

**КОЧНЕВА НАТАЛИЯ ИВАНОВНА**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РОЛИ СРЕДОВЫХ И ИНДИВИДУАЛЬНЫХ  
ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
У ЖИТЕЛЕЙ МАЛОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА**

14.02.01 – гигиена

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2013

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

**Научный руководитель**

**Кацнельсон Борис Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации

**Научный консультант**

**Кузьмин Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты**

**Ильницкий Андрей Павлович** – доктор медицинских наук, профессор, РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН, руководитель лаборатории профилактики канцерогенного воздействия.

**Лемясев Михаил Фёдорович** – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО УГМУ, профессор кафедры гигиены и экологии

**Ведущая организация** – ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Защита диссертации состоится «08» ноября 2013 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДМ 350.003.01 при ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 620014, Екатеринбург, ул. Попова, 30.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 620014, Екатеринбург, ул. Попова, 30; с авторефератом – на сайте [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru) и на сайте ФБУН ЕМНЦПОЗРПП Роспотребнадзора [www.ymrc.ru](http://www.ymrc.ru)

Автореферат разослан «07» октября 2013 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

 **Фёдоров А.А.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Влияние факторов окружающей среды на онкологическую заболеваемость не вызывает сомнений (В.Г. Константинов и соавт., 1981; Б.А. Кацнельсон и соавт., 1997; В.И. Чиссов, В.В. и соавт., 1999; В.Б. Смулевич, 2000; С.В. Кузьмин, 2002; А.П. Ильницкий, 2008; В.И. Чиссов, В.В. и соавт., 2012; Р. Долл, Р. Пито, 1984; Р. Vineis et al., 2007; J.G. Brody, 2008). Канцерогенные вещества, встречающиеся в производственных условиях, входят в число атмосферных и водных загрязнителей, а также попадают в воздух от источников, расположенных внутри жилых помещений, или связаны с вредными привычками (курение, злоупотребление алкоголем). Таким образом, многие канцерогенные факторы могут оказывать влияние на людей, не имеющих производственного контакта с ними (В.Б. Смулевич, 2000). Кроме того, развитию злокачественных новообразований (ЗН) могут способствовать некоторые «фоновые» заболевания, а также генетическая предрасположенность к раку (Р.Ф. Гарькавцева и соавт., 1990; Е.В. Ползик и соавт., 1994-1997).

Однако задача выбора эффективной стратегии управления онкологическим риском требует выделения из множества факторов этого риска тех, роль которых наиболее весома в конкретных условиях жизни населения той или иной территории.

Особое значение эта проблема приобретает в ситуациях, характеризующихся существенно повышенной онкологической заболеваемостью населения, не находящей простого объяснения особой выраженностью какого-либо явного фактора онкологического риска. Подобные «кластеры» экологически обусловленных заболеваний, в том числе ЗН привлекают к себе внимание ученых в разных странах мира (Р.Ю. Гурявичус, 1986; В.Б. Смулевич, 2000; Р. Elliott, D. Wartenberg, 2004; Р. Elliott, D.A. Savitz, 2008), но убедительно объяснить их возникновения чаще всего не удаётся.

В Свердловской области, в полном соответствии со статистикой многих индустриальных стран мира, онкологическая заболеваемость индустриальных

территорий превышает заболеваемость сельскохозяйственных районов. Однако такая зависимость ЗН от урбанизации и индустриализации не в полной мере определяет приоритетные направления мер по первичной профилактике рака. Наиболее высокий уровень заболеваемости был отмечен в городе Карпинск, что долгое время не находило рационального объяснения. Хотя территория этого города и загрязняется выбросами расположенного на расстоянии 9 км к востоку Богословского алюминиевого завода (БАЗ), однако это не может служить основной причиной такого высокого онкологического риска, поскольку заболеваемость ЗН в городе Краснотурьинск, в котором этот завод непосредственно расположен, значительно ниже, чем в городе Карпинск. Не могла быть принята и «радоновая гипотеза», поскольку среди других территорий области город Карпинск по среднегодовой радиационной дозе, обусловленной радоном, занимает не первое, а от 18 до 33 места в разные годы.

Структура населения города Карпинска и структура его онкологической заболеваемости соответствует аналогичным по области. Таким образом, город Карпинск может рассматриваться как типичный пример территории повышенного онкологического риска, причины которого нуждаются в выяснении для выбора наиболее важных направлений профилактической стратегии, и может служить полигоном для разработки и апробации адекватных методических подходов к решению подобных задач.

Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы «Гигиеническая безопасность России: проблемы и пути обеспечения», утвержденной руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (на 2006-2010 гг.)

Работа одобрена локальным этическим комитетом (протокол № 3 от 15.12.2005 г.).

**Цель исследования:** На примере города Карпинска разработать и апробировать методологию оценки вклада разнообразных факторов риска (ФР) в развитие злокачественных новообразований основных локализаций у жителей

малого промышленного города, характеризующегося необычно высокой онкологической заболеваемостью, для использования результатов такой оценки при выборе приоритетных направлений управления онкологическим риском.

### **Задачи исследования:**

1. Проанализировать в сравнительном плане имеющиеся данные многолетней статистики онкологической заболеваемости и смертности населения городских и сельских территорий Свердловской области для подтверждения высокого ранга города Карпинска по этим показателям.

