### РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION

ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО (ФМБА РОССИИ) FEDERAL MEDICAL BIOLOGICAL AGENCY (THE FMBA OF RUSSIA)

# МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

# MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost

2020 Tom 65 Nº 4

Периодический научный журнал. Издается с 1956 года Periodical Scientific Journal. Published since 1956

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований. The journal is included in the list of HAC (Higher Attestation Commission) of the leading peer-reviewed scientific journals recommended for publication of the results of thesis works

Журнал вошел в международную библиографическую базу данных Scopus и в Перечень Russian Science Citation Index (RSCI), размещенный на платформе Web of Science The journal entered the bibliographic database Scopus and the Russian Science Citation Index (RSCI), hosted on the Web of Science platform

**Москва Moscow** 

#### МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Журнал основан в январе 1956 года (до 30 декабря 1993 года выходил под названием «Медицинская радиология») Периодичность издания: шесть выпусков в год ISSN 1024-6177 (Print)

ISSN 2618-9615 (Online)

#### Учредители:

Российская академия наук Министерство здравоохранения Российской Федерации Журнал выходит при поддержке Федерального медико-биологического агентства России (ФМБА России)

#### Редакционная коллегия:

Г.М. Аветисов – д.б.н., проф.; И.И. Амосов – д.м.н., проф.; А.В. Бойко – <u>д.м.н.,</u> проф.; А.П. Бирюков – д.м.н., проф.; А.Ю. Бушманов – д.м.н., проф.; А.А. Вайнсон – д.б.н., проф.; <u>В.Ф. Демин</u> – д.т.н., к.ф-м.н., доцент; И.П. Коренков – д.б.н., к.т.н., проф.; А.Н. Котеров – д.б.н.; М. Марков – РhD, проф., США; Б.Я. Наркевич – д.т.н., к.ф-м.н., проф., научный и выпускающий редактор; К. Нурлыбаев – к.т.н.; В.В. Романов; А.С. Самойлов – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. главного редактора; М.К. Сневе – РhD, Норвегия; С.И. Ткачев – д.м.н., проф.; И.Е. Тюрин – д.м.н., проф.; П. Урингтон – PhD, проф., США; Б.Н. Фаунтес – PhD, США; Н.К. Шандала – д.м.н.; А.В. Шафиркин – д.б.н.; С.М. Шинкарев – д.т.н.

#### Редакционный совет:

С.С. Алексанин – д.м.н., проф., Санкт-Петербург; М.И. Балонов – д.б.н., проф., Санкт-Петербург; А.Х. Гонзалес – академик, представитель НКДАР ООН, член МАГАТЭ, Аргентина; М.В. Забелин – д.м.н., проф.; В.К. Иванов – д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Л.А. Ильин – д.м.н., проф., академик РАН; П.К. Казымбет – д.м.н., проф., Казахстан; Н.М. Оганесян – д.м.н., проф., Армения; М. Пинак - член МАГАТЭ; А.В. Рожко - д.м.н., доцент, Белоруссия; В.А. Саенко - д.б.н., ассоциированный проф., Япония

Заведующая редакцией Э.С. Зубенкова Компьютерная верстка В.В. Колесниченко Технический редактор В.В. Колесниченко

Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46 Телефон: (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@fmbcfmba.ru Сайт журнала: http://medradiol.fmbafmbc.ru/ Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» - 71814 Подписано в печать 27.09.2020. Формат 60 × 88/8 Печать офсетная. 11,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ Nº Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

#### MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

The journal was founded in January 1956 Up to 30 December 1993 was published under the title «Medical Radiology» Frequency of publication: six issues per year ISSN 1024-6177 (Print) ISSN 2618-9615 (Online)

#### Founders:

Russian Academy of Sciences Ministry of Healthcare of the Russian Federation The journal is published with support of The Federal Medical-Biological Agency of Russia FMBA of Russia

#### **Editorial Board:**

G. M. Avetisov - Dr. Sci. Biol., Prof.; V. I. Amosov - Dr. Sci. Med., Prof.; A. V. Boiko - Dr. Sci. Med., Prof.;

A. P. Biryukov - Dr. Sci. Med., Prof.; A. Yu. Bushmanov - Dr. Sci. Med., Prof.; A. A. Wainson - Dr. Sci. Biol., Prof.;

V. F. Demin - Dr. Sci. Tech., Cand. Sci. Phys.-Math., Assistant Prof.; I. P. Korenkov - Dr. Sci. Biol., PhD Tech., Prof.;

A. N. Koterov - Dr. Sci. Biol.; M. Markov - Prof., USA; B. Ya. Narkevich - Dr. Sci. Tech., PhD Phys.-Math., Prof., Scientific and Production Editor; K. N. Nurlybaev - PhD Tech.; V. V. Romanov; A. S. Samoylov - Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS, Deputy Chief Editor; M. K. Sneve - Norway; S. I. Tkachev - Dr. Sci. Med., Prof.; I. E. Tyurin - Dr. Sci. Med., Prof.;

P. Wrington USA; B. N. Fountas - USA; N. K. Shandala - Dr. Sci. Med.; A. V. Shafirkin - Dr. Sci. Biol.; S. M. Shinkarev - Dr. Sci. Tech.

#### **Editorial Council:**

S. S. Aleksanin - Dr. Sci. Med., Prof.; M. I. Balonov - Dr. Sci. Biol., Prof.; A. J. Gonzalez - Academician, Member of the IAEA; M. V. Zabelin - Dr. Sci. Med., Prof.; V. K. Ivanov - Dr. Sci. Tech., Prof., Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection, Corresponding Member of RAS, L. A. Il'yin - Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS; P. K. Kazymbet - Dr. Sci. Med., Prof., Kazakhstan; N. M. Oganesyan - Dr. Sci. Med., Prof., Armenia; M. Pinak - Member of the IAEA; A. V. Rozhko - Dr. Sci. Med., Associate Prof., Belarus; V. A. Saenko - Dr. Sci. Biol., Associate Prof., Japan

Head of Editorial Office: E. S. Zubenkova Computer-aided makeup: V. V. Kolesnichenko Technical Editor: V. V. Kolesnichenko

**Address of Editorial Board:** 46, Zhivopisnaya st., 123098, Moscow, Russia Phone: +7 (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@fmbcfmba.ru The journal website: http://medradiol.fmbafmbc.ru/
The annual subscription index Agency "Rospechat" - 71814
Signed to print 27.09.2020. Format 60 × 88/8 Offset printing. 11,0 printed sheets. 1000 copies. Order # Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

#### СОДЕРЖАНИЕ Nº 4 - 2020

#### РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

5 **Факторы влияния на состояние здоровья взрослого населения, проживающего в зоне действия предприятия атомной индустрии**Д.Е. Калинкин, Р.М. Тахауов, А.Б. Карпов, Ю.А. Самойлова, М.Б. Плаксин, Ю.В. Семенова, А.Р. Тахауов, Е.Н. Кириакиди, Л.Р. Тахауова

#### РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

- 12 Исследование микрораспределения <sup>239</sup>Ри в легких работников ПО «Маяк» с использованием нейтронно-индуцированного метода измерения С.А. Сыпко, Г.Н. Бобов, В.Э. Введенский, А.В. Назаренкова
- 22 Отдаленные психические расстройства у аварийно-облученного населения Южного Урала Е.Ю. Буртовая, Т.Э. Кантина, Е.А. Литвинчук
- 29 Иммунный статус человека в отдалённом периоде хронического радиационного воздействия A.A. Аклеев
- 36 Апоптоз лимфоцитов и полиморфизм генов регуляции апоптоза у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию Е.А. Блинова, А.И. Котикова, М.А. Янишевская, А.В. Аклеев
- 43 Дисциркуляторное поражение неокортекса лобных и височных долей у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии)

  С.С. Алексанин, С.В. Серебрякова, И.М. Левашкина

#### РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- 48 Риск катаракты различных типов в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению Т.В. Азизова, Н. Хамада, Е.С. Григорьева, Е.В. Брагин
- 58 Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями у облученного на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа населения за 1957–2014 гг.

  С.С. Силкин, Л.Ю. Крестинина, А.В. Аклеев
- 65 Оценка влияния диагностического облучения с использованием радиационно-эпидемиологического регистра населения г. Озёрска, обследованного при помощи компьютерной томографии М.В. Осипов, Е.П. Фомин, М.Э. Сокольников
- 74 Радиационный риск заболеваемости и смертности от лейкоза в объединенной когорте работников атомной отрасли России и Великобритании И.С. Кузнецова, М. Гиллис
- 87 **Регистр хронической лучевой болезни когорты работников ПО «Маяк», подвергшихся профессиональному облучению** Т.В. Азизова, М.В. Банникова, Е.С. Григорьева, Г.В. Жунтова, М.Б. Мосеева, Е.В. Брагин

#### **CONTENTS No. 4 - 2020**

#### **RADIATION SAFETY 5**

Factors Influencing the Health Condition of the Adult Population Residing in the Activity Area of Atomic Industry Enterprise

D.E. Kalinkin, R.M. Takhauov, A.B. Karpov, Yu.A. Samoilova, M.B. Plaksin, Yu.V. Semenova, A.R. Takhauov, E.N. Kiriakidi, L.R. Takhauova

## RADIATION MEDICINE

12 Study of <sup>239</sup>Pu Microdistribution in Lung of Mayak Workers Using Neutron-Activated Measurement Method

S.A. Sypko, G.N. Bobov, V.E. Vvedensky, A.V. Nazarenkova

22 Long-Term Mental Disorders in the Accident-Exposed Population of the Southern Urals

E.Y. Burtovaia, T.E. Kantina, E.A. Litvinchuk

- Immune Status of a Man Long after Chronic Radiation Exposure A.A. Akleyev
- Apoptosis of Lymphocytes and Polymorphisms of Apoptosis Regulation Genes in Individuals Exposed to Chronic Radiation Exposure E.A. Blinova, A.I. Kotikova, M.A. Yanishevskaya, A.V. Akleyev
- 43 Neocortex (Frontal and Temporal Lobe) Discirculatory Lesions of the Chernobyl Accident Liquidators at the Remote Period (Based on Diffusion Tensor MRI Data) S.S. Aleksanin, S.V. Serebryakova, I.M. Levashkina

#### RADIATION EPIDEMIOLOGY

- 48 Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation
  T.V. Azizova, N. Hamada, E.S. Grigoryeva, E.V. Bragin
- 58 Solid Cancer Incidence Risk among the Population Exposed in the East Urals Radioactive Trace over 1957-2014 S.S. Silkin, L.Y. Krestinina, A.V. Akleyev
- 65 Evaluation of Effects of Diagnostic Exposure Using Data from Epidemiological Registry of Ozyorsk Population Exposed to Computed Tomography M.V. Osipov, E.P. Fomin, M.E. Sokolnikov
- 74 Radiation Risk of Leukemia Incidence and Mortality in the Pooled Cohort of Nuclear Industry Workers of Russia and Great Britain I.S. Kuznetsova, M. Gillies
- 87 Registry for Chronic Radiation Sickness in a Cohort of Mayak PA Workers Exposed to Ionizing Radiation

