

логический центр с 1983 по 1992 год (таблица). Чаще всего эти заболевания возникали у родившихся в 1934—1950 гг., причем на долю лиц 1949—1950 гг. рождения приходится более 75% из них.

Таким образом, полученные данные о частоте болезней органов дыхания свидетельствуют о возможной связи с дозами облучения населения в 1949 г. Это обуславливает необходимость проведения соответствующих когортных эпидемиологических исследований, которые осуществляются в настоящее время.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды.— М.: Энергоатомиздат, 1985.
2. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений.— М.: Медицина, 1991.
3. Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края. Материалы научных исследований (общий обзор).— Барнаул, 1993.
4. Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края. Т.5, ч.1. Патологическая пораженность

- детского и взрослого населения районов Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию при ядерных взрывах на Семипалатинском испытательном полигоне.— Барнаул, 1993.
5. Down J.D. The nature and relevance of late lung pathology following localised irradiation of the thorax in mice and rats // Br. J. Cancer.— 1986 — Vol.53, Suppl.7.— P.330—332.
  6. Phillips T.L., Margolis L. Radiation pathology and clinical response of lung and oesophagus // Front. Radiat. Ther. Oncol.— 1972 — Vol.6.— P.254—273.
  7. Travis E.L. Relative radiosensitivity of the human lung. Relative radiation sensitivities of human organ systems // Adv. Radiat. Biol.— 1987 — Vol.12.— P.205—238.
  8. Travis E.L., Tucker S.L. The relationship between functional assays of radiation response in the lung and target cell depletion // Br. J. Cancer.— 1986 — Vol.53, Suppl.7.— P.307—319.
  9. United States Nuclear Regulatory Commission, Health Effects Model for Nuclear Power Plant Accident Consequence Analysis. Part II: Scientific basis for health effects model. NUREGCR — 4214—1985.
  10. Weir G.J., Michelson S.M. Pulmonary Radiation Reactions.— Springfield, 1971.

Поступила 18.10.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24—006.6—02+614.876

*Я.Н.Шойхет, А.Ф.Лазарев*

## РАК ЛЕГКОГО В АЛТАЙСКОМ КРАЕ И НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ЕГО С ИСПЫТАНИЯМИ ЯДЕРНЫХ ЗАРЯДОВ В АТМОСФЕРЕ НА СЕМИПАЛАТИНСКОМ ПОЛИГОНЕ

Алтайский государственный медицинский институт

### PREVALENCE OF LUNG CANCER IN ALTAY REGION AS A RESULT OF NUCLEAR WEAPON TESTS IN THE ATMOSPHERE ON THE TESTING GROUND NEAR SEMIPALATINSK

*Ya.N.Shoyhet, A.F.Lazarev*

#### S u m m a r y

The investigations of morbidity of lung cancer among the population of Altay region were carried out. The higher level of morbidity of village population as compared with the urban population, the high rate of lung cancer among women and the prevalence of small-cell and large-cell carcinomas were discovered. Alpha-radionuclides with high level of activity in lung tissue and lymphglands metastasis were registered. The high titer of antibodies to Epstein-Barr virus and the high degree of chromosome «brittleness» in the oncogen areas in T-lymphocytes as well as the low value index of DNA-reparation with a high factor number which characterizes the antitumor resistance were found among the population of this region. It may connected with the nuclear weapon tests in the atmosphere on the testing ground near Semipalatinsk in 1942—1962.