2. Выбрать оптимальный для достижения поставленной цели в условиях данного города дизайн эколого-эпидемиологического исследования (ЭЭИ) с учётом как его преимуществ, так и ограничений (неопределённостей).

3. Создать базу персонифицированных данных о жителях города Карпинска, заболевших за период с 1990 по 2000 г. раком лёгких, кишечника, желудка или молочной железы (4 группы «случаев»), и о подобранных случайным способом жителях этого города, не имеющих никаких ЗН, в качестве «контролей» к каждой группе «случаев».

4. Оценить распространённость и интенсивность различных потенциальных факторов онкологического риска на популяционном и индивидуальном уровнях на основе анкетирования, мониторинга загрязнения среды обитания, математического моделирования.

5. Провести эколого-эпидемиологические исследования по схеме «случай-контроль» с использованием многовариантного регрессионного анализа для выявления и ранжирования существенных индивидуальных и средовых факторов онкологического риска по каждому из вышеперечисленных ЗН отдельно.

6. Обобщить результаты этих исследований для выявления факторов риска, общих или специфичных для ЗН различных локализаций, с особым вниманием к роли тех факторов риска, которые связаны с особой экологической, демографической и социально-экономической ситуацией данного города и, тем самым, могут в совокупности служить объяснением высоких уровней онкологической заболеваемости и смертности его населения.

7. Сформировать на основе результатов эколого-эпидемиологического исследования группу особо высокого онкологического риска из числа жительниц города Карпинска, и организовать для неё проведение контролируемого курса биологической профилактики с оценкой его результативности по клиническим и лабораторным показателям, а также экономической эффективности по принципу «затраты-выгоды».

8. На основе результатов эколого-эпидемиологического исследования и данных литературы определить приоритетные направления профилактики изученных ЗН в городе Карпинск и дать соответствующие практические рекомендации его администрации.

**Теоретическая значимость и научная новизна работы.** Сделан вклад в развитие методологии выявления приоритетных факторов канцерогенного риска в условиях малого города, характеризующегося необычно высоким уровнем онкологической заболеваемости, и на основе разработанного методического подхода показана её зависимость от сложного сочетания экологически обусловленных, социально-экономических и индивидуальных факторов риска.

Впервые в ЭЭИ использован комбинированный подход к оценке вредных экспозиций населения, основанный на сочетании анкетирования, моделирования и реального мониторинга среды обитания.

Впервые результаты проведенного ЭЭИ использованы как основа формирования группы особо высокого онкологического риска для проведения индивидуальной биологической профилактики вредных эффектов токсических и канцерогенных веществ, загрязняющих среду обитания.

**Практическое значение и внедрение результатов работы.** По результатам исследований предложен комплекс мероприятий по снижению канцерогенного риска для жителей города Карпинска, вошедший в перечень среднесрочных мероприятий, рекомендованный для реализации в муниципальных образованиях Свердловской области с высоким уровнем онкологической заболеваемости и смертности (постановление Правительства Свердловской области от 18.07.2012 года №797-ПП «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Свердловской области в 2011 году, управлении риском для здоровья и обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения Свердловской области»), а так же учтён при разработке и реализации областных целевых программ, муниципальных целевых программ города Карпинска.

Проведены два курса биологической профилактики онкологического риска с помощью комплекса средств, состав которого был подобран и предварительно апробирован в токсикологическом эксперименте с учётом характера химического загрязнения среды

обитания, выявленного в ходе решения задач диссертационной работы. Показана экономическая эффективность этого способа управления риском.

**Формы внедрения в практику.** Материалы исследований и вытекающие из них рекомендации используются в учебно-образовательном курсе ФБУН ЕМНЦПОЗРПП Роспотребнадзора. По результатам исследования разработаны и утверждены методические рекомендации «Эпидемиологический мониторинг злокачественных новообразований в городах Свердловской области», Екатеринбург, (2004); пособие для врачей «Оценка индивидуальных и экологически обусловленных факторов риска онкологической заболеваемости в условиях малых промышленных городов», Москва (2005).

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В условиях малого города эколого-эпидемиологическое исследование, проводимое по принципу «случай-контроль» с применением многовариантного регрессионного анализа, является оптимальным инструментом для выявления и ранжирование факторов онкологического риска, но должно учитываться ограничение его информативности в отношении тех факторов, интенсивность которых в пределах небольшой территории оказывается недостаточно вариабельной.

2. Комплекс приоритетных факторов риска развития рака молочной железы существенно отличен от схожих между собой комплексов факторов для раков лёгких, желудка и кишечника, однако для всех изученных ЗН несомненна зависимость онкологического риска от экологических и некоторых социально-экономических факторов, особая совокупность которых характерна для изученного города и может служить основной причиной высокого уровня общей онкологической заболеваемости его населения.

3. Выявление и ранжирование факторов риска с помощью эколого-эпидемиологического исследования явилось научной основой разработки эффективной стратегии управления онкологическим риском, наиболее соответствующей конкретным условиям его возникновения.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе, 4 в изданиях, включенных в перечень ВАК, и 2 в международных англоязычных журналах.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 213 страницах компьютерного текста, содержит 22 таблицы, 10 рисунков, и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка литературы, содержащего 163 отечественных и 48 иностранных источников.