T.V. Azizova, M.V. Bannikova, E.S. Grigoryeva, G.V. Zhuntova, M.B. Moseeva, E.V. Bragin

# Д.Е. Калинкин<sup>1,2</sup>, Р.М. Тахауов<sup>1,2</sup>, А.Б. Карпов<sup>2</sup>, Ю.А. Самойлова<sup>3</sup>, М.Б. Плаксин<sup>3</sup>, Ю.В. Семенова<sup>1,3</sup>, А.Р. Тахауова<sup>1</sup>, Е.Н. Кириакиди<sup>2</sup>, Л.Р. Тахауова<sup>2</sup>

#### ФАКТОРЫ ВЛИЯНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЗОНЕ ДЕЙСТВИЯ ПРЕДПРИЯТИЯ АТОМНОЙ ИНДУСТРИИ

 $^1$  Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск  $^2$  Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск  $^3$  Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Северск Контактное лицо: Калинкин Дмитрий Евгеньевич, mail@sbrc.seversk.ru

#### РЕФЕРАТ

<u>Цель</u>: Разработать базовые направления стратегии охраны здоровья взрослого населения, проживающего в зоне действия предприятий атомной индустрии (на примере популяции ЗАТО Северск).

<u>Материал и методы</u>: Объектом исследования служило население ЗАТО Северск, сформированного вокруг Сибирского химического комбината. Предметом исследования служили: демографические показатели; инвалидность; заболеваемость злокачественными новообразованиями и болезнями системы кровообращения, последствия травм и несчастных случаяев; социально-экономические, поведенческие и техногенные факторы риска, влияющие на возникновение социально-значимых заболеваний.

<u>Результаты</u>: Установлено, что к завершению изучаемого периода (1970–2017 гг.) изучаемая популяция находилась в состоянии естественной убыли населения. Значительно увеличилась первичная заболеваемость злокачественным новообразованиями, в то же время уменьшилась заболеваемость болезнями системы кровообращения, а также частота травм и отравлений.

Среди взрослого населения ЗАТО Северск в большей степени распространены поведенческие (привычка к табакокурению, регулярное употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни, отсутствие регулярной физической активности) нежели социально-экономические (условия проживания, материальное положение) факторы риска. Важными факторами риска являются неправильная оценка гражданами собственного здоровья и причин его нарушения.

Среди работников Сибирского химического комбината, подвергавшихся воздействию техногенного фактора риска (долговременного профессионального облучения), повышен риск смерти вследствие злокачественных новообразований всех локализаций, взятых вместе, органов дыхания, пищеварения, костей, суставов, мезотелия, мягких тканей и половых органов. При этом не выявлено превышение риска онкологической смертности при облучении в диапазоне малых доз (до 100 мЗв), и данный эффект не имеет дозозависимого характера.

<u>Заключение</u>: Полученные данные позволили конкретизировать и обосновать базовые направления современной стратегии охраны здоровья взрослого населения, проживающего в зоне действия предприятий атомной индустрии (на примере популяции ЗАТО Северск).

Ключевые слова: население, состояние здоровья, факторы риска, техногенное облучение, атомная индустрия

**Для цитирования:** Калинкин Д.Е., Тахауов Р.М., Карпов А.Б., Самойлова Ю.А., Плаксин М.Б., Семенова Ю.В., Тахауов А.Р., Кириакиди Е.Н., Тахауова Л.Р. Факторы влияния на состояние здоровья взрослого населения, проживающего в зоне действия предприятия атомной индустрии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):5-11.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-5-11

#### Введение

Право на здоровье является одним из основных прав как отдельного человека, так и общества в целом, а поддержание и укрепление здоровья (как индивидуального, так и общественного) является одной из ключевых функций государства. Усилия, направленные на охрану здоровья населения, следует рассматривать не только как выполнение государством своих обязательств перед гражданами, но и как инвестиционную деятельность, направленную на наращивание социально-экономического потенциала, поскольку общественное здоровье является необходимым условием стабильного экономического развития и безопасности государства.

Хронические неинфекционные заболевания, в первую очередь болезни системы кровообращения (БСК), а также злокачественные новообразования (ЗНО), травмы и отравления служат причиной утраты здоровья и приводят, в конечном счёте, к существенной потере жизненного, трудового и экономического потенциалов государства.

Коренным образом улучшить состояние здоровья популяции можно, лишь разработав и последовательно реализовав современную стратегию охраны обще-

ственного здоровья, главным принципом которой должен являться принцип профилактики, призванный достичь существенного снижения частоты возникновения новых случаев болезней.

Ключевым моментом разработки стратегии является определение комплекса факторов риска (ФР), угрожающих здоровью конкретной популяции. Формирование указанного комплекса ФР включает ряд последовательных этапов:

Первый — оценка интегральных параметров, характеризующих здоровье изучаемой популяции: демографических показателей (рождаемость, смертность, естественный прирост), ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) и показателей инвалидизации.

Второй — исследование показателей заболеваемости отдельных групп населения, формирующих изучаемую популяцию, и выявление наиболее значимых заболеваний для конкретной группы, поскольку именно эти болезни и состояния в наибольшей степени влияют на величину параметров общественного здоровья.

Третий — выявление ФР, прямо или косвенно влияющих на возникновение важнейших заболеваний. Первоочередному изучению подлежат потенциально управляемые (модифицируемые) ФР — социальноэкономические (условия труда, жилищные условия, материальное благосостояние), поведенческие (уровень санитарно-гигиенической культуры населения, распространённость вредных привычек), медико-организационные (доступность и качество медицинской помощи) и техногенные.

Примером популяции, охрана здоровья представителей которой имеет особый интерес, является население ЗАТО Северск, созданного в 1949 г. на территории Томской области в непосредственной близости от крупнейшего в мире комплекса предприятий атомной индустрии — Сибирского химического комбината (СХК). Популяции подобного рода заслуживают особого внимания в силу ряда причин.

Во-первых, авангардная роль в развитии Российской Федерации в постиндустриальном обществе XXI века с его наукоёмкими технологиями, информатикой, резким возрастанием значения человеческого фактора принадлежит крупным городам, а взрослое население промышленных городов представляет собой неотъемлемую часть производительных сил общества.

Во-вторых, население промышленного города в наибольшей степени испытывает прессинг поведенческих (гиподинамия, нерациональное питание, злоупотребление алкоголем, курение) и техногенных (негативные изменения окружающей среды, производственные вредности)  $\Phi P$ .

В-третьих, наличие крупного градообразующего предприятия, с одной стороны, предопределяет высокую степень социальной защищённости его персонала и открывает для него широкие возможности для сохранения и укрепления здоровья. С другой стороны, сочетание более высокой оплаты труда и необходимости работать в условиях выраженного воздействия профессиональных вредностей может неоднозначно сказаться на выборе модели поведения в отношении собственного здоровья (например, мотивации к более частому употреблению алкоголя, большей распространённости курения и т. п.).

Поскольку производственный цикл СХК включает использование источников ионизирующего излучения, особое внимание было уделено исследованию онкологической заболеваемости и смертности представителей изучаемой популяции, поскольку возникновение ЗНО является одним из стохастических (вероятностных) эффектов радиационного воздействия.

#### Материал и методы

Объектом настоящего исследования являлось население ЗАТО Северск, сформированного вокруг г. Северска, расположенного на территории Томской области в 12 км к северо-западу от областного центра — г. Томска. Градообразующим предприятием по отношению к г. Северску является крупнейший до недавнего времени в мире комплекс предприятий атомной индустрии — СХК. Медицинская помощь всему населению ЗАТО Северск (около 110 тыс. человек) оказывается одной крупной медицинской организацией — Северской клинической больницей Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России (СКБ).

Предметом настоящего исследования служили демографические показатели (рождаемость, смертность,

естественный прирост, ОПЖ), инвалидность, заболеваемость ЗНО, БСК, последствия травм и несчастных случаев, а также управляемые (модифицируемые) ФР (социально-экономические, поведенческие и техногенные).

Использованы сведения о половозрастном составе населения ЗАТО Северск из областного бюро статистики; сведения о смертности из СКБ; копии форм государственного статистического наблюдения № 1, 12, 30; копии форм Федерального статистического наблюдения № 7-собес; медицинские карты амбулаторных (ф. 025-у) и госпитализированных (ф. 003-у) больных (жителей ЗАТО Северск и работников СХК) с ЗНО; журналы морфологического исследования биопсийного и операционного материала; протоколы патологоанатомических исследований; данные об индивидуальных дозах внешнего облучения; результаты анкетирования группы жителей ЗАТО Северск (электронная база данных).

Расчёт демографических показателей, а также показателей заболеваемости и инвалидности выполнялся на основании общепринятых методик [1, 2].

В рамках исследования распространённости социально-экономических и поведенческих ФР был опрошен 991 человек (594 мужчины и 397 женщин в возрасте от 18 до 60 лет включительно) из числа работников СХК и предприятий и организаций ЗАТО Северск. Представители основных возрастных групп вошли в состав выборочной совокупности в сопоставимом количестве. Доля лиц младше 40 лет составила 42,3 %, старше 40 лет — 58,1 %. Доля мужчин составила 60,0 %, женщин — 40,0 %.

Оценка воздействия техногенного (радиационного) фактора на состояние общественного здоровья выполнялась методом эпидемиологического анализа [3] на основании вычисления стандартизованного относительного риска (СОР) онкологической заболеваемости и смертности персонала предприятия атомной индустрии (группа сравнения — работники предприятия атомной индустрии без зарегистрированных доз облучения или работники, профессиональная деятельность которых осуществлялась вне контакта с источниками техногенного облучения).

Для оценки зависимости СОР от увеличения дозы облучения использовалось разделение персонала на подгруппы с различной суммарной дозой внешнего облучения (СДВО). При этом расчёты выполнялись дважды: вначале для дозовых интервалов с чётко определёнными нижней и верхней границами СДВО (от 0 до 20, от 20 до 50, от 50 до 100, от 100 до 150, от 150 до 200, от 200 до 300 и от 500 до 1 тыс. мЗв), а затем для более широких интервалов, для которых было установлено только нижнее пороговое значение (> 0, > 100, > 200, > 300, > 500 мЗв), поскольку расширение интервала (и, соответственно, увеличение количества человеко-лет наблюдения) повышает статистическую значимость результатов исследования.

