate-contaminated well water – LaGrange County, Indiana, 1991–1994, *Morb. Mort. Wkly Rep.*, 1996, vol. 45, no. 26, pp. 569–572.
 16. *Integrated Science Assessment for Oxides of Nitrogen - Health Criteria*, EPA/600/R-08/071, 2008, 260 p.
 17. Ward, M.H., Mark, S.D., Cantor, K.P., Weisenburger, D.D., Correa-Villasecor, A., and Zahm, S.H., Drinking water nitrate and the risk of non-Hodgkin's lymphoma, *Epidemiology*, 1996, vol. 7, no. 5, pp. 465–471.
 18. Gatseva, P., and Dimitrov, I., Population morbidity in a community with nitrate contamination of drinking water, *Folia Med. (Plovdiv)*, 1997, vol. 39, no. 4, pp. 65–71.
 19. Gatseva, P.D., and Argirova, M.D., High-nitrate levels in drinking water may be a risk factor for thyroid dysfunction in children and pregnant women living in rural Bulgarian areas, *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, 2008, vol. 211, no. 5–6, pp. 555–559.
 20. Hampel, R., Zollner, H., Glass, A., and Schonebec, R., No influence of urinary nitrate excretion on the goitre prevalence in Germany, *Med. Klin. (Munich)*, 2003, vol. 98, no. 10, pp. 547–551.
 21. Tajtakova, M., Semanova, Z., Tomkova, Z., Szokeova, E., Majoros, J., Radikova, Z., Seböková, E., Klimes., and Langer, P., Increased thyroid volume and frequency of thyroid disorders signs in school-children from nitrate polluted area, *Chemosphere*, 2006, vol. 62, no. 4, pp. 559–564.
 22. Radikova, Z., Tajtakova, M., Kocan, A., Trnovec, T., Sebokova, E., Klimes, I., and Langer, P., Possible effects of environmental nitrates and toxic organochlorines on human thyroid in highly polluted areas in Slovakia, *Thyroid*, 2008, vol. 18, no. 3, pp. 353–362.
 23. Ward, M.H., Kilfoy, B.A., Weyer, P.J., Anderson, K.E., Folsom, A.R., and Cerhan, J.R., Nitrate intake and the risk of thyroid cancer and thyroid disease, *Epidemiology*, 2010, vol. 21, no. 3, pp. 389–395.
 24. Eskiocak, S., Dundar, C., Basoglu, T., and Altaner, S., The effects of taking chronic nitrate by drinking water on thyroid functions and morphology, *Clin. Exp. Med.*, 2005, vol. 5, no. 2, pp. 66–71.
 25. Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbutto, C., Squatrito, S., and Vigneri, R., Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors, *J. Cancer Epidemiol.*, 2013, vol. 2013, Article ID 965212.
 26. Merlo, D.F., Filiberti, R., Kobernus, M., Bartonova, A., Gamulin, M., Ferencic, Z., Dusinska, M., and Fucic, A., Cancer risk and the complexity of the interactions between environmental and host factors: HENVINET interactive diagrams as simple tools for exploring and understanding the scientific evidence, *Environ Health.*, 2012, vol. 11, Suppl 1, S9.
 27. Mettler, F.A.Jr, Wiest, P.W., Locken J.A., and Kelsey, C.A., CT scanning: patterns of use and dose, *J. Radiol. Prot.*, 2000, vol. 20, no. 4, pp. 353–359.
 28. Mettler, F.A.Jr, Bhargavan, M., Thomadsen, B.R., Gilley, D.B., Lipoti, J.A., Mahesh, M., McCrohan, J., and Yoshizumi, T.T., Nuclear medicine exposure in the United States, 2005–2007: preliminary results, *Semin. Nucl. Med.*, 2008, vol. 38, no. 5, pp. 384–391.
 29. Kudelsky, A.V., Pashkevich, V.I., Kapora, M.S., and Kavalenka, M.K., Quality of drinking groundwater of Belarus, *Nat. Res.*, 2009, no. 1, pp. 53–61 (Russian).
 30. Drozdova, E.V., Buraya, V.V., and Rudik, V.A., Nitrate pollution of drinking water in Belarus: the analysis of the problem and arguments for further studies, *Health Environ.*, 2010, vol. 15, pp. 56–61 (Russian).
 31. Drozd, V.M., Saenko, V.A., Brenner A.V., Drozdovitch, V., Pashkevich, V.I., Kudelsky, A.V., Demidchik, Y.E., Branovan, I., Shiglik, N., Rogounovitch, T.I., Yamashita, S., and Biko, J., Major factors affecting incidence of childhood thyroid cancer in Belarus after the Chernobyl accident: do nitrates in drinking water play a role? *PLoS One*, 2015, vol. 9, no. 9, e0137226.

Received 31.03.16