**Апробация работы.** Работа докладывалась и обсуждалась на Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний» (Москва, 2003 г.); на 15-й ежегодной конференции Международного общества экологической эпидемиологии (International Society of Environmental Epidemiology (New York, 2004)); на Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Окружающая среда и здоровье» (Суздаль, 2005 г.); на Региональной научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и практики в укреплении здоровья и обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения» (Екатеринбург, 2007 г.); на трёх Всероссийских симпозиумах «Канцерогенная опасность в различных отраслях промышленности» (Екатеринбург, 2008, 2010 и 2013 гг.).

**Личный вклад автора.** Автором лично осуществлены: информационный поиск по теме диссертации; анализ статистических данных об онкологической заболеваемости и смертности населения Свердловской области; участие в разработке анкет для сбора персонифицированной информации и в проведении её математического анализа; интерпретация и обобщение его результатов; разработка комплекса мероприятий для снижения онкологического риска; организация и проведение курсов биопрофилактики для группы особо повышенного риска, сформированной на основе оригинальной методики, обобщение материалов исследований и их изложение. В целом, личный вклад автора в диссертационную работу составляет свыше 80%.



## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Дизайн работы.** Общий дизайн проведенной работы схематически представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Общий дизайн исследования.

В соответствии с целью и задачами исследования в работе были выполнены: выбор дизайна ЭЭИ по типу «случай-контроль»; картографирование; оценка результатов фактического мониторинга и результатов моделирования почвенного загрязнения токсичными и канцерогенными металлами и загрязнения атмосферного воздуха бензо(а)пиреном (БаП); в программе исследований по раку лёгких – проведена радоновая съемка трековыми детекторами в жилищах всех «случаев» и «контролей»; проведение контролируемого курса биопрофилактики с оценкой его эффективности.

**Материал и методы исследования.** Общий объем наблюдений и проанализированной исходной информации представлены в таблице 1.

Таблица 1

### Материалы и объем исследований

| Характер информации                      | Количество единиц наблюдения |
|--|------------------------------|
| Оценка загрязнения атмосферного воздуха: |                              |

| Характер информации   | Количество единиц наблюдения |
|---|------------------------------|
| - по результатам фактического мониторинга загрязняющих веществ  | 960                          |
| - по результатам моделирования среднегодовых приземных концентраций бензо(а)пирена  | 972                          |
| Оценка содержания загрязняющих веществ в питьевой воде  | 360                          |
| Оценка содержания загрязняющих веществ и суммарный показатель загрязнения в снеговом покрове и почве по результатам фактического мониторинга, | 2264                         |
| по результатам моделирования расчетного суммарного показателя загрязнения почвы   | 223                          |
| Оценка результатов радоновой съемки   | 400                          |
| Анализ онкологической заболеваемости и смертности по Свердловской области   | 2184                         |
| Карты медицинского осмотра  | 139                          |
| Анкетирование населения   | 3108                         |
| Формы добровольного информированного согласия   | 289                          |

Математическое моделирование распределения максимальных разовых концентраций загрязняющих веществ атмосферного воздуха проведено с учетом специальных коэффициентов нестабильности загрузки оборудования в соответствии с моделью атмосферной диффузии ОНД-86, на основе которых в дальнейшем были произведены расчеты среднегодовых концентраций. Математическое моделирование почвенного загрязнения с помощью дополнительного модуля Esri© Spatial Analyst 3.0 Arc-View позволило восполнить пробелы в имеющихся фактических данных.

Принимая во внимание, что многие из выявленных ФР не могут быть устранены в обозримом будущем, наряду с разработкой программы мероприятий по снижению их интенсивности, в рамках диссертационной работы был испытан комплекс средств повышения резистентности организма жителей города к токсическому и канцерогенному действию комбинации

установленных вредных факторов. Для экологической ситуации, проанализированной нами в городе Карпинске, Отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦПОЗРПП (заведующий – профессор, д.м.н. Б.А. Кацнельсон) на экспериментальной модели комбинированного воздействия генотоксичных металлов (свинец, мышьяк, хром, никель, мышьяк и кадмий), а также БАП был разработан и испытан в эксперименте биопрофилактический комплекс (БПК), содержащий глутаминовую кислоту, пектиновый энтеросорбент, поливитамино-минеральный комплекс серии «Витрум» (в состав которого входят йод, железо, селен, кальций и др.), а также препарат из жира благородных рыб «Эйкозавитол», богатый неэстерифицированными жирными кислотами класса омега-3.

После получения положительных результатов эксперимента на животных была проведена оценка эффективности разработанного БПК для численно ограниченной группы населения с врачебным наблюдением и клиничко-лабораторной оценкой состояния организма до и после этого курса (так называемый «контролируемый курс биопрофилактики»). Особенностью контролируемого курса, организованного нами в городе Карпинске, было то, что подбор группы жителей особо повышенного онкологического риска (из числа женщин в возрасте от 25 лет и старше) впервые осуществлялся на основе специального анкетирования по основным ФР, выявленным проведенным нами исследованием. Из числа лиц, характеризующихся наиболее неблагоприятным сочетанием ФР, были отобраны те, у кого при углублённом медицинском обследовании с участием онколога не было выявлено никакой серьезной патологии и кто дал информированное письменное согласие на приём БПК. Эти 90 женщин были наугад разделены на 2 группы, из которых одной был проведен месячный курс приёма БПК, а другая служила контрольной. Врачебно-лабораторное обследование обеих групп непосредственно перед и сразу же после курса проводилось по единым показателям одними и теми же специалистами.