#### Результаты

Рождаемость в популяции ЗАТО Северск в период 1970–2017 гг. снизилась с  $18,7\pm1,7~\%$  в период 1970–1974 гг. до  $10,5\pm1,2~\%$  в период 2014–2017 гг. (минус 43,7~%). Смертность в период 1970–2017 гг. возросла с

 $3,8\pm0,1$  % до  $12,2\pm0,4$  % (плюс 221,1 %). Показатель естественного прироста в период 1970-2017 гг. снизился с  $14,9\pm1,8$  % в период 1970-1974 гг. до минус  $1,8\pm1,2$  % в период 2014-2017 гг. Показатель ОПЖ в период 1970-2017 гг. изменился незначительно (с  $72,46\pm0,48$  до  $71,95\pm0,33$  лет).

Вышеозначенные негативные тенденции демографических показателей (в частности, смертности и ОПЖ) не соответствуют общероссийской тенденции [4], однако объясняются они старением населения города, искусственно созданного вокруг промышленного объекта; исходно более молодое, по сравнению с населением других городов, население обусловливало высокие коэффициенты рождаемости и естественного прироста, а также относительно низкую смертность. В последующем, в силу естественных причин, изучаемые показатели начали демонстрировать вышеозначенные тенденции.

Инвалидность взрослых жителей ЗАТО Северск (данные о которой доступны за период 1995–2016 гг.) снизилась с  $64,1\pm3,3$  до  $48,0\pm2,1$  случаев на 10 тыс. человек. Инвалидность лиц трудоспособного возраста снизилась с  $33,8\pm9,4$  до  $28,0\pm1,0$  случаев на 10 тыс. человек; (табл. 1). Данная тенденция свойствена и другим промышленным центрам [5].

Сведения о первичной и общей заболеваемости взрослых жителей изучаемой территории болезнями отдельных классов доступны с 1991 г.

В структуре первичной заболеваемости наибольший удельный вес имели болезни органов дыхания, травмы и отравления, болезни нервной системы. На протяжении рассматриваемого периода (1991–2017 гг.) значительно увеличилась первичная заболеваемость ЗНО (на 153,8 %); в то же время уменьшилась заболеваемость БСК (на 6,6 %), а также частота травм и отравлений (на 41,0 %) (табл. 2).

В структуре общей заболеваемости наибольший удельный вес имели болезни органов дыхания, сердечно-сосудистой и нервной систем, травмы и отравления.

На протяжении рассматриваемого периода значительно увеличилась общая заболеваемость ЗНО (на 226,6 %), эндокринными заболеваниями (на 137,9 %) БСК (на 64,4 %), частота травм и отравлений (на 32,7 %) (табл. 3).

Анализ литературных данных показывает, что и на других территориях Российской Федерации наибольшую распространённость и, следовательно, медикосоциальное значение, имеют БСК, новообразования, болезни эндокринной системы [6–11].

Таблица 1

# Eстественное движение, ОПЖ и инвалидность населения ЗАТО Северск Natural movement, life expectancy and disability of the population of Seversk

	Интервал изучаемого периода, годы								
Показатель	1970-1974	1980-1984	1990-1994	1995-1999	2000-2005	2006-2010	2011-2013	2014-2017	
Рождаемость, ‰	18,7 ± 1,7	$16,9 \pm 0,9$	10,6 ± 2,1	$8,1 \pm 0,4$	$8,5 \pm 0,2$	9,6 ± 1,0	$10,7 \pm 0,2$	10,5 ± 1,2	
Смертность, ‰	$3,8 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,3$	$8,9 \pm 2,1$	$10,2 \pm 0,4$	12,1 ± 0,9	$12,2 \pm 0,6$	11,8 ± 0,4	$12,2 \pm 0,4$	
Естественный прирост, ‰	14,9 ± 1,8	$11,2 \pm 0,7$	$1,8 \pm 4,2$	$-2,1 \pm 0,5$	$-3,6 \pm 0,8$	$-2,6 \pm 1,1$	$-1,1 \pm 0,2$	$-1,8 \pm 1,2$	
ОПЖ, годы	$72,46 \pm 0,48$	$71,18 \pm 0,55$	68,67 ± 2,89	68,60 ± 1,36	$68,44 \pm 0,88$	$70,89 \pm 0,38$	73,01 ± 0,39	71,95 ± 0,33	
Инвалидность взрослого населения (на 10 тыс. чел.)	_	_	_	64,1 ± 3,3	85,7 ± 32,0	97,5 ± 32,0	59,8 ± 6,2	48,0 ± 2,1*	
Инвалидность взрослого населения трудоспособного возраста (на 10 тыс. чел.)	_		_	33,8 ± 9,4	37,6 ± 7,0	42,8 ± 7,0	31,6 ± 4,2	28,0 ± 1,0*	

Примечание: \* — данные рассчитаны для интервала 2014–2016 гг.

Таблица 2

# Первичная заболеваемость взрослого населения ЗАТО Северск (на 1 тыс. человек) Primary morbidity of the adult population of Seversk (per 1 000 people)

		Изучаемые периоды, годы							
Класс болезней	1991-1995	1996-1998	1999-2001	2002-2005	2006-2008	2009-2011	2012-2015	2016-2017	
3HO (C00-C97)	$2,6 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,0$	$3,2 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,3$	
BCK (I00-I99)	$29,0 \pm 2,7$	$31,9 \pm 3,6$	$30,7 \pm 2,6$	$36,7 \pm 3,7$	$43,0 \pm 15,3$	$51,4 \pm 5,8$	$55,0 \pm 6,0$	$27,2 \pm 1,1$	
Травмы и последствия воздействия внешних причин (S00-T98)	92,8 ± 11,7	73,5 ± 16,3	$116,5 \pm 18,0$	$120,5 \pm 8,1$	130,7 ± 14,8	114,5 ± 5,8	$122,2 \pm 0,8$	$62,8 \pm 0,6$	

Таблица 3

# Общая заболеваемость взрослого населения ЗАТО Северск (на 1 тыс. человек) Total morbidity of the adult population of Seversk (per 1 000 people)

Класс болезней		Изучаемые периоды, годы							
Класс болезнеи	1991-1995	1996-1998	1999-2001	2002-2005	2006-2008	2009-2011	2012-2015	2016-2017	
3HO (C00-C97)	$12,4 \pm 0,2$	15,0 ± 1,1	$17,3 \pm 0,7$	21,6 ± 1,9	$25,9 \pm 0,9$	$27,5 \pm 0,8$	$30,4 \pm 0,6$	$40,5 \pm 0,5$	
BCK (I00-I99)	$129,2 \pm 2,1$	124,6 ± 6,1	$123,4 \pm 6,4$	140,8 ± 23,3	263,3 ± 10,2	220,9 ± 12,3	$208,5 \pm 1,1$	212,4 ± 1,1	
Травмы и последствия воздействия внешних причин (S00-T98)	51,1 ± 8,2	40,8 ± 7,1	58,1 ± 5,5	59,4 ± 4,7	$79,6 \pm 4,3$	$73,9 \pm 2,0$	$73,4 \pm 0,5$	67,8 ± 1,1	

Исследование распространённости ФР (в первую очередь, управляемых) важнейших в медико-социальном отношении заболеваний является предметом постоянного интереса исследователей [12, 13].

Ниже представлены результаты исследования распространённости основных социально-экономических и поведенческих ФР среди населения ЗАТО Северск.

Собственным благоустроенным жильём располагали 73,6 % (70,9–76,3) респондентов, что существенно превышает среднероссийский уровень.

Качественное питание является одним из базовых условий сохранения здоровья. Только 58,2 % (55,1–61,3) опрошенных имели возможность поддерживать правильный режим и рацион питания, не отказывая себе в приобретении каких-либо продуктов (мяса, молочных продуктов, фруктов) и, в то же время, избегая переедания.

Среди опрошенных взрослых жителей промышленного города регулярно (как минимум один раз в неделю) выполняли какие-либо физические упражнения только 31,2% (28,3-34,1) респондентов. При этом только 19,7% (17,2-22,2) из них ежедневно уделяли время физической активности; 24,3% занимались физкультурой 3-4 раза в неделю, а 52,1% — только 1-2 раза в неделю.

Около трети респондентов (31,0 % (28,1–33,9)) практически полностью отказались от употребления алкоголя; 25,5 % (22,8–28,2) употребляли его редко («только по праздникам»). Регулярно (3–4 раза в месяц) употребляли спиртное 32,9 % (30,0–35,8) респондентов, а к частому употреблению алкоголя (от нескольких раз в неделю до ежедневного употребления) оказались склонны 5,0 % (3,6–6,4) опрошенных.

Курящими на момент проведения опроса являлись 33,1 % (30,2–36,0) респондентов; остальные либо отказались от этой привычки (21,6 % (19,0–24,2)), либо не курили (44,1 % (41,0–47,2)). Полученные данные сходны с результатами исследований, проведённых другими отечественными авторами (по данным официального сайт Европейской базы данных «Здоровье для всех» (НFA-DB)), однако по сравнению со странами Евросоюза, где курит около 27,5 % жителей, привычка к табакокурению среди представителей изучаемой популяции распространена в большей степени. Среди мужчин некурящими на момент проведения опроса являлись 55,1 % (52,0–58,2); женщины, принявшие участие в опросе, не имели привычки к табакокурению в 84,8 % (82,6–87,0) случаев.

Менее 10 % респондентов из числа взрослых жителей промышленного города проявляли достаточную медицинскую активность (своевременное обращение за медицинской помощью и точное следование врачебным рекомендациям). Вероятно, существенную роль в формировании подобной модели поведения сыграла далеко не полная удовлетворённость граждан оказываемой им помощью.

Оценка техногенных ФР, прямо или косвенно влияющих на возникновение важнейших заболеваний среди взрослого населения ЗАТО Северск, дана на основании результатов исследования СОР заболеваемости и смертности персонала предприятия атомной индустрии в зависимости от величины СДВО. Среди мужского персонала предприятия атомной индустрии был статистически значимо повышен СОР возникновения ЗНО костей и суставов, мезотелия, мягких тканей и половых органов, а среди женского персонала — СОР развития ЗНО органов дыхания, кожи, молочной железы, половых органов и мочевых путей (табл. 4).

СОР онкологической смертности (как вследствие всех ЗНО, взятых вместе, так и вследствие опухолей органов дыхания, мягких тканей, половых органов, глаз и головного мозга) был повышен среди работников, имевших СДВО более 500 мЗв. СОР смерти вследствие рака щитовидной железы был статистически значимо повышен среди работников с СДВО в диапазоне 100–150 мЗв. Среди женщин статистически значимо СОР смерти вследствие ЗНО (всех форм суммарно, мочевых путей, кожи и органов пищеварения) был повышен среди работниц с СДВО, превышавшей 100 мЗв (табл. 5).