#### Р е з ю м е

Проведены исследования по изучению заболеваемости раком легкого среди населения Алтайского края. Выявлены более высокий уровень заболеваемости в районах, прилегающих к ядерному полигону, у жителей села, по сравнению с городскими, высокая частота возникновения рака у женщин, преобладание малодифференцированных форм и мелкоклеточного рака. Обнаружены альфа-радионуклиды с высокой степенью активности в тканях легкого и пораженных метастазами лимфоузлах у значительной части больных, высокий титр антител к антигенам вируса Эпштейна—Барр и высокая степень «ломкости» хромосом в области онкогенов в T-лимфоцитах у жителей этих районов, а также низкая величина индекса ДНК-репарации у них, наряду с высоким факторным числом, характеризующим низкую противоопухолевую резистентность. Все это может свидетельствовать о наличии взаимосвязи высокого уровня заболеваемости раком легкого с испытаниями ядерных зарядов в атмосфере в 1949—1962 гг. на Семипалатинском полигоне.

Заболелаемость раком легкого населения Алтайского края и Российской Федерации (на 100000 населения)

Население	1969 г.		1979 г.		1990 г.		1992 г.	
	Алтай	РФ	Алтай	РФ	Алтай	РФ	Алтай	РФ
Всего	21,7	21,0	33,1	26,1	45,1	33,7	48,6	33,8
Мужчины	49,1	50,8	77,6	62,8	101,7	76,5	104,9	76,7
Женщины	8,0	6,5	10,4	7,3	10,7	8,0	13,9	8,0

Неуклонный рост рака легкого во всех экономически развитых странах является установленным фактом и связать его только с улучшением диагностики и старением населения нельзя [14].

Вместе с тем темпы роста заболеваемости раком легкого даже в странах с примерно одинаковым уровнем промышленного производства и расположенных территориально рядом значительно разнятся. Наиболее высокий уровень рака легкого за период с 1969—1987 гг. зарегистрирован во Франции (66,6‰) и ФРГ (62,2‰); в Англии и Уэльсе — 57,5‰, а в Испании — 14,9‰. В настоящее время распространение этой формы рака приняло характер эпидемии. Такой интенсивности рост заболеваемости, по мнению А.Лиленфельда (1979), указывает на появление какого-то агента или агентов в окружающей человека среде, обуславливающих данное явление, или выраженных генетических изменений, сопровождающих человеческую популяцию.

Ни одно из широко распространенных онкологических заболеваний не имеет столь очевидной связи с факторами окружающей среды, условиями производства, бытовыми привычками и индивидуальным образом жизни, как рак легкого. Рост заболеваемости отражает нарастание вредного воздействия современной индустрии на организм человека, что особенно заметно в странах Европы и Северной Америки. Из специфических этиологических факторов, наряду с курением, особое значение имеют химические вещества и ионизирующая радиация [14].

Канцерогенный эффект ионизирующей радиации хорошо известен [2]. Ионизирующие агенты вызывают опухоли практически во всех органах и тканях, поглотивших достаточную энергию облучения. При внешнем воздействии опухоли возникают, как правило, в пределах облученных

тканей, при действии радонуклидов — в очагах депонирования.

Weiss и соавт. (1981) считают, что ионизирующая радиация является доказанной причиной возникновения мелкоклеточного рака легкого, а курение потенцирует это действие. При обследовании большого числа лиц, пострадавших при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки, было отмечено значительное увеличение заболеваемости раком легкого. При этом статистически достоверным был рост заболеваемости мелкоклеточным раком, особенно у лиц, получивших дозу 2 Гр и более [13].

Многочратно проводимые в послевоенное время клинко-статистические исследования зарегистрировали стабильно высокий уровень онкологических заболеваний на Алтае [1,5,6]. При этом темпы роста заболеваемости раком легкого здесь значительно опережают республиканские показатели.

Анализ соотношения стандартизированных показателей заболеваемости раком легкого и среднегодовых темпов прироста населения Алтайского края и Российской Федерации за период 1969—1992 гг. убедительно показывает более высокий их уровень на Алтае (табл.1,2).

При этом если по Российской Федерации в целом за последние годы (1990—1992 гг.) намечается некоторая стабилизация заболеваемости (в 1990 г. — 33,7; в 1992 г. — 33,8), то в Алтайском крае и в этот период времени отмечен неуклонный рост ее (1990 г. — 45,1; в 1992 — 48,6). На этом фоне особенно выделяется высокий уровень рака легкого у женщин (13,9 на Алтае против 8,0 по РФ в 1992 г.).