**Математическая обработка материала.** Обработку материалов проводили с применением методов многовариантного регрессионного анализа, вариационной (по критерию Стьюдента), непараметрической (по критерию  $\chi^2$ ) статистики с применением компьютерного пакета Stata-6. Статистическая обработка результатов контролируемого курса биологической профилактики проводилась с использованием программных средств Excel и Statistica 6.0, по критериям Манна-Уитни, Стьюдента,  $\chi^2$ , Фишера и Петерса в модификации Монцевичюте-Эрингене.

**Оценка экономической эффективности биопрофилактики.** Оценка проводилась с использованием принципа «затраты-выгоды» в соответствии с «Методическими подходами к экономической оценке и обоснованию решений в области управления риском для жизни и здоровья населения при воздействии факторов среды обитания» (методические рекомендации, утвержденные руководителем Федеральной службы Роспотребнадзора 31.07.2011 г. № 5.1.0030-11).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Город Карпинск, один из типичных малых «старопромышленных» городов Урала, характеризуется повышенным содержанием в почвенном покрове канцерогенных металлов (мышьяк, хром, никель, кадмий) в результате стойкого загрязнения среды обитания предприятиями металлургии и химии, давно прекратившими существование. Однако в связи с малой вариабельностью показателей этого загрязнения в границах селитебной зоны, относительно небольшой по площади, выявить его влияние как значимого ФР в исследовании по схеме «случай-контроль» не удаётся ни при одном из изученных ЗН. По этой же причине не удалось продемонстрировать роль радоновой экспозиции в качестве ФР рака лёгких, убедительно доказываемую рядом авторов, проводивших ЭЭИ поперечного типа при сравнении нескольких городов (И.П. Егорова и соавт., 1997; Н.Ю. Мазуренко, М.И. Чубирко, 1999; В.Л. Лежнин и соавт., 2005; П.В. Ижевский, 2006; O. Catelionis et al., 2006; L. Tomasek, 2012). Это ограничение информативности дизайна

«случай-контроль» хорошо известно (Л.И. Привалова и соавт., 2003) и подтверждено нашим исследованием. Вместе с тем, оно показало, что именно в условиях малого города с немногочисленным населением (и тем самым, с ограниченным числом случаев ЗН) для решения вопроса о доказательстве и ранжировании роли большого числа ФР как раз ЭЭИ по схеме «случай-контроль» является методом выбора. Его информативность в рамках указанной задачи была подтверждена принципиальным совпадением полученных результатов с данными научной литературы о значении многих общепризнанных ФР. Этот факт, в свою очередь, повышает уверенность в адекватности оценки нами значения некоторых менее известных ФР, более или менее специфичных для условий данного города.

В частности, речь идет о факторах, связанных со значительным распространением неблагоустроенного жилья как индивидуального, так и коммунального, но тоже не обеспеченного водопроводом, канализацией, горячим водоснабжением и центральным отоплением. Важнейшими из сохраняющихся местных источников загрязнения среды обитания города Карпинска являются дымовые выбросы котельных и собственных топок жителей, до недавнего времени использовавших почти исключительно местный каменный уголь. Наряду с этим, город находится под периодическим влиянием отдалённого источника загрязнения атмосферы БаП и другими полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ), а именно БАЗ, который находится в 9 км с подветренной стороны от города Карпинск (в городе Краснотурьинск), и по среднегодовой розе ветров, неблагоприятное для города Карпинск направление ветра со стороны указанного завода имеет место только 48 дней в году.

Вместе с тем, нашим исследованием удалось показать существенную роль локально повышенной концентрации БаП в атмосферном воздухе в зоне размещения жилища. Хотя моделирование показало, что местные дымовые выбросы дают лишь незначительную часть суммарного БаП в атмосфере

города Карпинска (рис. 2), однако именно они обеспечивают ту вариабельность концентраций БаП, которая делает возможным выявление роли данного ФР, показанной при ЗН всех локализаций.