#### Обсуждение

Целью настоящего исследования являлась разработка базовых направлений современной стратегии охраны здоровья взрослого населения, проживающего в зоне действия предприятий атомной индустрии (на примере популяции ЗАТО Северск). Актуальность разработки подобной стратегии, направленной, среди прочего, на предотвращение преждевременной смертности от управляемых причин, научно доказана [14, 15].

Для достижения поставленной цели в качестве предмета исследования были определены демографические показатели (рождаемость, смертность, естественный прирост, ОПЖ), а также показатели инвалидности, заболеваемости социально-значимыми заболеваниями и управляемые (модифицируемые) ФР (социально-экономические, поведенческие и техногенные), прямо или косвенно влияющие на возникновение означенных заболеваний. Установлено, что к завершению изучаемого периода изучаемая популяция находилась в состоянии естественной убыли населения вследствие снижения рождаемости, роста смертности, при этом смертность превысила рождаемость. Также изучены показатели заболеваемости ЗНО, БСК, последствий травм и несчастных случаев.

Среди взрослого населения ЗАТО Северск в большей степени распространены поведенческие (привычка к табакокурению, регулярное употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни, отсутствие регулярной физической активности) нежели социально-экономические (условия проживания, материальное положение) ФР. Обе группы ФР ассоциированы с определёнными половозрастными и социальными характеристиками изучаемой популяции. Важными ФР являются неправильная оценка гражданами собственного здоровья и причин его нарушения. Указанные ФР в сочетании с необходимостью работать в неблагоприятных производственных условиях (у 76,3 % опрошенных) и низкой обращаемостью за медицинской помощью представляют существенную угрозу для здоровья взрослого населения промышленного города и обосновывают один из главных элементов стратегии

Таблица 4
COP онкологической заболеваемости персонала предприятия атомной индустрии в зависимости от СДВО
Standardized relative risk of oncological morbidity of nuclear industry personnel depending on the total external radiation dose

T	Муж	чины	Женщины		
Локализация ЗНО	СДВО, мЗв	СОР (95 % ДИ)	СДВО, мЗв	СОР (95 % ДИ)	
Органы дыхания	_	_	> 150-200	2,72 (1,84-8,46)	
Кости и суставы	> 50-100	4,16 (1,03-11,44)	_	_	
Кожа	_	_	> 50-100	1,96 (1,47-7,29)	
Мезотелий и мягкие ткани	> 500	3,28 (1,66-5,8)	_	_	
Молочная железа	_	_	> 150-200	1,48 (1,19-6,52)	
Женские половые органы	_	_	> 20-50	1,92 (1,49-7,22)	
Мужские половые органы	> 500	1,66 (1,05-2,49)	_	_	
Мочевые пути	_	_	> 150-200	2,72 (1,84-1,86)	

# Таблица 5 COP онкологической смертности персонала предприятия атомной индустрии в зависимости от СДВО Standardized relative risk of cancer mortality of personnel depending on the total external radiation dose

п	Муж	чины	Женщины		
Локализация ЗНО	СДВО, мЗв	СОР (95 % ДИ)	СДВО, мЗв	СОР (95 % ДИ)	
Органы пищеварения	_	_	> 100	1,35 (1,06-1,69)	
Органы дыхания	> 500	2,29 (1,90-2,73)		1,35 (1,06-1,69)	
Кожа	_	_		2,85 (1,31-5,38)	
Мужские половые органы	> 500	2,70 (1,50-4,46)	_	_	
Мочевые пути	_	_	> 100	2,59 (1,19-4,89)	
Щитовидная и другие железы	100-150	4,71 (1,16-13,58)	_	_	
Все локализации	> 500	1,58 (1,39–1,78)	100-150	1,76 (1,55-6,97)	

Таблица 6

Ключевые направления стратегии охраны здоровья взрослого населения промышленных городов

Кеу areas of the strategy for protecting the health of the adult population of industrial cities

		Субъекты воздействия	
Направления стратегии охраны здоровья	Органы государственной и местной власти	Предприятия-работодатели	Органы управления здравоохранением
Обеспечение естественного и миграционного прироста населения территории (за счёт трудоспособных граждан детородного возраста)	1. Повышение доступности ипотечного кредитования и/или индивидуального строительства жилья. 2. Развитие объектов социальной инфраструктуры (детские дошкольные учреждения, школы)	Привлечение на существующие рабочие места вновь прибывающих трудоспособных граждан детородного возраста, создание новых рабочих мест	Развитие и повышение качества работы системы учреждений охраны материнства и детства
Снижение распространённости основных неинфекционных заболеваний и поведенческих факторов риска их развития	Административная и экономическая мотивация работодателей к внедрению программ охраны здоровья персонала	Разработка и внедрение (совместно с медицинскими организациями) программ охраны здоровья персонала, мониторинга распространённости поведенческих факторов риска	1. Разработка системы мониторинга распространённости ключевых поведенческих факторов риска. 2. Повышение качества диспансеризации граждан, страдающих основными неинфекционными заболеваниями
Повышение личной медицинской активности граждан, их удовлетворённости медицинской помощью, а также доступности и качества медицинской помощи	1. Мотивация работодателей к внедрению программ медицинского обеспечения сотрудников, повышение экономической привлекательности добровольного медицинского страхования. 2. Законодательное закрепление за медицинскими организациями обязанности внедрения систем менеджмента качества медицинского обеспечения	1. Экономическая мотивация персонала к сохранению собственного здоровья. 2. Использование добровольного медицинского страхования для повышения доступности и качества медицинского обеспечения персонала. 3. Активное содействие возрождению цехового принципа медицинского обеспечения персонала в медицинских организациях	1. Внедрение системы менеджмента качества как универсального инструмента обеспечения должного уровня доступности и качества медицинского обеспечения. 2. Участие в реализации программ добровольного медицинского страхования работающего населения. 3. Возрождение цехового принципа обслуживания работающих граждан
Снижение смертности вследствие ЗНО персонала предприятий атомной индустрии и населения прилегающих территорий	Законодательные инициативы по разработке программ раннего выявления ЗНО среди персонала предприятий атомной индустрии и населения прилегающих территорий	Совместная разработка и внедриния ЗНО. Дополнение мероприя Минздравсоцразвития России от 12. дицинских осмотров работников, п зирующего излучения, исследовани антигена и антигена рака яичнико дованием мочеполовых органов, фиброколоноскопией, исследование вируса папилломы человека	птий, предусмотренных приказом .04.2011 № 302н при проведении ме- одвергающихся воздействию иони- мем уровня простатспецифического в (СА–125), ультразвуковым иссле- иброэзофагогастродуоденоскопией,

охраны здоровья взрослого населения промышленных городов — рост личной медицинской активности граждан, их удовлетворённости медицинской помощью, повышение доступности и качества медицинской помощи.

Среди работников СХК, подвергавшихся воздействию техногенного ФР (долговременного профессионального облучения), повышен СОР смерти вследствие ЗНО всех локализаций, взятых вместе, органов дыхания, пищеварения; костей, суставов, мезотелия, мягких тканей и половых органов. Установлено, что мужской персонал предприятия атомной индустрии имеет статистически значимо более высокий (по сравнению со стандартом) риск возникновения ЗНО органов пищеварения и дыхания, мочевых путей и половых органов. При этом как для мужчин, так и для женщин не выявлено превышение риска онкологической смертности при облучении в диапазоне малых

доз (до 100 мЗв), и ни для одной из локализаций ЗНО данный эффект не имеет дозозависимого характера.

Полученные данные позволили конкретизировать и обосновать базовые направления современной стратегии охраны здоровья взрослого населения, проживающего в зоне действия предприятий атомной индустрии. Основными субъектами, чьи усилия необходимы для преодоления сложившейся ситуации, должны являться органы государственного и местного самоуправления; предприятия-работодатели и медицинские организации. Организационнометодическую поддержку проведению мониторинга ФР в организованных коллективах должны взять на себя центры здоровья, создаваемые на территории Российской Федерации согласно приказам Минздравсоцразвития России от 10.06.2009 № 302н и от 19.08.2009 № 597н в рамках реализации «Концепции развития системы здравоохранения Российской Федерации до 2020 г.» (табл. 6).

Radiation Safety

Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 4. P. 5-11

# Factors Influencing the Health Condition of the Adult Population Residing in the Activity Area of Atomic Industry Enterprise

D.E. Kalinkin<sup>1,2</sup>, R.M. Takhauov<sup>1,2</sup>, A.B. Karpov<sup>2</sup>, Yu.A. Samoilova<sup>3</sup>, M.B. Plaksin<sup>3</sup>, Yu.V. Semenova<sup>3</sup>, A.R. Takhauov<sup>1</sup>, E.N. Kiriakidi<sup>2</sup>, L.R. Takhauova<sup>2</sup>

Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia. E-mail: mail@sbrc.seversk.ru
 Siberian State Medical University, Tomsk, Russia
 Siberian Federal Scientific Clinical Center, Seversk, Russia

#### **ABSTRACT**

<u>Purpose:</u> Development of the basic directions of a modern strategy for protecting the health of the adult population living in the activity zone of nuclear industry enterprises (using the example of the Seversk population).

<u>Material and methods:</u> The object of the study was the population of the city of Seversk, formed around the Siberian Group of Chemical Enterprises. The subject of the study was demographic indicators; disability; incidence of malignant neoplasms, diseases of the circulatory system, injuries and accidents); socio-economic, behavioral and technological risk factors affecting the occurrence of major diseases.

Results: It was established that by the end of the study period (1970-2017), the studied population was in a state of natural population decline due to a decrease in the birth rate and an increase in mortality, while the mortality rate exceeded the birth rate.

During the period under review, the primary incidence of malignant neoplasia significantly increased; at the same time, the incidence of cardiovascular diseases, as well as the frequency of injuries and poisoning, decreased. Among the adult population of Seversk, behavioral factors (the habit of smoking, regular use of alcohol, a sedentary lifestyle, lack of regular physical activity) are more common than socio-economic (living conditions, financial situation) risk factors. Important risk factors are incorrect assessment by citizens of their own health and the reasons for its violation. Among Siberian Group of Chemical Enterprises workers exposed to tekhnogenic risk factor (long-term occupational exposure), there is an increased risk of cancer death of all localizations taken together, respiratory and digestive organs; bones, joints, mesothelium, soft tissues and genitals. At the same time, the risk of oncological mortality during irradiation was not exceeded in the range of small doses of (up to 100 mSv), and for any of the localization of malignant neoplasms this effect is not dose-dependent.

<u>Conclusion</u>: The data obtained made it possible to specify and substantiate the basic directions of the modern strategy for protecting the health of the adult population living in the activity zone of nuclear industry enterprises (using the example of the Seversk population).

