

В.М.Провоторов, Б.Б.Ромашов, Б.Б.Кравец

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАДИОАКТИВНЫХ АЭРОЗОЛЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИЕЙ, НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ЛЕГКИХ У ЖИТЕЛЕЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии
им.Н.Н.Бурденко

EFFECTS OF RADIOACTIVE AEROSOLS ON LUNG CANCER MORBIDITY IN RESIDENTS OF VORONEZH
REGION AS A RESULT OF CHERNOBYL ACCIDENT

V.M.Provotorov, B.B.Romashov, B.B.Kravets

Summary

The effects of Chernobyl accident and nucleids inhalation on lung cancer morbidity in Voronezh region were investigated in areas contaminated after the accident compared to clean ones. The complex approach was used including the lung cancer epidemiologic study in Voronezh region, lung gamma-spectrometria and the investigation of lymphocytes chromosome aberrations as a biological marker of ionising radiation effects in lung cancer patients. The increased lung cancer morbidity was revealed in areas of Voronezh region which had contaminated as a result of Chernobyl accident.

The ^{137}Cs content in lung tissue over 8 years after the accident was 1.2×10^{-11} Cu/kg; it did not exceed the background value and did not differ in patients living in clean and contaminated areas. The number of chromosome aberrations in lung tumours patients who live in contaminated parts of Voronezh region was significantly higher ($p < 0.05$) than in those living in clean areas — 7.2% and 4.3% correspondingly. This fact confirms the effect of Chernobyl radiation in the first patients group. The lung tumours patients have less stable genotype compared to whole population that could explain their predisposition to oncologic diseases under carcinogenic factors influence.

Резюме

Исследовались влияние аварии на ЧАЭС и связанное с этим ингаляционное поступление радионуклидов на заболеваемость раком легких в Воронежской области, в районах, загрязненных после аварии, по сравнению с не пострадавшими районами. Был использован комплексный подход, включавший изучение эпидемиологии рака легких в Воронежской области, гамма-спектрометрию легочной ткани и изучение хромосомных aberrаций лимфоцитов как биологического маркера действия ионизирующего излучения у больных раком легких. Установлено увеличение заболеваемости раком легких в пострадавших после аварии на ЧАЭС районах Воронежской области.

Содержание ^{137}Cs в легочной ткани спустя 8 лет после аварии составило $1,2 \times 10^{-11}$ Ки/кг, что не превышало фоновых значений и не различалось у пациентов из чистых и загрязненных районов. Количество хромосомных aberrаций у пациентов с опухолями легких — жителей пострадавших районов Воронежской области — было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов из чистых районов — 7,2% и 4,3% соответственно, что подтверждает действие Чернобыльского радиационного фактора в первом случае. У пациентов с опухолями легких отмечается большая нестабильность генотипа, чем в популяции, что обуславливает их предрасположенность к этому заболеванию при действии канцерогенных факторов.

В настоящее время рак легкого представляет собой одну из актуальных медицинских и социальных проблем. В ряде регионов России и некоторых зарубежных стран заболеваемость раком легких стала приобретать эпидемический характер. Анализ структуры онкологической заболеваемости в России показывает, что эта опухоль имеет наибольший удельный вес среди онкологических заболеваний, обогнав по частоте встречаемости рак желудка. Такой интенсивный рост заболеваемости указывает на появление какого-то агента

или агентов в окружающей среде, обуславливающих данное явление. Одним из таких факторов, с которым все больше контактируют люди, является ионизирующая радиация. Ситуация обострилась после ряда аварий на атомных станциях, как у нас, так и в зарубежных странах.

По данным комиссии по атомной энергии США, в 70% случаев радиационные поражения людей происходят в результате ингаляции радиоактивных аэрозолей [3].

Авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) в 1986 году — одно из самых крупных экологических бедствий за всю историю человечества, в результате которого были загрязнены обширные территории России. Особенностью Чернобыльской аварии является поступление в атмосферу радиоактивных аэрозолей и, в результате этого, преимущественно ингаляционное поступление их в организм. Однако аэрозольный путь проникновения радионуклидов в организм человека остается малоизученной патологией [10].

В настоящее время в регионах России с высокой степенью контаминации радионуклидами отмечен более высокий уровень заболеваний дыхательных путей и рака легкого [11]. Основой для получения практических оценок канцерогенного риска воздействия ионизирующего излучения должны являться эпидемиологические исследования [9].

Целью нашего исследования является оценка влияния аварии на ЧАЭС и связанного с этим ингаляционного поступления радионуклидов, репером которых был выбран цезий-137 (^{137}Cs), на заболеваемость раком легких в Воронежской области, являющейся регионом, частично пострадавшим от аварии. Для решения поставленных задач мы использовали комплексный подход, включавший изучение эпидемиологии рака легких в Воронежской области, гамма-спектрометрию легочной ткани и методы цитогенетического анализа.

Изучали годовую динамику показателей заболеваемости раком легких с последующим их усреднением по пятилетиям в относительно чистых районах и районах Воронежской области, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС. Исследование проводили за период с 1986 по 1995 годы. Это было дополнено изучением заболеваемости раком легких в области в доаварийный период с 1981 по 1985 годы.

Из 32 районов Воронежской области пострадавшими от аварии оказались 8 районов с уровнем загрязнения по ^{137}Cs 1—5 Ки/км² (Аннинский, Верхнехавский, Нижнедевицкий, Ольховатский, Острогжский, Репьевский, Панинский, Хохольский) с населением суммарно 265,4 тыс. человек. Население Воронежской области, включая город Воронеж, составило на 1 января 1991 г. 2474,8 тыс. человек; население города 949,1 тыс. человек; население сельскохозяйственных районов 1489,2 тыс. человек.

Уровень загрязнения 1—5 Ки/км² определен как пороговый, с которого резко возрастает потенциальная опасность проживания в условиях радиационного загрязнения.

Материалами для изучения заболеваемости раком легких были данные областного онкологического диспансера (гл. вр. доктор мед. наук Кравец Б.Б.), включавшие учетную форму № 090/У/ — извещение о больном с впервые в жизни установленным морфологически верифицированным диагнозом злокачественного новообразования. Эти сведения в необходимых случаях дополнялись выпиской из истории болезни № 027 /У/.

Оценка ингаляционной нагрузки радионуклидами проводилась с использованием гамма-спектрометрии. Изучалось содержание ^{137}Cs в легочной ткани и ткани

удаленных опухолей легких, у жителей загрязненных после аварии на ЧАЭС районов и жителей относительно чистых районов Воронежской области. В группу обследованных вошли 184 пациента в возрасте 52—66 лет, средний возраст $59,5 \pm 5,8$ года, с морфологически верифицированным диагнозом рака легкого, которым было произведено оперативное вмешательство, включавшее пульмон- или лобэктомию. Из них 172 (93%) мужчины и 12 (7%) женщин. Пациенты были разбиты на две группы: 115 (62%) человек — жители пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС районов Воронежской области и 69 (38%) человек — жители относительно чистых районов. Масса образцов, взятых для исследования, представлявших собой резецированное легкое или долю вместе с опухолью и лимфатическими узлами, составляла 135—500 г. Препараты фиксировали в 10% растворе формалина, в котором он сохранялся до начала исследования.