Проведенные в рамках научной программы по изучению влияния на население Алтайского края ядерных взрывов на Семипалатинском полигоне широкомасштабные исследования экологического прессинга не выявили каких-либо существенных особенностей в содержании химических канцерогенов,

Т а б л и ц а 2

Среднегодовые темпы прироста (%) заболеваемости раком легкого населения Алтайского края и Российской Федерации

Население	1969—1979 гг.		1980—1990 гг.		1969—1992 гг.	
	Алтай	РФ	Алтай	РФ	Алтай	РФ
Всего	4,3	2,3	2,6	2,4	3,7	2,1
Мужчины	4,7	1,5	2,2	1,9	3,5	1,8
Женщины	2,6	1,2	1,8	0,9	2,1	0,7

Т а б л и ц а 3

Заболелаемость раком легкого населения Западной Сибири в 1990 г. (Европейский стандарт)

Население	Алтайский край	Кемеровская обл.	Новосибирская обл.	Омская обл.	Томская обл.	РФ
Мужчины	153,93	109,08	126,69	90,02	103,70	111,6
Женщины	16,07	14,17	13,17	14,40	12,3	12,3

Т а б л и ц а 4

Заболелаемость раком легкого городского и сельского населения в 1988—1992 гг. (на 100000 населения)

Население	1988 г.	1989 г.	1990 г.	1991 г.	1992 г.
Городское	59,3	57,5	59,5	61,3	58,1
Сельское	64,6	61,4	62,1	67,5	67,0

тяжелых металлов, природных радионуклидов по сравнению с соседними территориями. Так, содержание бензпирена (БП) в почвах сельской местности районов, прилегающих к Семипалатинскому полигону (Локтевский, Рубцовский), не превышало 0,001—0,002 мкг/кг. Эти уровни БП можно признать фоновыми, так как они обусловлены природными процессами, биогенными и абиогенными, включающими синтез БП различными почвенными организмами. Определение БП в сельских районах Томской области показало, что его содержание находится в пределах 0,03—1,8 мкг/кг [4]. Аналогичные данные получены и по другим соединениям, однако заболелаемость раком легкого в этих областях, по данным Л.Ф.Писаревой, Б.Н.Зырянова, Н.В.Васильева [12], оказалась ниже, чем на Алтае (табл.3).

По данным Алтайского краевого онкологического диспансера, заболелаемость раком легкого у сельских жителей выше, чем у городских (табл.4).

Заболелаемость раком легкого у женщин Алтая оказалась на одном из самых высоких уровней в мире. В 1992 г. стандартизированный показатель ее в Алтайском крае (13,9) выше, чем по Российской Федерации (8,0) более чем в 1,7 раза.

Изучение морфологической структуры рака легкого, проведенное С.М.Шихманом и соавт. в 1993 г., обнаружило высокую частоту малодифференцированного эпидермоидного рака (41%), малодифференцированной аденокарциномы (9,2%) и мелкоклеточного рака (8,9%). Тогда как высокодифференцированные варианты опухоли встречались лишь у 40,9% [15].

С целью получения более объективных сведений об истинной частоте рака легкого в различных территориальных регионах Алтайского края мы



Динамика смертности населения от злокачественных новообразований органов дыхания (на 100000 жителей).

изучили степень поражаемости населения этой патологией за 1/3 периода жизни (23 года), которая определялась по формуле:

$$P = \frac{\Sigma n \cdot 100}{N_m}, \text{ где}$$

$P$  — степень онкологической поражаемости населения;

$\Sigma n$  — общее число заболевших раком легкого в данном регионе за 23 года;

$N_m$  — среднегодовая численность населения в регионе.