**Key words:** population, health condition, risk factors, occupational exposure, atomic industry enterprise

For citation: Kalinkin DE, Takhauov RM, Karpov AB, Samoilova YuA, Plaksin MB, Semenova YuV, Takhauov AR, Kiriakidi EN, Takhauova LR. Factors Influencing the Health Condition of the Adult Population Residing in the Activity Area of Atomic Industry Enterprise. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):5-11 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-5-11

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glants S. Biomedical statistics. Moscow. 1998. 459 p. (In Russ.)].
- 2. Медик ВА, Токмачёв МС. Руководство по статистике здоровья и здравоохранения. М.: Медицина, 2006. 528 с. [Medik VA, Tokmachev MS. Guide to Health and Health Statistics. Moscow. 2006. 528 p. (In Russ.)].
- 3. Ahlbom A, Norell S. Introduction to Modern Epidemiology. 2nd Ed. Epidemiology Resources Inc, 1990. 222 p.
- Сабгайда ТП, Иванова АЕ, Землянова ЕВ. Преждевременная смертность и факторы риска как индикаторы программ снижения смертности в России. Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал]. 2017;55(3). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/831/30/lang,ru/ (дата обращения 30.09.2019). [Sabgayda TP, Ivanova

- AE, Zemlyanova EV. Premature mortality and risk factors as indicators of mortality reduction programs in Russia. Social aspects of population health [serial online] 2017;55(3). Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/831/30/lang,ru/ (accessed September 30, 2019). (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2017-55-3-1.
- 5. Жилина НМ. Состояние здоровья трудящегося населения промышленного центра Сибири в 2008–2015 гг. Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал]. 2017;56(4). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/846/30/lang,ru/ (дата обращения 30.09.2019). [Zhilina NM. The health status of the working population of the industrial center of Siberia in 2008–2015. Social aspects of population health [serial online] 2017;56(4). Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/846/30/lang,ru/ (accessed September 30, 2019). (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2017-56-4-3.
- 6. Савина АА, Леонов СА, Сон ИМ, Фейгинова СИ, Вайсман ДШ. Тенденции показателей заболеваемости населения Алтайского края. Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал]. 2019;67(3). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1073/30/lang,ru/ (дата обращения 29.09.2019). [Savina AA, Leonov SA, Son IM, Feyginova SI, Vaysman DSh. Trends in the incidence rate of the Altai Territory population. Social aspects of population health [serial online] 2019; 67(3). Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1073/30/lang,ru/ (accessed September 29, 2019). (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-3-4.
- 7. Гордиенко ВП, Вахненко АА, Янушевский КВ. Основные показатели заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований в Дальневосточном федеральном округе. Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал]. 2018;64(7). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1027/30/lang,ru/ (дата обращения 30.09.2019). [Gordienko VP, Vakhnenko AA, Yanushevskiy KV. The main indicators of morbidity and mortality from malignant neoplasms in the Far Eastern Federal District. Social aspects of population health [serial online] 2018; 64(7). Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1027/30/lang,ru/ (accessed September 30, 2019). (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2018-64-6-5.
- 8. Немцов АВ. Сердечно-сосудистые и прочие смерти в России, 2004–2006 гг. Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал]. 2018;60(2). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/967/30/lang,ru/ (дата обращения 30.09.2019). [Nemtsov AV. Cardiovascular and other deaths in Russia, 2004–2006. Social aspects of population health [serial online] 2018;60(2). Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/967/30/lang,ru/ (accessed September 30, 2019). (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2018-60-2-6.
- 9. Савина АА, Леонов СА, Сон ИМ, Фейгинова СИ. Вклад отдельных возрастных групп в формирование общей заболеваемости по обращаемости в федеральных округах Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал]. 2018;61(3). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/978/30/lang,ru/ (дата обращения 30.09.2019). [Savina AA, Leonov SA, Son IM, Feyginova SI. Contribution of Individual Age Groups in Prevalence Based On Care Seeking Data in the Federal Districts of the Russian Federation. Social aspects of population health

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

- [serial online] 2018;61(3). Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/978/30/lang,ru/ (accessed September 30, 2019). (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2018-61-3-1.
- 10. Жилина НМ. Основные причины инвалидности и смертности населения в 2012-2016 годах на примере Новокузнецка. Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал]. 2018;60(2). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/968/30/lang,ru/ (дата обращения 30.09.2019). [Zhilina NM. The main causes of disability and mortality in 2012-2016 on the example of Novokuznetsk. Social aspects of population health [serial online] 2018;60(2). Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/968/30/lang,ru/ (accessed September 30, 2019). (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2018-60-2-7
- 11. Савина АА, Леонов СА, Сон ИМ, Михайлова ЮВ, Фейгина СИ. Основные тенденции первичной заболеваемости населения в субъектах Российской Федерации в 2008–2017 гг. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019;27(2):118-22. [Savina AA, Leonov SA, Son IM, Mikhaylova YuV, Feygina SI. The main trends in the primary incidence of the population in the constituent entities of the Russian Federation in 2008–2017. Problems of Social Hygiene, Public Health And History of Medicine. 2019;27(2):118-22. (In Russ.)]. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-118-122.
- 12. Чигисова АН, Огарков МЮ, Максимов СА. Комплексная оценка факторов риска артериальной гипертензии у работников угольных шахт. Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал]. 2018;61(3). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/985/30/lang,ru/ (дата обращения 30.09.2019). [Chigisova AN, Ogarkov MYu, Maksimov SA. Comprehensive assessment of risk factors for arterial hypertension in coal mine workers. Social aspects of population health [serial online] 2018;61(3). Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/985/30/lang,ru/ (accessed September 30, 2019). (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2018-61-3-8.
- 13. Богдан ИВ, Гурылина МВ, Чистякова Д.П. Здоровый образ жизни: отношение населения и приоритетные направления. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019;27(4):374-8. [Bogdan IV, Gurylina MV, Chistyakova DP. Healthy lifestyle: attitude of the population and priority areas. Problems of Social Hygiene, Public Health And History of Medicine. 2019;27(4):374-8.(In Russ.)]. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-4-374-378.
- 14. Тишук ЕА. Современное состояние и прогнозные оценки медико-демографических процессов в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015;23(5):3-5. [Tishuk EA. Current state and forecast estimates of medical and demographic processes in the Russian Federation. Problems of Social Hygiene, Public Health And History of Medicine. 2015;23(5):3-5. (In Russ.)].
- 15. Семенов ВЮ. Заболеваемость населения Российской Федерации: географические особенности. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015;23(6):6-9. [Semenov VYu. The incidence of the population of the Russian Federation: geographical features. Problems of Social Hygiene, Public Health And History of Medicine. 2015;23(6):6-9. (In Russ.)].

Поступила: 29.07.2020. Принята к публикации: 10.09.2020. Article received: 29.07.2020. Accepted for publication: 10.09.2020

#### Information about the autors:

Kalinkin D.E. http://orcid.org/0000-0002-6948-6075 Takhauov R.M. http://orcid.org/0000-0002-1994-957X Karpov A.B. http://orcid.org/0000-0002-0119-2740 Semenova Yu.V. http://orcid.org/0000-0001-5880-8588

#### С.А. Сыпко, Г.Н. Бобов, В.Э. Введенский, А.В. Назаренкова

# ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ <sup>239</sup>Рu В ЛЕГКИХ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙТРОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО МЕТОДА ИЗМЕРЕНИЯ

Южно-Уральский институт биофизики, Челябинская область, Озерск, E-mail: Sypko@subi.su

#### РЕФЕРАТ

С использованием нейтронно-индуцированного метода измерения проведена количественная оценка микрораспределения плутония в легких у двух бывших работников ПО «Маяк», контактировавших с соединениями плутония, и двух человек, никогда не работавших на ПО «Маяк». Произведено сравнение с результатами аналогичного исследования, проведенного в ЮУрИБФ менее чувствительным авторадиографическим методом измерения. Настоящее исследование показало, что большая часть активности плутония содержится в отделах интерстициального склероза.

**Ключевые слова:** плутоний-239, нейтронно-индуцированный метод измерения, трековые детекторы, наночастицы, микрораспределение, анатомические отделы легкого, ПО «МАЯК», персонал

Для цитирования: Сыпко С.А., Бобов Г.Н., Введенский В.Э., Назаренкова А.В. Исследование микрораспределения <sup>239</sup>Pu в легких работников ПО «Маяк» с использованием нейтронно-индуцированного метода измерения. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):12-21.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-12-21

#### Введение

Микродозиметрия описывает картину распределения энергии ионизирующего излучения между микромишенями, например, отдельными клетками, чувствительными объемами клеток или даже участками биомолекул. Из-за дискретного характера передачи энергии ионизирующими частицами в некоторых мишенях может выделяться очень большая энергия, в то время как другие микромишени вообще могут не претерпеть ни одного попадания [1].

Ингаляция атомных аэрозолей приводит к накоплению долгоживущих  $\alpha$ -излучающих актинидов в органах основного депонирования, представляющих значительную опасность для здоровья персонала предприятий ядерно-топливного цикла. В результате  $\alpha$ -распада актинидов возникают ядра отдачи, взаимодействие которых с атомами кристаллической решетки твердой фазы радиоактивного вещества приводит к образованию свободных наночастиц или кластеров [2]. Характерный размер указанных фрагментов колеблется в пределах от единиц до десятков нанометров.

Собственные исследования ЮУрИБФ дисперсного состава промышленных а-излучающих аэрозолей воздуха рабочих помещений плутониевого и радиохимического заводов ПО «Маяк» показали наличие мелкодисперсной фракции радиоактивных аэрозолей [3]. Исследования статистических характеристик распределения размеров наночастиц диоксида плутония в воздухе отделения оксалатного осаждения радиохимического завода ПО «Маяк» показали, что в суммарную удельную активность промышленных α-излучающих аэрозолей наночастицы вносят значимый вклад [4]. Принимая во внимание различия в распределении по отделам дыхательного тракта частиц микронных и нанометровых размеров [5], следует учитывать вклад последних в общую активность аэрозолей для корректных дозовых оценок, что необходимо для корректной оценки риска возникновения радиационно-индуцированных стохастических и детерминированных эффектов в респираторном тракте человека, а также

для разработки стандартов, регламентирующих внутреннее облучение от инкорпорированного плутония. В настоящее время в эпидемиологических исследованиях оценивается доза, усредненная на всю массу легких. Эта доза не подходит для случаев со значительной неравномерностью облучения органа, характерной для инкорпорированного плутония в легких. Совершенствование модели дыхательного тракта при ингаляции <sup>239</sup>Pu является актуальной научно-практической задачей.