Измерение спектров гамма-излучения образцов проводилось на низкофоновом полупроводниковом гамма-спектрометре, удовлетворяющем требованиям "Методики измерения удельных активностей радионуклидов с использованием полупроводниковых гаммаспектрометров", разработанной ИАТЗ (г.Обнинск) и аттестованной Госкомитетом СССР по стандартам. Использовался полупроводниковый германий-литиевый детектор ДГДК160В, объемом 160 см³, помещенный в пассивную защиту. Минимальная детектируемая активность спектрометра — $1,2 \times 10^{-11}$ Ки/кг, при времени измерения 10 000 с. Разрешающая способность спектрометра составляет 5 кэВ (по линии ^{137}Cs). Исследование проводилось с 1993 по 1996 годы на кафедре ядерной физики Воронежского государственного университета (зав. кафедрой. проф. С.Г.Кадменский). Данные физической дозиметрии (гамма-спектрометрия) для получения более адекватных оценок дополнялись проведением биоиндикации радиационного воздействия цитогенетического анализа, включавшего определение абберрации хромосом в лимфоцитах пациентов с морфологически верифицированным диагнозом рака легких, жителей загрязненных и относительно чистых районов Воронежской области. Исследование проводилось в цитологической лаборатории Воронежского областного лечебно-диагностического центра (гл. врач доктор мед. наук Петросян С.Л.). Подгруппа для цитогенетических исследований была выделена из основной группы и включала 43 (23%) человека. Из них 23 (53%) человека из загрязненных районов и 20 (47%) человек из относительно чистых районов Воронежской области. Все пациенты были мужского пола.

Для получения препаратов метафазных хромосом 2 мл цельной венозной гепаринизированной крови культивировали по стандартной методике на среде Игла с фитогемагглютинином РИА-М "Giba-USA" в течение 48 часов, последние 2 часа с колхицином, что позволяло анализировать клетки, находящиеся в первом митозе. После гипотонической обработки 0,075 М раствором хлорида калия и трехкратной фиксации (3 части абсолютного этанола, 1 часть ледяной уксусной кислоты) получали препараты метафазных хромосом.

Заболееваемость раком легких по районам Воронежской области

Годы	Пострадавшие районы			Чистые районы		
	Заболееваемость на 100 000	Сглаженная по скользящей средней	Заболееваемость на 100 000 по пятилетиям	Заболееваемость на 100 000	Сглаженная по скользящей средней	Заболееваемость на 100 000 по пятилетиям
1981	35,0	—		35,6	—	
1982	39,8	38,6		36,9	37,1	
1983	41,2	44,3	43,0	39,0	39,2	39,4
1984	52,1	46,7		41,8	41,5	
1985	47,0	48,2		43,8	44,5	
1986	45,2	50,7		48,0	47,0	
1987	60,0	55,9		49,4	51,5	
1988	62,7	62,6	60,4	57,1	54,2	53,6
1989	65,1	65,5		56,1	56,9	
1990	68,8	65,4		57,5	55,1	
1991	62,4	68,9		52,2	55,6	
1992	75,6	66,2		57,0	53,1	
1993	60,7	65,2	64,9	50,3	52,6	51,6
1994	59,4	62,2		50,6	48,6	
1995	66,5	—		45,1	—	

Окрашивали рутинным методом (*Gimsa stain*) и методом дифференцированного окрашивания (*trypsin+Gimsa*). Исследовали 25 метафаз, окрашенных рутинным методом, и 25 дифференцированно окрашенных метафазных пластин на одного пациента. Хромосомы идентифицировали согласно международной цитогенетической номенклатуре. Анализ хромосом включал: подсчет числа хромосом в метафазных пластинах, установление частоты аберрантных клеток, характеристику аббераций хромосом. Цитогенетический анализ проводили с визуальным групповым кариотипированием на рутинно окрашенных препаратах, кариотипирование индивидуальных хромосом на дифференцированно G окрашенных препаратах. Хромосомными абберациями считали: парные фрагменты (терминальные делеции), кольцевые хромосомы, ацентрические кольца, дицентрические кольца.