Такой подход позволил нивелировать те резкие колебания в уровне заболелаемости в регионах с небольшой численностью населения, которые могут быть связаны со случайными факторами в ограниченный отрезок времени. Эти исследования показали, что наиболее высокая степень поражаемости населения раком легкого регистрируется в районах или непосредственно прилегающих к территории Семипалатинского ядерного полигона ( $P=1,1—1,25$ ), или расположенных по «следу»

Т а б л и ц а 5

Сравнительные уровни антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр у жителей Алтайского края, г. Томска и г. Чернобыль

Населенный пункт	IgG к ВКА			IgA к ВКА			IgG к ПА		
	+	-	%	+	-	%	+	-	%
с. Наумовка, Угловский район	396,58	+39,97	100	9,85	+0,39	78,91	8,78	+1,57	82,87
		-44,38						-0,38	
с. Александровка, Алейский район	198,88	+17,99	100	3,65	+0,40	53,4	4,31	+0,53	60,3
					-16,50				
г. Алейск	165,45	+11,58	100	3,42	+0,27	65,85	5,18	+0,47	80,49
					-10,82				
г. Чернобыль	127,7	+25	100	2,79	+0,6	37,5	2,9	+0,7	37,5
					-21				
г. Томск	60,3	+4,9	100	0,2	+0,04	1,6	0,2	+0,02	1,6
					-4,0				

Т а б л и ц а 6

Частота встречаемости (%) высоких уровней антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр

Населенный пункт	IgG к ВКА	IgA к ВКА	IgG к РА
с. Наумовка, Угловский район	47,37	42,10	42,10
с. Александровка, Алейский район	22,9	7,63	11,45
г. Алейск	16,34	8,56	14,01
г. Чернобыль	6,25	3,13	6,25
г. Томск	2,3	0	0

Примечание. Высокими титрами антител считались: для IgG к ВКА — 640 и более; для IgA к ВКА — 20 и более; для IgG к РА — 20 и более.

радиоактивных облаков от ядерных взрывов ( $P=1,10-1,30$ ). В районах, значительно удаленных от полигонов, данный показатель не превышает 0,9.

Оценка динамики смертности жителей населенных пунктов Алтайского края, в которых во время ядерного взрыва 29 августа 1949 г. усредненная эффективная доза облучения превысила 35 сЗв, проведенная В.Б.Колядо и А.Н.Улановым (НИИ комплексных проблем гигиены и профзаболеваний СО РАМН), свидетельствует о существенно более высоком уровне смертности, чем в контрольном районе (рисунок 1).

При исследовании сотрудниками научно-исследовательского центра радиационной безопасности космических объектов МЗ РФ (Мареный А.М. и соавт., 1993) 25 срезов тканей рака легкого и метастазов в лимфоузлах у больных из зоны радиационного воздействия (Рубцовский район Алтайского края) у 11 выявлены альфа-радионуклиды в количестве от 2 до 4, часть из которых имела активность  $1,4-4,4 \cdot 10^6$  Бк [11].

Т а б л и ц а 7

Уровень эксцизионной ДНК-репарации в лейкоцитах крови у жителей Рубцовского (прилегающего к полигону) и Бурлинского (контрольного) районов Алтайского края, г. Томск

Районы	Контингенты населения	Индекс ДНК-репарации	
		М	$\pm m$
Бурлинский	Мигранты из Европейской части страны (после 1963 г.)	2,23	0,10
	Аборигены	1,44*	0,24
Рубцовский	Мигранты из Европейской части страны (после 1963 г.)	1,78**	0,12
	Аборигены	0,76***	0,08
г. Томск	Аборигены	2,24	0,03

Примечание. Звездочка — достоверные различия между жителями Бурлинского и Рубцовского районов, две звездочки — достоверные различия между аборигенами и мигрантами

Сплошное обследование жителей ряда населенных пунктов Алтайского края, проведенное сотрудниками Томского НИИ онкологии СО РАМН В.Д.Подоплекиным, Т.М.Исаевой [8], на наличие антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) выявило парадоксально высокие уровни антител к ВЭБ у жителей Рубцовского и Угловского районов, а также иммуноглобулинов тех видов (IgG к РА и IgA к ВКА), которые в здоровой популяции практически не встречаются (табл.5). По данным зарубежных исследований такие титры антител наблюдались только у больных раком верхних дыхательных путей, легкого, больных с хроническими заболеваниями этих органов и лимфогранулематозом [16,17].