#### Материал и методы

Для детектирования наночастиц <sup>239</sup>Pu использовался нейтронно-индуцированный метод. Описание метода приведено в работах [6, 7], но в этих работах отсутствует подробное описание метода выполнения измерений и его метрологические характеристики. В ЮУрИБФ данный метод был усовершенствован и оптимизирован [8–11].

Для исследований были использованы аутопсийные парафинированные образцы тканей легких работников плутониевого производства ПО «Маяк»: случай 4118 (содержание плутония в легких — 12,5 Бк) и случай 153 (содержание плутония в легких — 2,4 Бк). И два фоновых образца от персон, никогда не работавших на ПО «Маяк»: случаи 762 и 4097.

От каждого образца в виде парафинированного кусочка ткани легкого отбиралось два последовательных среза толщиной 5 мкм (далее образца). Первый образец исследовали методом нейтронно-индуцированного трекового анализа с дополнительной фазой — приготовлением гистологического микропрепарата, из второго — только приготавливали гистологический микропрепарат. Второй образец являлся дополнительным на случай плохой окраски или потери ткани первого образца. Первый образец тканей легкого помещали на поверхность трекового детектора из сверхчистого синтетического кварца в форме диска диаметром 25 мм. Сборку из нескольких детекторов подвергали облучению потоком тепловых нейтро-

нов. Суммарный флюенс составил  $4\times10^{17}$  нейтрон/см<sup>2</sup>. В результате деления ядер <sup>239</sup>Ри возникают осколки, которые, взаимодействуя с материалом трекового детектора, оставляют в нем латентные треки деления.

После облучения и выдержки, необходимой для распада короткоживущих продуктов деления <sup>239</sup>Pu, на детекторы вне области срезов наносили меткицарапины, после чего производили микрофотосъемку среза с получением панорамного изображения. Затем окрашивали срезы гематоксилином и эозином, заключали окрашенный срез под покровное стекло и повторно производили его микрофотосъемку с получением панорамного изображения. На следующем этапе срез ткани с детектора удаляли, детектор подвергали травлению в плавиковой кислоте для визуализации латентных треков и повторно производили его микрофотосъемку с получением панорамного изображения. В результате получили три панорамных изображения одного и того же образца: 1) панорама детектора с неокрашенной тканью; 2) панорама детектора с окрашенной тканью; 3) панорама детектора с визуализированными треками. Затем подсчитывали одиночные треки и звезды (звезда — группа треков, исходящих из одного центра [9]). Звезды с большой плотностью треков подсчитывали в соответствии с методом подсчета треков в сложной звезде [11]. Затем на панорамном изображении детектора с визуализированными треками отмечались звезды. Полученное изображение совмещалось с панорамными изображениями детектора с неокрашенной тканью и детектора с окрашенной тканью. Совмещение производили по меткам-царапинам, нанесенным ранее. Подсчет треков проводился вручную. Определяли локализацию каждой частицы в соответствии с классификацией анатомических отделов легкого [12]. Для фоновых случаев производился обсчет без соотнесения звезд с

анатомическими отделами легкого. Гистологическая характеристика анатомических отделов легкого приведена в табл. 1.

После определения локализации частиц для всех фрагментов совмещенного изображения были получены статистические данные двух видов. Первые данные отражали распределение частиц по количеству треков. Вторые данные были получены после группировки данных по анатомическим отделам и отражали распределение частиц по количеству треков в каждом анатомическом отделе легких.

# Гистологическое описание микропрепарата 153 $N^2$ 4. Детектор 1206

На большей площади среза лёгочная ткань безвоздушная: просветы альвеол заполнены воспалительным экссудатом, наблюдается очаг альвеолярного отека. Межальвеолярные перегородки утолщены, разорваны. На всем поле зрения в просветах альвеол наблюдается большое количество гемосидерофагов. В отдельных альвеолах наблюдаются скопления бактерий. Бронхи в срезах не прослеживаются.

Наблюдается застойное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и сосудов интерстиция. Атеросклероз крупных и мелких кровеносных сосудов. Периваскулярный склероз, небольшой периваскулярный антракоз.

На данном микропрепарате выявлены 3 анатомических отдела легкого [12]: интерстиций паренхимы, просвет проводящих воздухоносных путей паренхимы, интерстициальный склероз респираторного отдела.

На рис. 1 представлены совмещенные изображения, полученные для данного среза ткани.

Таблица 1

Гистологическая характеристика анатомических отделов легкого [12]

Histological characteristics of the anatomical parts of the lung [12]

Nº	Анатомич. отдел	Гистологическая характеристика
1	Плевра	Включает относящуюся к ней соединительную ткань и лимфатические сосуды
2	Бронховаскулярная соединительная ткань бронхов	Включает стенки бронхов, перибронхиальную и периваскулярную соединительную ткань и относящиеся к ней стенки сосудов, а также просветы лимфатических сосудов, но не кровеносных сосудов (частицы в просветах кровеносных сосудов не учитывают) и рыхлую соединительную ткань легочных вен, артерий и междольковой перегородки (вокруг бронхов)
3	Соединительная ткань проводящих бронхиол	Включает стенки проводящих (не респираторных) бронхиол и периваскулярную соединительную ткань около бронхиол
4	Интерстиций паренхимы	Включает соединительную ткань респираторных бронхиол (стенки респираторных бронхиол, периваскулярную соединительную ткань около бронхиол и относящиеся к ней стенки сосудов). Включает междольковую, межсегментарную и периваскулярную соединительную ткань. Включает межальвеолярные перегородки и перегородки альвеолярных ходов
5	Лимфоидная ткань	Включает всю организованную лимфоидную ткань, т.е. внутрилегочные лимфатические узлы
6	Просвет проводящих воздухоносных путей и паренхимы	
7	Интерстициальный склероз респираторного отдела	Склерозированная соединительная ткань, местами гиалинизированная, с искажением строения паренхимы в такой мере, что трудно распознать лежащую в основе структуру. Этот фиброз может быть септальным, периваскулярным или включать респираторные бронхиолы
8	Интерстициальный склероз бронхососудистого дерева	

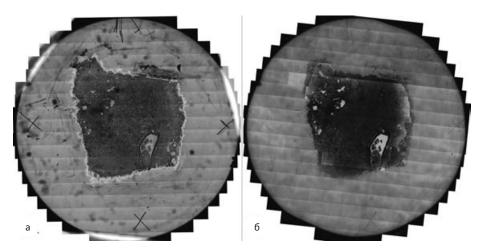


Рис. 1. а) совмещенное изображение детектора с неокрашенной тканью и детектора с визуализированными треками деления; б) совмещенное изображение детектора с окрашенной тканью и детектора с с визуализированными треками деления

Fig. 1. a) Aligned image of the detector with unstained tissue and detector with visualized fission tracks; 6) Aligned image of the detector with stained tissue and visualized fission tracks

#### Распределение треков на детекторе 1206

Распределение треков на детекторе было относительно равномерным. Повышенная плотность треков была отмечена в районе стенок кровеносных сосудов. Отсутствовали участки повышенной плотности расположения звезд. Причиной такого распределения одиночных треков и звезд, очевидно, явилась гистологическая структура среза — большая часть среза представляла собой «кашу» из слущенных клеток. Ниже представлен участок ткани легкого с кровеносным сосудом со склерозированной стенкой (рис. 2а). На соответствующем участке детектора с визуализированными треками (рис. 26) видно увеличение плотности треков на участке, соответствующем стенке кровеносного сосуда (2). Плотность треков на участке с кровью (3) немного меньше, чем на участке со слущенными клетками (1).

# Гистологическое описание микропрепарата 153 $N^2$ 2. Детектор 1208

Участки альвеолярной эмфиземы с деформацией межальвеолярных перегородок чередуются с участ-ками безвоздушной легочной ткани: альвеолы склерозированы, заполнены слущенным эпителием, лей-

коцитами. На всем поле зрения в просветах альвеол наблюдается большое количество гемосидерофагов. Диффузный склероз легочной паренхимы.

Наблюдается застойное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и сосудов интерстиция. Атеросклероз крупных и мелких кровеносных сосудов. Периваскулярный склероз.

В срезах представлены бронхи среднего калибра с субтотальной и тотальной десквамацией мерцательного эпителия. Во всей строме стенки наблюдается лимфоцитарная инфильтрация, эпителий концевых отделов желез частично слущен. Перибронхиальный склероз. Мелкие бронхи без признаков склероза, с тотальной десквамацией мерцательного эпителия, просветы заполнены гнойным экссудатом. Периваскулярный и перибронхиальный антракоз.

На данном микропрепарате выявлены 4 анатомических отдела легкого [12]: интерстиций паренхимы, просвет проводящих воздухоносных путей паренхимы, бронховаскулярная соединительная ткань бронхов, интерстициальный склероз респираторного отдела.

На рис. 3 представлены совмещенные изображения, полученные для данного среза ткани.

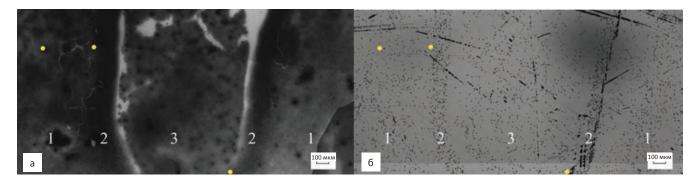


Рис. 2. а) участок окрашенной ткани легкого с кровеносным сосудом, б) соответствующий участок детектора с визуализированными треками. 1 — участки слущенных клеток, 2 — стенки кровеносного сосуда, 3 — кровь в сосуде. Точками обозначены звезды

Fig. 2. a) a section of stained lung tissue with a blood vessel, 6) the corresponding section of the detector with visualized tracks. 1—areas with exfoliated cells, 2—blood vessel walls, 3—blood in the vessel. Dots represent stars

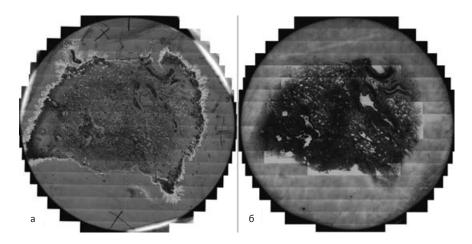


Рис. 3. а) совмещенное изображение детектора с неокрашенной тканью и детектора с визуализированными треками деления; б) совмещенное изображение детектора с окрашенной тканью и детектора с визуализированными треками деления

Fig. 3. a) Aligned image of the detector with unstained tissue and detector with visualized fission tracks; δ) Aligned image of the detector with stained tissue and visualized fission tracks

#### Распределение треков на детекторе 1208

Распределение треков на детекторе было неравномерным. На некоторых участках отмечалось визуальное изменение плотности распределения треков, совпадавшее с определенными тканевыми структурами. Увеличенная плотность треков отмечалась на участках детектора, соответствовавших стенкам кровеносного сосуда, стенке бронха, антракозу и хрящам. Ниже представлен участок среза (рис. 4а). На соответствующем участке детектора с визуализированными треками (рис. 4б) видно увеличение плотности треков на участках, соответствующих указанным выше структурам. На рис. 4 также видно, что плотность звезд в антракозе выше, чем в прилегающей к нему ткани.