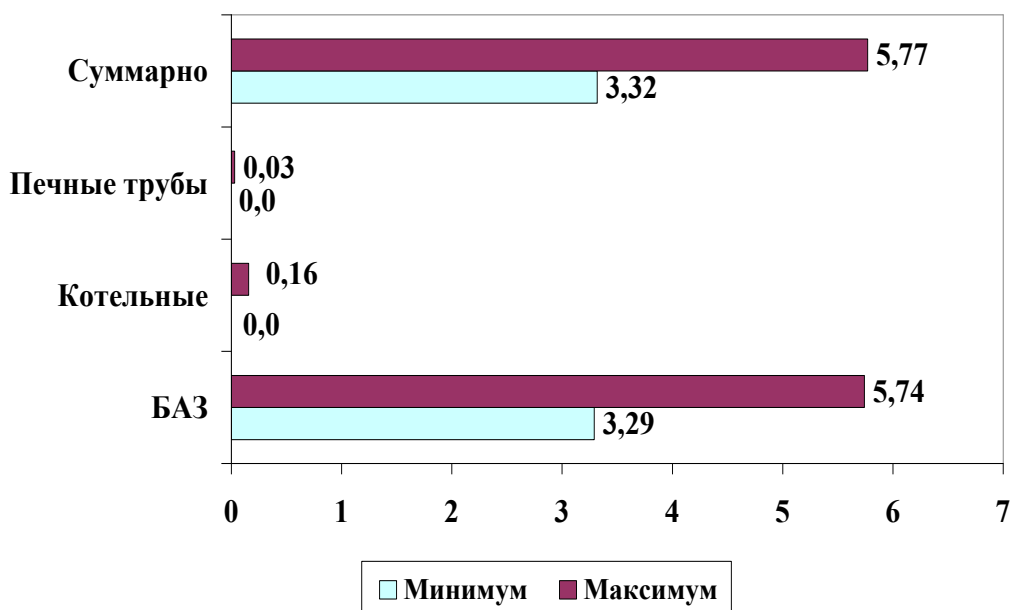


Рис. 2. Минимальные и максимальные расчетные среднегодовые концентрации БаП в атмосферном воздухе города Карпинска от различных источников (мг/м<sup>3</sup>\*10<sup>6</sup>).

Кроме того, сочетание БаП с частицами сажи и золы, характерное именно для дымовых газов от угольных топок, наиболее распространённых в городе Карпинске, вероятно, усиливает канцерогенное действие.

Как указано выше, проведенное нами ЭЭИ позволило выявить роль ряда общепризнанных ФР развития раков лёгких, желудка, кишечника и молочной железы и определить для рака каждой локализации комплекс, включающий не только такие хорошо известные ФР, но и некоторые, характерные именно для данного города. Сравнительная сила влияния наиболее существенных ФР, как она оценивается по величине отношения шансов, полученного при включении в регрессионную модель каждого из них в отдельности, а также пола и возраста, на примере рака лёгких иллюстрируется диаграммой (рис. 3).



Рис. 3. Величины отношения шансов, статистически значимо отличающиеся от 1,0, для основных ФР развития рака лёгких у жителей города Карпинска (одновариантная регрессионная модель с поправкой на пол и возраст).

В полную (многовариантную) регрессионную модель из этих ФР вошли злоупотребление алкоголем, интенсивность курения, рабочая профессия, благоустроенность жилья, БаП и (с отношением шансов статистически значимо меньшим, чем 1,0, а именно 0,4 при  $p = 0,02$ ) рождение вне города Карпинска.

Признак «проживание на 1-м этаже», давший небольшое повышение риска развития рака лёгких (не наблюдавшееся при других ЗН, изученных нами) может служить своего рода «суррогатом экспозиции» к радону, влияние которой прямо выявить по данным радоновой съёмки нам не удалось.

Обобщённая характеристика значимых ФР для всех изученных нами ЗН, дана в таблице 2.

Обращает на себя особое внимание сходство выявленных факторных комплексов для раков лёгких, желудка и кишечника (колоректальных) и существенное отличие от них комплекса ФР для рака молочной железы.

Для развития последнего превалировало влияние многих ФР, связанных с репродуктивной функцией, грудным кормлением, эндокринным статусом, так что на фоне этого влияния уменьшалась и даже не была выявлена зависимость рака от некоторых других факторов (в частности, от неблагоустроенности жилья и даже от курения, что соответствует данным литературы). Однако и при нём выявлено значение воздушной экспозиции к БаП, а также повышающего эту экспозицию использования угольных кухонных плит.

В целом, однако, для всех изученных ЗН риск определяется комплексом индивидуальных, средовых и социально-экономических ФР, обязательно включающих те, которые значительно отличают Карпинск от многих других городов Свердловской области. Значение этого факторного комплекса косвенно подтверждается тем, что при всех ЗН в него входит признак «постоянное проживание в Карпинске в течение жизни» (соответственно, рождение вне города Карпинска снижает риск, как показано выше на примере рака лёгких).

Таким образом, имеются достаточные основания полагать, что именно высокая распространённость таких факторов является наиболее существенной причиной постоянно высокого рангового места данного города по уровням онкологической заболеваемости и смертности.

Таблица 2

Обзор основных результатов оценки ФР для рака лёгких, рака желудка, колоректальных раков и рака молочной железы.

### I. Рак лёгких, рак желудка, колоректальные раки

#### **A. Наиболее важные факторы, повышающие вероятность рака:**

1. КУРЕНИЕ – в особенности, сигарет и папирос без фильтра, а также более 20 любых сигарет в день.
2. ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ.
3. ТРУД В ЛЮБОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ.
4. «НЕБЛАГОУСТРОЕННОСТЬ» ЖИЛИЩА (отсутствие водопровода и канализации, использование угольных печей, водонагревателей и особенно кухонных плит).
5. УГОЛЬНЫЕ КУХОННЫЕ ПЛИТЫ независимо от общей характеристики благоустроенности жилища (найденно для рака лёгких и колоректальных раков).
6. БаП В ВОЗДУХЕ, ОКРУЖАЮЩЕМ ЖИЛИЩЕ.
7. ПОСТОЯННОЕ ПРОЖИВАНИЕ В КАРПИНСКЕ В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНИ.

#### **Только для рака лёгких и бронхов:**

ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ.

#### **Только для рака желудка:**

ГАСТРИТ И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА

#### **Только для колоректальных раков:**

БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.