Сравнительный анализ уровней антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр в различных регионах страны показал однонаправленные отклонения у жителей Алтая и г. Чернобыля. Вместе с тем в Алтайском крае по мере приближения к ядерному полигону эти уровни повышались (табл.5,6).

В настоящее время хорошо обосновано положение о том, что большинство индуцированных радиацией повреждений ДНК потенциально является источником мутаций и обнаружение высокого уровня цитогенетической нестабильности может свидетельствовать о радиационном воздействии на человека [7]. По данным Н.Н.Ильинских и соавт. (Сибирский медицинский университет), уровень дорепликативной ДНК-репарации у аборигенных жителей Рубцовского района, подвергшегося радиационному воздействию, существенно ниже, чем у иммигрантов этого района и жителей отдаленного от полигона района Алтайского края и г.Томска (табл.7).

При анализе Н.Н.Ильинских и соавт. (1993) «ломкости» хромосом в области онкогенов в Т-лимфоцитах крови у жителей Угловского района Алтайского края, расположенного рядом с Семипалатинским полигоном, установлено, что практически все нарушения в третьей хромосоме приходится на локализацию онкогена га-1. Известно, что транслокационные изменения этого участка сопровождают смешанный рак щитовидной железы, а делеция — мелкоклеточный рак легкого [18,20,21].

При анализе более 80 различных гено- и фенотипических признаков установлена низкая противоопухолевая резистентность у жителей районов, подвергшихся воздействию Семи-

Т а б л и ц а 8

Сравнительная оценка величины факторного числа у жителей Рубцовского, Локтевского районов и г. Барнаула (%)

Величина факторного числа	Рубцовский и Локтевский районы	г. Барнаул
> 0	39,25	37,98
< 0	60,75	62,02
< -1	3,50	23,69
< -2	0	6,16

палатинского полигона [10]. Об этом свидетельствуют более высокие значения факторного числа, полученного путем суммации корреляционных коэффициентов взаимосвязи вышеуказанных признаков с раковым процессом (табл.8).

Это, по-видимому, и обусловило более низкий уровень как злокачественных новообразований в целом, так и рака легкого, в частности, у жителей г.Барнаула по сравнению с жителями районов, расположенных в непосредственной близости к Семипалатинскому ядерному полигону.

Таким образом, в результате комплексных научных исследований получен ряд данных о взаимосвязи высокого уровня заболеваемости раком легкого на территории Алтайского края и испытаниями ядерных зарядов в атмосфере в 1949—1962 гг. на Семипалатинском полигоне, которые требуют дальнейшего изучения роли радиационного воздействия и последующих действий неблагоприятных факторов окружающей среды.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ, 1980—1991 гг.— М., 1993.
2. Общая онкология: Руководство для врачей / Под ред. Н.П. Напалкова.— М.: Медицина, 1989.— С.52—87.
3. Васильев Н.В. К итогам работ по оценке биомедицинских последствий ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне // Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края. Т.5, кн.3. Онко-эпидемиологическая оценка влияния Семипалатинского полигона на население Алтайского края.— Барнаул, 1993.— С.152—166.
4. Волкотруб Л.П., Дегтярева Е.А., Панина Ю.В. Химические канцерогены и тяжелые металлы в районах Алтая, подвергшихся воздействию факторов Семипалатинского полигона // Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края. Т.5, кн.3. Онко-эпидемиологическая оценка влияния Семипалатинского полигона на население Алтайского края.— Барнаул, 1993.— С.132—151.
5. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Герасименко В.Н. Сравнительный анализ состояния онкологической помощи населению России и некоторых других стран СНГ (по данным статистических отчетов).— М., 1992.
6. Двойрин В.В., Токарева Г.Д., Максимова В.П. и др. Злокачественные новообразования в СССР и союзных республиках (Статистический справочник).— М.: Медицина, 1989.
7. Ильинских Н.Н., Кудрявцев Д.П., Новикова Н.А. и др. Хромосомный анализ лейкоцитов крови и реконструкция доз облучения у жителей Алтайского края // Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края. Т.6. Тяжелые последствия ядерных испытаний и воздействия факторов окружающей среды на население Алтайского края.— Барнаул, 1993.— С.108—119.