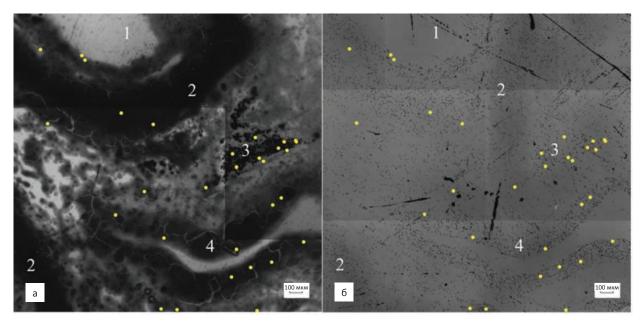
Антракоз был обнаружен в интерстициальном склерозе респираторного отдела (ИСРО), интерстициальном склерозе бронхососудистого дерева (ИСБД) и в участках, определить анатомический отдел которых было невозможно. Звезды располагались преимуще-

ственно вне антракоза. Соотношение количества звезд и количества треков звезд в антракозе и вне его представлены в табл. 2.

# Гистологическое описание микропрепарата 4118 N° 2. Детектор 1102

Ткань легкого с выраженной эмфиземой, наблюдается альвеолярный отек, диффузный пневмосклероз. Межальвеолярные перегородки утолщены, обнаруживаются участки с альвеолами, заполненными слущенным эпителием, лейкоцитами и макрофагами. Застойное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и сосудов интерстиция. Периваскулярный склероз. Атеросклероз крупных и мелких кровеносных сосудов. Периваскулярный антракоз.

В срезе представлены бронхи среднего калибра. Бронхи с тотальной десквамацией мерцательного эпителия, просветы бронхов заполнены массой слущенного эпителия. Стенки бронхов склерозированы,



Puc. 4. a) участок стенки бронха; б) соответствующий участок детектора с визуализированными треками. 1 — просвет бронха, 2 — хрящи, 3 — антракоз, 4 — стенка кровеносного сосуда. Точками обозначены звезды Fig. 4. (a) a section of the bronchial wall; б) the corresponding section of the detector with visualized tracks. 1 — bronchial lumen, 2 — cartilage, 3 — anthracosis, 4 — blood vessel wall. Dots represent stars

#### Таблица 2

#### Соотношение количества звезд и треков в звездах для антракоза

The ratio of the number of stars and tracks in stars for anthracosis

	ИС	PO	ИС	БД	Не определяется		
	Без антракоза	Антракоз	Без антракоза	Антракоз	Без антракоза	Антракоз	
Количество звезд	189	39	79	5	354	26	
Доля	0,83	0,17	0,94	0,06	0,93	0,07	
Количество треков	1316	710	248	486	8730	1177	
Доля	0,65	0,35	0,34	0,66	0,88	0,12	

с лимфоцитарной инфильтрацией. Во всей стенке бронха наблюдаются очаги жировой дистрофии, дистрофия эпителия концевых отделов желез и склероз средних кровеносных сосудов. Небольшой антракоз перибронхиальной ткани.

В срезе наблюдаются небольшие лимфатические узлы с выраженным антракозом, участками склероза и застойным полнокровием кровеносных сосудов.

На данном микропрепарате выявлены три анатомических отдела легкого [12]: интерстициальный склероз респираторного отдела, интерстициальный склероз бронхососудистого дерева, лимфоидная ткань.

На рис. 5 представлены совмещенные изображения, полученные для данного среза ткани. Видны потери ткани, произошедшие при окрашивании среза.

#### Распределение треков на детекторе 1102

Распределение треков на детекторе было неравномерным. Отмечалось визуальное изменение плотности распределения треков, совпадавшее с определенными тканевыми структурами. Распределение звезд также было неравномерным. Участки с антракозом характеризовались повышенной плотностью звезд. Ниже представлен участок ткани легкого с лимфоидной тканью (рис. 6а). На соответствующем участке детектора с визуализированными треками (рис. 6б) видно увеличение плотности единичных треков и звезд в антракозе.

Антракоз был обнаружен в трех анатомических отделах легкого: лимфоидной ткани, ИСРО и ИСБД. Для первых двух отделов звезды в антракозе несколько

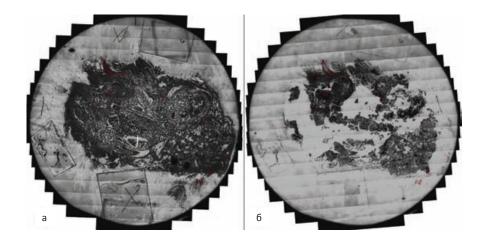


Рис. 5. а) совмещенное изображение детектора с неокрашенной тканью и детектора с визуализированными треками деления; б) совмещенное изображение детектора с окрашенной тканью и детектора с с визуализированными треками деления

Fig. 5. a) aligned image of the detector with unstained tissue and detector with visualized fission tracks; 6) aligned image of the detector with stained tissue and visualized fission tracks

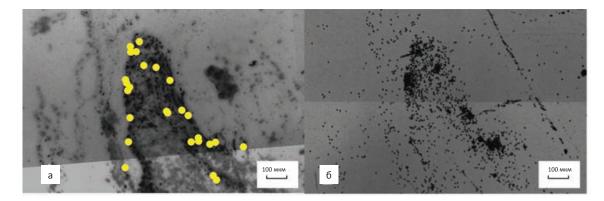


Рис. 6. a) участок окрашенной ткани легкого, содержащий лимфоидную ткань с выраженным антракозом (темные вкрапления), б) соответствующий участок детектора с визуализированными треками. Точками обозначены звезды Fig. 6. (a) a section of stained lung tissue containing lymphoid tissue with pronounced anthracosis (dark inclusions), 6) the corresponding section of the detector with visualized tracks. Dots represent stars

#### Таблица 3

#### Соотношение количества звезд и треков в звездах для антракоза

The ratio of the number of stars and tracks in stars for anthracosis

	Лимфоидная ткань		ИС	PO	ИСБД		
	Без антракоза	Антракоз	Без антракоза	Антракоз	Без антракоза	Антракоз	
Количество звезд	23	28	145	172	62	29	
Доля	0,45	0,55	0,46	0,54	0,68	0,32	
Количество треков в звездах	1722	1779	12020	19434	6692	1827	
Доля	0,49	0,51	0,38	0,62	0,79	0,21	

преобладали. Соотношение количества звезд и количества треков звезд в антракозе и вне его представлены в табл. 3.

# Гистологическое описание микропрепарата 4118 Nº 14. Детектор 914

На срезе представлен участок стенки трахеи. Большая часть среза занята хрящом, обнаруживается дистрофия эпителия концевых отделов желез, липоматоз, очаги лейкоцитарной инфильтрации.

Наблюдается застойное полнокровие и склероз мелких и средних кровеносных сосудов.

На рис. 7 представлены совмещенные изображения, полученные для данного среза ткани. Видны потери ткани, произошедшие при окрашивании среза.

На рис. 7 (выше и ниже верхнего среза трахеи) видны следы клея, использованного для фиксации детекторов между собой. На рис. 7а просматривается срез ткани легкого, находившегося на детекторе 913 под детектором 914. На рис. 76 видны произошедшие при окрашивании потери ткани.

#### Распределение треков на детекторе 914

Распределение треков на детекторе было неравномерным. Наибольшая плотность треков была отмечена на участках, соответствовавших кровеносным сосудам. Схожая картина наблюдалась на аналогичных участках детекторов с облученными легкими. На рис. 8 можно увидеть различия в плотности треков между гистологическими структурами трахеи. Из рис. 8 вид-



Рис. 7. а) совмещенное изображение детектора с неокрашенной тканью и детектора с визуализированными треками деления; б) совмещенное изображение детектора с окрашенной тканью и детектора с с визуализированными треками деления

Fig. 7. a) aligned image of the detector with unstained tissue and detector with visualized fission tracks; 6) aligned image of the detector with stained tissue and visualized fission tracks

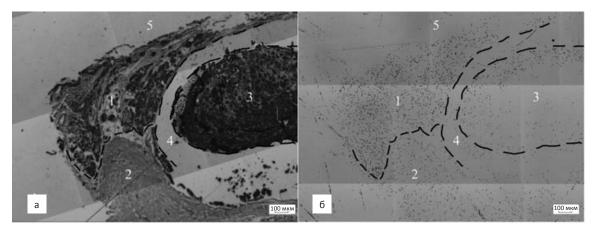


Рис. 8. a) участок окрашенной ткани трахеи; б) соответствующий участок детектора с визуализированными треками. 1 — железы, 2 — соединительная ткань, 3 — хрящ, 4 — просвет между хрящом и надхрящницей, 5 — просвет трахеи Fig. 8. (a) a section of stained tracheal tissue; б) the corresponding section of the detector with visualized tracks. 1 — secretory tissue, 2 — connective tissue, 3 — cartilage, 4 — the lumen between the cartilage and the supra-cartilage, 5 — the lumen of the trachea

но, что плотность треков на участках, соответствовавших соединительной ткани 2, ниже, чем на участках, соответствовавших железам 1. Распределение треков в хряще 3 отличается неравномерностью. Так, на участках, соответствовавших центральной области хряща, треков почти нет — они сосредоточены на участках, соответствовавших наружной области хряща. При этом плотность треков на участке, соответствовавшем поверхности хряща, обращенной к просвету трахеи 5, выше, чем на участке, соответствовавшем его противоположной стороне. Распределение треков в хряще связано, очевидно, с особенностями формирования хрящевой ткани трахеи. Распределение звезд по гистологическим структурам трахеи представлено в табл. 4.

#### Обработка фоновых детекторов

# Гистологическое описание микропрепарата 4097 Nº 5. Детектор 1106

На большей площади среза лёгочная ткань безвоздушная: межальвеолярные перегородки утолщены, склерозированы, местами разорваны. Лейкоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок. На всем поле зрения в просветах альвеол наблюдается большое количество гемосидерофагов и макрофагов. Диффузный склероз легочной паренхимы.

Бронхи в срезах не прослеживаются.

Наблюдается застойное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и сосудов интерстиция. Атеросклероз крупных и мелких кровеносных сосудов. Периваскулярный склероз, периваскулярный антракоз.