**Б. Фактор, снижающий вероятность рака желудка и колоректальных раков:**  
**ПРЕДПОЧТЕНИЕ МОЛОЧНОЙ И/ИЛИ РАСТИТЕЛЬНОЙ, И/ИЛИ РЫБНОЙ ПИЩИ.**

## II. Рак молочной железы

### **А. Факторы, повышающие вероятность рака:**

1. ДРУГИЕ (НО ОСОБЕННО ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ) РАКИ В АНАМНЕЗЕ.
2. ПЕРЕНЕСЕННЫЕ ОПЕРАЦИИ НА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗАХ и/или МАСТИТ В АНАМНЕЗЕ.
3. ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ.
4. ПРЕДПОЧТЕНИЕ ЖИРНОЙ ПИЩИ.
5. ОТСУТСТВИЕ БРАКОВ.
6. ПОЗДНИЕ ПЕРВЫЕ РОДЫ.
7. НИКОГДА НЕ КОРМИЛА ГРУДЬЮ.
8. ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.
9. ПРОЖИВАНИЕ В НЕ ДЕРЕВЯННОМ ДОМЕ.
10. **УГОЛЬНЫЕ КУХОННЫЕ ПЛИТЫ** (независимо от общей характеристики благоустроенности жилища).
11. БаП В ВОЗДУХЕ, ОКРУЖАЮЩЕМ ЖИЛИЩЕ.
12. ПОСТОЯННОЕ ПРОЖИВАНИЕ В КАРПИНСКЕ В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНИ.

### **Б. Факторы, снижающие вероятность рака:**

1. РОДЫ КОГДА-ЛИБО.
2. УМЕРЕННОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ.

Сказанное не отрицает того, что значительный вклад в онкологическую заболеваемость в целом дают менее специфичные для этого города общеизвестные канцерогенные экспозиции, независимо от того, была ли их роль показана в нашем исследовании (курение, БаП в атмосферном воздухе) или не могла быть выявлена в силу отмеченных выше методических особенностей ЭЭИ типа «случай-контроль», но хорошо известна из литературы (высокое загрязнение среды обитания канцерогенными металлами, а также радоновая экспозиция в жилищах).

В результате поведенного контролируемого курса биопрофилактики, нацеленного на повышение резистентности организма к токсичным и канцерогенным воздействиям, была получена положительная динамика по ряду функциональных, биохимических иммунологических и цитогенетических показателей в основной группе женщин, получавших биопрофилактический комплекс, не отмеченная или менее выраженная в контрольной группе, наблюдавшейся параллельно. В частности, судя по результатам теста на образование комет (Comet assay), представленным в таблице 3, после курса приёма БПК существенно снизился процент ядерных клеток крови с высоким

уровнем повреждения ДНК (классы комет C2-C4) и исчезли клетки с полностью фрагментированной ДНК (класс комет C5).

Таблица 3

Действие курса биопрофилактики на повреждение ДНК ядерных клеток крови, характеризуемое распределением «комет» по классам

| Класс комет | Группа женщин                      |                          |                                       |                          |
|-------------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
|             | Получавшие БПК (% %, $x \pm s_x$ ) |                          | Не получавшие БПК (% %, $x \pm s_x$ ) |                          |
|             | исходное исследование              | завершающее исследование | исходное исследование                 | завершающее исследование |
| <b>C1</b>   | 50,5±3,1                           | 86,2±2,2*                | 51,3±3,8                              | 55,2±2,1                 |
| <b>C2</b>   | 10,9±0,4                           | 5,6±1,4*                 | 9,9±0,8                               | 10,3±1,6                 |
| <b>C3</b>   | 9,8±2,3                            | 3,8±2,2*                 | 10,2±1,9                              | 11,6±2,1                 |
| <b>C4</b>   | 20,1±4,4                           | 0,3±0,1*                 | 19,8±3,8                              | 19,6±3,6                 |
| <b>C5</b>   | 6,9±0,3                            | 0                        | 6,5±0,3                               | 7,1±0,4                  |

*Примечание:* \* – статистическая значимость ( $p \leq 0,05$ ) отличия от аналогичного показателя исходного исследования в данной группе.

Между тем, в параллельно наблюдавшейся контрольной группе (не получавшей БПК), которая по исходному распределению комет практически не отличалась от основной (получавшей БПК), это же распределение сохранилось и к концу периода наблюдения (таб. 3). Этот противогенотоксический эффект БПК, наблюдавшийся также в эксперименте (В.А. Katsnelson et al., 2007), позволяет прогнозировать не только антитоксическую, но и противораковую эффективность испытанного БПК.

С той же точки зрения, из иммунологических показателей состояния организма особый интерес представляют уровни лактоферрина и интерферона-гамма, которые, как известно, участвуют в иммунной защите организма от возникновения злокачественных новообразований по физиологически сопряженным механизмам. Эта сопряженность улучшилась после приёма БПК, судя по повышению коэффициента ранговой корреляции Спирмена между их уровнями до 0,541 (от исходного 0,197), в то время как в контрольной группе он в оба срока исследования был близок к нулю (соответственно 0,02 и 0,045).