8. Исаева Т.М., Подоплекин В.Д. Уровни антител к вирусу Эпштейн—Барр у жителей некоторых населенных пунктов Алтайского края // Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края. Т.5, кн.3. Онко-эпидемиологическая оценка влияния Семипалатинского полигона на население Алтайского края.— Барнаул, 1993.— С.124—131.
9. Колядо В.Б., Уланов А.Н., Доцицин Ю.П. и др. Медико-демографический анализ здоровья населения Алтайского края на основе изучения индикаторной патологии за 40-летний период (1950—1990 гг.) // Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края. Т.4, кн.1.— Барнаул, 1993.— С.230.
10. Лазарев А.Ф., Дмитрина Е.П., Омелаева Л.П., Трапезников Л.М. Изучение степени онкологического риска у населения Алтайского края, проживающего в районах, приближенных к Семипалатинскому полигону // Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края. Т.5, кн.3. Онко-эпидемиологическая оценка влияния Семипалатинского полигона на население Алтайского края.— Барнаул, 1993.— С.60—78.
11. Маренный А.М., Третьякова С.П., Орлова О.А., Фролова Т.С., Воронцов А.С. Понск и исследование активности и микрораспределение альфа-радионуклидов в средах тканей легкого и лимфоузлов // Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края. Т.1, кн.3. Оценка радиоактивного загрязнения территории Алтайского края и доз облучения, сформировавшихся в период ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне.— Барнаул, 1993.— С.199—202.
12. Писарева Л.Ф., Зырянов Б.Н., Васильев Н.В. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения Алтайского края в 1980—1990 гг. // Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края.— Барнаул, 1993.— С.5—23.
13. Переводчикова Н.И., Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого.— М.: Медицина, 1984.
14. Трахтенберг А.Х. Рак легкого.— М.: Медицина, 1987.
15. Шихман С.М., Фролова Т.С., Самарцев Н.С., Григорук О.К. Морфологическая характеристика рака легкого по данным Алтайского краевого онкологического диспансера // Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края. Т.5, кн.3. Онко-эпидемиологическая оценка влияния Семипалатинского полигона на население Алтайского края.— Барнаул, 1993.— С.108—111.
16. Lunqu M.L., Lam W.K., So S.Y. et al. Evidence that respiratory tract is major reservoir for Epstein-Barr virus // Lancet.— 1985.— N 8434.— P.889—892.
17. Krueger A.K.F. Nasopharyngeal Carcinoma // Immunopathology.— London, 1982.— P.37—68.
18. Sandberg A.A. Chromosomal alterations associated with neoplasia // Transplant. Proc.— 1984.— Vol.16, N 2.— P.366—369.
19. Weiss W. Small cell carcinoma of the lung: epidemiology and etiology // Small Cell Lung Cancer / Ed. F.A. Arepo et al.— New York, 1981.— P.1—34.
20. Yunis J.J. The chromosomal basis of human neoplasia // Science.— 1983.— Vol.221, N 4607.— P.227—236.
21. Yunis J.J., Soreng A.I. Constitutive fragile sites and cancer // Ibid.— 1984.— Vol.226, N 4679.— P.1199—1204.

Поступила 18.10.93