При проведении нами клинико-статистического исследования заболееваемости раком легких в Воронежской области, в районах, загрязненных после аварии на ЧАЭС, и относительно чистых районах, для более углубленного изучения вопроса анализировались данные о заболееваемости и за пятилетний период, предшествовавший аварии. При этом была проведена экстраполяция граф табл.1 до 1981 года, то есть заболееваемость раком легкого за период с 1981 по 1985 годы анализировалась отдельно для районов, впоследствии ставших загрязненными, и районов, впоследствии не пострадавших от аварии (относительно чистых), которые в дальнейшем мы будем называть "пострадавшими" и "чистыми" районами Воронежской области. Термин "относительно чистые районы" употреблен в связи с тем, что после проводившихся ранее испытаний ядер-

ного оружия вся поверхность планеты оказалась загрязнена радионуклидами в результате глобальных выпадений. Полученные данные о заболееваемости раком легких представлены в табл.1.

Как оказалось, динамика роста заболееваемости раком легких за период с 1981 по 1995 годы представляет собой довольно сложную картину. В целом, за этот период произошло увеличение заболееваемости раком легких, что хорошо заметно при анализе относительных цифр заболееваемости на 100 000 населения и более отчетливо — при анализе этих данных, сглаженных по скользящей средней, как в пострадавших, так и в чистых районах. Однако сделать строгое заключение о влиянии аварии на ЧАЭС на рост заболееваемости, исходя из этих данных, затруднительно. Поэтому весь временной интервал был разбит на 3 пятилетних периода, первый из которых — доаварийный, а два последующих — послеаварийные. Для каждого из этих периодов отдельно для чистых и пострадавших районов был рассчитан средний уровень заболееваемости.

Оказалось, заболееваемость в районах, впоследствии пострадавших, была несколько более высокой, чем в районах, впоследствии оставшихся чистыми, в доаварийном периоде, составив соответственно 43 и 39,4 человека на 100 000 населения. В первом послеаварийном пятилетнем периоде с 1986 по 1990 годы как в чистых, так и в пострадавших районах заболееваемость раком легких была более высокой — 60,4 и 53,6 соответственно, по сравнению с доаварийным периодом, с некоторым опережением в пострадавших районах. За второй послеаварийный период, продолжающийся с 1991 по 1995 годы, заболееваемость раком легких возросла в пострадавших районах и снизилась в чис-

Таблица 2

Темпы роста заболеваемости раком легких в Воронежской области (%)

Отношение периодов	Пострадавшие районы	Чистые районы
1986—1990 к 1981—1985	140,4	136,8
1990—1995 к 1986—1990	107,4	95,1

тых районах, по сравнению с первым послеаварийным периодом, составив 64,9 и 51,6 на 100 000 населения.

При первом взгляде на эти цифры можно констатировать более высокий уровень заболеваемости, связанный с аварией в пострадавших районах. Однако проблема оказывается несколько глубже. По данным литературы, увеличение количества солидных опухолей после радиационного воздействия отмечается через 8—15 лет от этого воздействия с пиком заболеваемости во втором десятилетии [5,12]. Это означает, что более высокий уровень заболеваемости за первый послеаварийный период, с 1986 по 1990 годы, в загрязненных районах должен быть обусловлен факторами нерадиационной природы, существовавшими в доаварийном периоде, а радиационно индуцированные опухоли находились в это время в латентном периоде. Глобальное воздействие факторов, не связанных с аварией, подтверждает и более высокий уровень заболеваемости в чистых районах в первом послеаварийном периоде в сравнении с доаварийным периодом. Во втором послеаварийном периоде в пострадавших районах начинают появляться дополнительные случаи заболеваемости, индуцированные радиационным воздействием, что и нашло свое отражение в таблице. Более наглядно это отражается при анализе темпов роста заболеваемости раком легких (табл.2). Темпы роста заболеваемости в первом послеаварийном периоде оказались незначительными и почти одинаково высокими как в пострадавших, так и в чистых районах, по отношению к доаварийному периоду, что, вероятно, связано с нерадиационными факторами доаварийного периода и латентным периодом для радиационно ин-