Из клинико-лабораторных показателей отметим, что в основной группе (получавшей курс биопрофилактики) регистрировалось статистически значимое улучшение по содержанию гемоглобина в крови (с  $128,6 \pm 2,3$  до  $135,8 \pm 2,2$  г/л,  $p < 0,05$ ) при некотором увеличении числа эритроцитов (соответственно  $4,7 \pm 0,1$  и  $4,9 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$ ). В контрольной группе оба показателя за то же время имели, напротив, тенденцию к снижению (по гемоглобину с  $132,5 \pm 2,0$  до  $128,7 \pm 2,3$  г/л, по эритроцитам – с  $4,7 \pm 0,1$  до  $4,5 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$ ). Не было ни одного показателя, по которому курс приёма БПК вызвал бы отрицательный эффект.

В результате реализации курсов БПК сумма предотвращенного ущерба составит 1,21 рубля на каждый рубль затрат. Период окупаемости (с учётом первичных расходов на разработку и апробацию БПК) составит 6 лет.

## **ВЫВОДЫ**

1. Высокая онкологическая заболеваемость населения города Карпинска формируется не за счет необычно высокой распространённости злокачественных новообразований какой-то определённой локализации, а связана с высоким онкологическим риском в целом, однако выявленный комплекс средовых и индивидуальных факторов риска для раков различных локализаций включает в себя не только общие для всех изученных раков, но и различающиеся факторы.

2. Анализ сформированных баз данных показывает, что наиболее отличен от других комплекс факторов риска развития рака молочной железы и схожи между собой комплексы факторов риска для раков лёгких, желудка и кишечника. Для всех изученных раков показана зависимость риска от экологических и некоторых социальных факторов, особая совокупность которых характерна для изученного города. В неё входят: комплекс неблагоприятных характеристик неблагоустроенного жилья (из которых

наибольшее значение имеет использование индивидуальных угольных топок для отопления и приготовления пищи), а также загрязнение воздуха вне жилища газопылевыми выбросами указанных топок, многочисленных городских котельных и отдалённого алюминиевого завода.

3. Наряду с этим, на проанализированном материале подтверждена общепризнанная важная роль курения (кроме рака молочной железы, что также соответствует литературным данным) и злоупотребления алкоголем, а также качественных особенностей питания, которые могут играть как негативную (предпочтение жирной и жареной пищи), так и защитную (предпочтение молочно-растительно-рыбной диеты) роль.

4. Особая онкологическая опасность ситуации, сложившейся в городе Карпинске, подтверждается тем, что вероятность развития раков любой локализации наиболее высока у лиц, проживших в этом городе от момента рождения.

5. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что эпидемиологический анализ онкологического риска по схеме «случай-контроль» высоко информативен и может служить методом выбора в условиях отдельно рассматриваемого малого города, однако именно в этих условиях имеет определённые ограничения в связи с недостаточной вариабельностью некоторых важных признаков в пределах ограниченной зоны (в частности, концентраций радона и почвенного загрязнения канцерогенными металлами), не позволяющей выявить их влияние.

6. Положительные результаты проведенного курса контролируемого приёма комплекса безвредных биопротекторов специально подобранной группой особо повышенного онкологического риска из числа женщин, проживающих в городе Карпинске, свидетельствуют о том, что в принципе возможно заметное повышение устойчивости организма к вредному, в том числе, генотоксическому (т.е. прогностически – канцерогенному) действию комбинации токсикантов, характерной для загрязнения среды обитания в этом городе.

7. Может быть рекомендовано ежегодное проведение таких курсов «биологической профилактики» для более многочисленных групп риска, которое позволит получить как оздоровительный, так и экономический эффект.

8. Опыт, полученный при проведении исследований по теме диссертации и внедрении обоснованных ими практических рекомендаций, может быть использован для повышения уровня как аналитического, так и управляющего звена системы социально-гигиенического мониторинга (прежде всего, в рамках задач оценки и управления онкологическими рисками) не только в городе Карпинске, но и в других малых промышленных городах Среднего Урала.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

На основании результатов исследований и данных литературы был предложен комплекс основных направлений системы профилактики онкологической заболеваемости для населения города Карпинска, который включает в себя:

1. Организационные мероприятия: прогностическая оценка эффективности воздухоохраных мероприятий, направленных на снижение загрязнения атмосферного воздуха БаП на основе моделирования; решение вопроса о компенсации вреда, причиняемого атмосферными выбросами БАЭ здоровью населения города Карпинска; проведение паспортизации канцерогеноопасных производств и предприятий, с последующей разработкой профилактических программ; контроль качества питания организованных групп населения с учетом данных о профилактической роли отдельных продуктов и рационов питания; организация мероприятий по пропаганде здорового образа жизни, усилению мотивации населения к сохранению собственного здоровья.

2. Технологические мероприятия: снижение выбросов БаП в атмосферный воздух от БАЭ; газификация бытовых котельных и перевод

кухонь в жилищах на газовые и, предпочтительно, электрические плиты с соблюдением соответствующих санитарных требований и правил безопасности.

3. Санитарно-технические мероприятия: мероприятия по снижению вторичного пыления (благоустройство и озеленение территории города, упорядочение мест хранения запасов угля, используемого населением); ревизия и ремонт каналов естественной вентиляции в жилых помещениях многоэтажных домов.

4. Медико-биологические мероприятия: повышение квалификации медицинских работников по клинике и ранней диагностике основных онкологических заболеваний; улучшение обеспеченности диагностической аппаратурой; оказание консультативной помощи со стороны межрайонного онкологического диспансера; проведение профилактических медосмотров населения (в первую очередь, групп риска) с использованием современных скрининговых программ с учетом выявленных факторов риска и литературных данных; биологическая профилактика, в том числе, дальнейшая разработка, апробация и применение комплекса безвредных средств, повышающих адаптационные возможности организма в условиях токсической и мутагенной/канцерогенной экспозиции, их контролируемое применение, в первую очередь, по отношению к группам риска.

## **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Индивидуальные и экологические факторы риска повышенной заболеваемости раком легких в городе Карпинске / Б.А. Кацнельсон, А.А. Кошелева, С.В. Кузьмин, С.А. Воронин, С.В. Макаров, Е.А. Трофимова, И.Ю. Поляков, **Н.И. Кочнева** // Актуальные проблемы профилактической медицины в Уральском регионе: Сб. науч. тр. и науч.-практ. работ, посвящ. 80-летию госсанэпидслужбы России. – Екатеринбург, 2002. – С. 99-103.

2. Оценка вклада различных экологических и индивидуальных факторов риска развития злокачественных новообразований у жителей города Карпинск

(Свердловская область) / Б.А. Кацнельсон, В.Б. Гурвич, А.А. Кошелева, **Н.И. Кочнева**, С.В. Кузьмин, С.А. Воронин, М.В. Винокуров, С.В. Макаров, В.Л. Лежнин, Ю.И. Поляков // Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний: матер. Всеросс. науч. конф. – М., 2003. – С. 97-98.

3. **Кочнева Н.И.** О применении эколого-эпидемиологического анализа факторов онкологического риска для населения Свердловской области в рамках системы социально-гигиенического мониторинга / Н.И. Кочнева // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сб. науч. тр., посвящ., 75-летию организации Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий. – Екатеринбург, 2004. – С. 168-170.

4. Роль экологических и индивидуальных факторов риска в развитии заболеваемости раком в г. Карпинске / **Н.И. Кочнева**, Б.А. Кацнельсон, С.В. Кузьмин, А.А. Кошелева, С.А. Воронин, С.В. Макаров, В.Л. Лежнин, М.В. Винокуров, Е.А. Трофимова // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сб. науч. тр., посвящ. 75-летию организации Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий. – Екатеринбург, 2004. – С. 165-168.

5. Risk factors for lung, colon, and breast cancers in a small Russian town with unusually high cancer morbidity rates / В. Katsnelson, А. Kosheleva, S. Kuzmin, L. Privalova, M. Vinokurov, **N. Kochneva**. //Epidemiology. – 2004. – Vol. 15(4). – P. 218-219.

6. **Кочнева Н.И.** Анализ факторов онкологического риска населения Свердловской области в системе социально-гигиенического мониторинга / Н.И. Кочнева // Окружающая среда и здоровье: матер. Всеросс. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов. – Суздаль, 2005. – С. 458-460.

7. **Кочнева Н.И.** Использование геоинформационных технологий при

оценке роли экологических факторов риска в развитии онкологической заболеваемости. / Н.И. Кочнева // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 11. – С. 31 - 32.

8. Testing a set of bioprotectors against the genotoxic effect of a combination of ecotoxicants / В.А. Katsnelson, О.Н. Makeev, **Н.И. Kochneva**, L.I. Privalova, T.D. Degtyareva, V.V. Minin, V.A. Bukhantsev, O.Yu. Beresneva, T.V. Slyshkina, S.V. Kostyukova, E.S. Kulikov, E.I. Dovzhenko // Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2007/ – v.13. – №3-4. – P. 251-264

9. Контролируемое испытание на женщинах-добровольцах комплекса средств биологической защиты организма от экологически обусловленного токсического и канцерогенного риска / Б.А. Кацнельсон, О.Г. Макеев, **Н.И. Кочнева**, Т.Д. Дегтярёва, Л.И. Привалова, О.Ю. Береснева, Т.В. Бушуева, Ю.Л. Старовойтенко, В.А. Буханцев, В.В. Минин, О.Е. Ерёмченко, Е.П. Киреева // Токсикологический вестник. – 2008. – № 3. – С. 12-19.

10. Испытание комплекса биопротекторов от действия комбинации канцерогенных экотоксикантов / Б.А. Кацнельсон, О.Г. Макеев, Т.Д. Дегтярева, **Н.И. Кочнева**, Л.И. Привалова, Т.В. Слышкина, О.Ю. Береснева, В.А. Буханцев, Е.С. Куликов // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 1.– С. 80-82.

11. **Кочнева Н.И.** Эколого-эпидемиологическое исследование факторов онкологического риска / Н.И. Кочнева // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2011. – № 4. – С. 28-29.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАЗ – Богословский алюминиевый завод

БаП – бензо(а)пирен

БПК – биофилактический комплекс

ЗН – злокачественные новообразования



ПАУ – полициклические ароматические углеводороды

ФР – факторы риска

ЭЭИ – эколого-эпидемиологическое исследование

**КОЧНЕВА**  
**Наталия Ивановна**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РОЛИ СРЕДОВЫХ И ИНДИВИДУАЛЬНЫХ  
ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
У ЖИТЕЛЕЙ МАЛОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению Объединённого совета ДМ 350.003.01 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук при ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора от 30.09.2013 г. протокол №6.

---

Подписано в печать 30.09.2013 г. Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.  
Заказ № 200. Отпечатано в ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.  
г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.