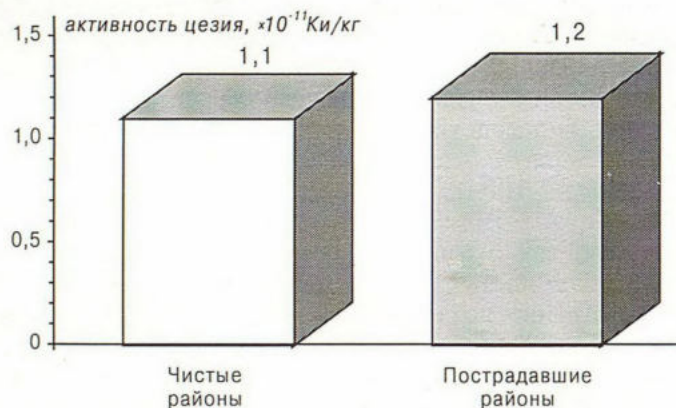


Рис. 1. Содержание цезия в опухолевой и легочной тканях.

Таблица 3

Частота aberrации хромосом у пациентов с опухолями легких

Районы области	Число пациентов	Количество клеток	Количество aberrантных клеток	% aberrантных клеток
Пострадавшие районы	20	1000	72	$7,2 \pm 0,82^*$
Чистые районы	18	900	39	$4,3 \pm 0,67^*$

Примечание: * — $p < 0,05$.

дицированных опухолей. Темпы роста во втором послеаварийном периоде в пострадавших районах возросли, что связано, по-видимому, с дополнительными случаями, индуцированными радиацией, в чистых же районах произошло снижение темпов роста заболеваемости в связи с отсутствием аварийного радиационного фактора.

Наблюдающийся рост заболеваемости раком легких в пострадавших районах делает необходимым оценку ингаляторного поступления радионуклидов, когда легкие являются критическим органом, что и было сделано нами при гамма-спектрометрическом исследовании содержания ^{137}Cs в легочной и опухолевой ткани пациентов с опухолями легких, жителей чистых и пострадавших районов Воронежской области (рис.1). Содержание ^{137}Cs в исследованных препаратах составило $1,2 \times 10^{-11}$ Ки/кг, не превышало фоновых значений в 1993—1996 годах. Различия в содержании элемента в группах пациентов были статистически недостоверны. Содержание ^{137}Cs было намного ниже допустимого содержания в критическом органе для категории Б — 0,2 мкКи (НРБ76/87). Величина была вычислена, исходя из допустимого содержания в критическом органе для категории А, допустимого годового поступления для категории А и для категории Б. Данные литературы о поведении ингаляторно поступившего ^{137}Cs разноречивы. В ряде работ [6] указывается на элиминацию этого радионуклида с периодом биологического полувыведения Тэф 75—110 дней, что вполне объясняет его отсутствие в препаратах.

С другой стороны, активность ^{137}Cs в аэрозольных частицах составляла 2,7%, а остальное приходится на другие радионуклиды, большей частью короткоживущие, находящиеся в определенных с ним соотношениях [4]. Подобное относится и к формируемой на легкие поглощенной дозе ионизирующего излучения.

Поэтому дополнительно нами был избран путь биологической детекции воздействия ионизирующего излучения (анализ aberrации хромосом лимфоцитов периферической крови). Данные исследований обобщены в табл.3. Количество хромосомных aberrаций спустя 8—10 лет у пациентов из пострадавших районов с опухолями легких достоверно ($p < 0,05$) больше ($7,2 \pm 0,82\%$), чем у пациентов из чистых районов ($4,3 \pm 0,67\%$), что объясняется воздействием радиаци-

онного фактора в первом случае. Можно предположить, что большая часть дозы была получена в результате внутреннего облучения за счет инкорпорированных радионуклидов, поступивших ингаляторно, так как при уровне загрязнения 1—5 Ки/км² доза, полученная от внешнего γ -излучения, оказывается незначительной [4]. В группе пациентов из чистых районов количество aberrаций хромосом было достоверно более высоким — 4,3% по отношению к среднепопуляционному — 0,3—1% [2,7,13,14]. Из 43 пациентов 5 (11,5%), 2 — жители пострадавших районов, 3 — жители чистых районов Воронежской области, были исключены из выборки, так как у них изменения генома имели врожденный характер: у 2 пациентов были обнаружены тетраплоидные клетки (мозаицизм), у одного — трисомия по X хромосоме (мозаицизм), у одного — двойные спутники короткого плеча 21-й хромосомы (все метафазы), у одного пациента — увеличенные спутники 14-й хромосомы (все метафазы). Подобные изменения генома в популяции описаны с частотой 4,58% [2]. Видимо, у пациентов с опухолями легких имеется более высокий уровень генетической нестабильности, чем в популяции, и это является генетически детерминированным.

Выводы

1. Данные эпидемиологических исследований обнаруживают тенденцию к увеличению заболеваемости раком легких в пострадавших после аварии на ЧАЭС районах Воронежской области.
2. Содержание ¹³⁷Cs в легких пациентов из пострадавших и чистых районов с уровнем загрязнения 1—5 Ки/км² спустя 8 лет после аварии не превышает фоновых значений, что позволяет сделать предположение о биологическом периоде полувыведения 75—110 дней для ¹³⁷Cs.
3. Анализ aberrаций хромосом лимфоцитов подтверждает этиологическую роль Чернобыльского радиационного загрязнения в росте заболеваемости раком легких на загрязненных территориях, про-

являющуюся в большем мутагенном воздействии. Заболевают раком легких чаще люди, имеющие к этому наследственную предрасположенность, характеризующуюся большей нестабильностью генотипа.

ЛИТЕРАТУРА

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. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды.— М.: Медицина, 1989.
3. Иванов А.И., Куришкова Н.Н., Соловьев А.И. Радиационный рак легкого.— М.: Медицина, 1990.
4. Катков А.Е., Кабишев Э.Н., Тарта В.А., Титов А.С. // Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья.— М., 1995.— С.40—46.
5. Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н. Лучевой канцерогенез в проблеме радиационной защиты.— М.: Энергоатомиздат, 1982.
6. Нормы радиационной безопасности НРБ-76/87 и основные санитарные правила работы с радиоактивными веществами и другими источниками ионизирующего излучения ОСП — 72/87. 3-е изд.— М.: Энергоатомиздат, 1988.
7. Пилипская М.А., Шеметун А.М., Шеметун С.В. Радиоиндуцированные цитогенетические маркеры, обнаруженные через 8 лет после аварии на ЧАЭС при различных способах анализа препаратов метафазных хромосом у лиц перенесших ОЛБ // Цитол. и генет.— 1995.— Т.29, № 5.— С.3—12.
8. Трахтенберг А.Х. Рак легкого.— М.: Медицина, 1987.
9. Филюшкин И.В., Петорян И.М. Теория канцерогенного риска воздействия ионизирующего излучения.— М.: Энергоатомиздат, 1986.
10. Чучалин А.Г. Аэрозольные радионуклидные пневмопатии // Пульмонология.— 1993. № 4.— С.6—9.
11. Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. Рак легкого в Алтайском крае и некоторые вопросы взаимосвязи его с испытаниями ядерных зарядов в атмосфере на Семипалатинском полигоне // Там же.— С.85—89.
12. Ярмоненко С.П. Жизнь, рак и радиация.— М., 1993.
13. Bender M.A., Gooch P.C. Somatic chromosom aberrations induced by human whole bodi irradiation. (Recuplex accident) // Radiat. Res.— 1966.— Vol.29, № 3.— P.568—584.
14. Bianchi M., Bianchi N.O., Brewen J.C. et al. Evaluation of radiation-induced chromosomal aberrations in human peripheral blood lymphocytes *in vitro* // Mutat. Res.— 1982.— Vol.96.— P.233—242.

Поступила 06.12.96.