# Гистологическое описание микропрепарата 762 $N^{\circ}$ 2. Детектор 1112

На большей площади среза лёгочная ткань безвоздушная: наблюдается очаги альвеолярного отека, диффузного пневмосклероза, кровоизлияний. Межальвеолярные перегородки местами утолщены, разорваны.

В срезе представлен бронх среднего калибра с тотальной десквамацией мерцательного эпителия. Во

Таблица 4
Распределение звезд по гистологическим структурам трахеи (детектор 914)

Distribution of stars by histological structures of the trachea (detector 914)

Количество треков	Частота	Доля треков
Жел	езы	0,16
2	2	
5	1	
Жи	ıp	0,38
2	3	
15	1	
Склероз	сосуда	0,04
2	1	
Соединител	ьная ткань	0,29
2	8	
Хря	щ	0,14
2	1	
6	1	

всей строме стенки наблюдается лимфоцитарная инфильтрация, дистрофия эпителия концевых отделов желез, периваскулярный антракоз мелких кровеносных сосудов, склероз и полнокровие сосудов.

В срезе наблюдаются лимфоузлы с выраженным антракозом, полнокровием кровеносных сосудов и очагами кровоизлияний.

Наблюдается застойное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и сосудов интерстиция. Атеросклероз крупных и мелких кровеносных сосудов. Периваскулярный склероз, периваскулярный антракоз, периваскулярная лейкоцитарная инфильтрация.

#### Результаты и обсуждение

В табл. 5 представлены сводные данные о детекторах. В табл. 6 представлены процентные соотношения

Таблица 5

# Сводные данные о детекторах Summary of detectors

Детектор	Блок	Информация о ткани	Площадь среза, мм²	Количество треков	Доля единичных треков	Доля треков в звездах	Плотность треков, мм <sup>-2</sup>	Плотность единичных треков, мм <sup>-2</sup>
1102	4118-2	Долевой бронх (средняя доля)	207	179239	0,75	0,25	866	651
1101	4118-3	Бронхи (нижняя доля)	164	106227	0,86	0,14	647	556
1213	4118-5	Бронхиолы (верхняя доля)	142	265500	0,32	0,68	1870	601
1212	4118-6	Ткань легкого (средняя доля)	250	419102	0,31	0,69	1675	513
914	4118-14	Трахея	91	22753	0,998	0,002	250	250
1209	153-1	Предположительно, долевой бронх (средняя доля)	85	40301	0,98	0,02	472	463
1207	153-3	Долевой бронх	162	103128	0,92	0,08	636	587
1206	153-4	Ткань легкого	120	83417	0,97	0,03	696	677
1208	153-2	Долевой бронх	212	154581	0,92	0,08	729	667
1106	4097-5 (фон)	Ткань легкого (нижняя доля)	100	24958	0,99	0,01	250	247
1112	762-2 (фон)	Ткань легкого	132	10827	0,94	0,06	82	77

Таблица 6

# Pаспределение треков в звездах по анатомическим отделам легкого, % Distribution of tracks in stars by anatomical parts of the lung, %

		Анатомический отдел легкого							
Детектор	Плевра	Бронховаску- лярная соеди- нительная ткань бронхов	Соедини- тельная ткань проводящих бронхиол	Интер- стиций паренхимы	Лимфоидная ткань	Просвет проводя- щих воздухо- носных путей и паренхимы	ИСРО	ИСБД	Не опре- деляется
1101	_	_	_	21,28	_	0,22	37,20	41,24	0,06
1102	_	_	_	_	8,05	_	72,35	19,6	_
1213	_	_	_	57,76	_	18,22	11,55	_	12,47
1212	1,02	_	_	44,51	_	10,38	28,28	10,33	5,48
1209	_	_	_	_	_	_	96,65	_	3,35
1207	_	_	_	2,53	_	0,20	53,43	43,84	_
1206	_	_	_	0	_	0	0	_	100
1208	_	_	_	_	_	0,02	15,99	5,79	78,20

Таблица 7

#### Основные сведения о регистранте 080 [12]

Basic information about the registrant 080 [12]

Код	Пол	Возраст, лет на момент смерти	Период кон- такта с Ри на ПО «Маяк»	История курения, пачек/день	Содержание Ри в организ- ме, Бк	Содержание Ри в легких, Бк	Доза внешнего облучения, сГр	Патолого- анатомический диагноз
080	M	56	1951-59	2/3	740	270	1,7	ИБС, ОКН

Таблица 8

# Pаспределение плутония по различным анатомическим отделам легкого для регистранта 080, % [12] Distribution of plutonium in various anatomical parts of the lung for the registrant 080, % [12]

		Анатомический отдел легкого							
Случай	Плевра	Бронхо- васкулярный интерстиций	Проводящие бронхиолы	Паренхима	Лимфоид- ная ткань	Просветы воздухонос- ных путей	ИСРО	ИСБД	Не опреде- ляется
080	4,2	3,9	10,9	21,0	0,5	5,2	49,9	4,4	_

распределения треков в звездах по анатомическим от-

В работе [12] приведено распределение плутония по различным анатомическим отделам легкого работника плутониевого завода ПО «Маяк» (регистрант 080 табл. 7).

Работник контактировал с труднорастворимыми оксидом и металлическим плутонием. С момента прекращения ингаляционного поступления до смерти прошло около 20 лет. В [12] были проанализированы авторадиограммы с 90-дневной экспозицией. Частицы на всех срезах на стеклах были посчитаны и распределены по восьми различным анатомическим отделам легкого. Распределение плутония по различным анатомическим отделам представлено в табл. 8.

Сравнение распределения плутония по различным анатомическим отделам легкого от общей активности в легких для случая 080 [12] и для среднего по случаям 4181 и 153 приведено на рис. 9. Стоит отметить, что активность в легких у регистранта 080 более чем в 20 раз больше, чем у регистранта 4118, и более чем в 112 раз больше, чем у регистранта 153.

В настоящем исследовании бронховаскулярный интерстиций и проводящие бронхиолы не попали в

исследование. У регистранта 153 достаточно большой процент активности не отнесен к анатомическим отделам. У регистранта 4118 активность содержится в интерстиции паренхимы легкого и лимфоидной ткани. Настоящее исследование, как и исследование [12], показало, что большая активность содержится в отделах интерстициального склероза. Также видны различия между результатами этих исследований. В отличие от [12], в настоящем исследовании не найдено значимой активности в плевре.

#### Заключение

Проведена количественная оценка микрораспределения плутония в аутопсийных образцах легких у двух бывших работников ПО «Маяк», контактировавших с соединениями плутония, у двух человек, не работавших на ПО «Маяк». Оценена доля содержания плутония в различных анатомических отделах легкого. Данные в табл. 5, 6 указывают на неравномерность распределения наночастиц диоксида плутония в легких. Плотность единичных треков для фоновых срезов легкого заметно ниже (77–247 мм<sup>-2</sup>), чем плотность единичных треков срезов легкого профессиональных работников (463–677 мм<sup>-2</sup>).

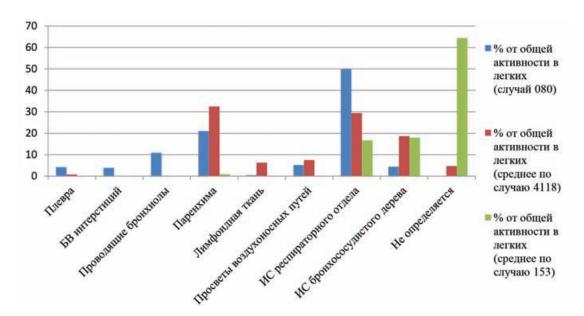


Рис. 9. Распределение плутония по различным анатомическим отделам легкого от общей активности в легких для случая 080 [12] и для среднего по случаям 4181 и 153

Fig. 9. Distribution of plutonium in various anatomical parts of the lung from the total activity in the lungs for case 080 [12] and for the average for cases 4181 and 153

Произведено сравнение с результатами аналогичного исследования [12]. Настоящее исследование, как и исследование [12], показало, что бо́льшая часть активности <sup>239</sup>Ри содержится в отделах интерстициального склероза. В [12] использовался менее чувствительный метод, поэтому активность в легких у регистранта 080 из исследования [12] более чем в

20 раз больше, чем у регистранта 4118, и более чем в 112 раз больше, чем у регистранта 153. Вполне возможно, что именно это повлияло на получение несколько различных результатов (рис. 9).

Необходимы дальнейшие исследования микрораспределения плутония в легких для реконструкции доз внутреннего облучения легких от инкорпорированного плутония.

Radiation Medicine

Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 4. P. 12-21

# Study of <sup>239</sup>Pu Microdistribution in Lung of Mayak Workers Using Neutron-Activated Measurement Method

#### S.A. Sypko, G.N. Bobov, V.E. Vvedensky, A.V. Nazarenkova

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia E-mail: Sypko@subi.su

#### **ABSTRACT**

This study quantitatively compares <sup>239</sup>Pu microdistribution in lung of two deceased former Mayak PA workers who were exposed to <sup>239</sup>Pu by inhalation and two deceased subject who had been never employed at Mayak PA. The comparison is made utilizing neutron-activation method of measurement. The results are compared to the results of less-sensitive autoradiographic method. The study demonstrated that the most of <sup>239</sup>Pu activity in lung is concentrated in areas of interstitial sclerosis.

**Key words:** Plutonium-239, neutron-activation measurement method, track detectors, nanoparticles, microdistribution, Anatomical regions of the lung, Mayak PA, personnel

For citation: Sypko SA, Bobov GN, Vvedensky VE, Nazarenkova AV. Study of <sup>239</sup>Pu Microdistribution in Lung of Mayak Workers Using Neutron-Activated Measurement Method. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):12-21 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-12-21

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1. Рябухин ЮС. Низкие уровни ионизирующего облучения и здоровье: Системный подход (Аналитический обзор). Медицинская радиология. 2000;(4):5-45. [Ryabukhin YuS. Low levels of ionizing radiation and health: a Systematic approach (Analytical review). Medical Radiology. 2000;(4):5-45. (In Russ.)].
- 2. Хохряков ВВ, Некрасов КА. О механизме образования наночастиц диоксида плутония. Вопросы радиационной без-
- опасности. 2015(1):55-68. [Khokhryakov VV, Nekrasov KA. On the mechanism of formation of plutonium dioxide nanoparticles. Radiation Safety Issues. 2015(1):55-68. (In Russ.)].
- 3. Хохряков ВВ, Сыпко СА. Исследования дисперсного состава альфа-излучающих аэрозолей в воздухе рабочих помещений ПО «Маяк». Вопросы радиационной безопасности. 2019(4):73-80. [Khokhryakov VV, Sypko CA. Studies of the dispersed composition of alpha-emitting aerosols in the air of

- the working premises of the PA Mayak. Radiation Safety Issues. 2019(4):73-80. (In Russ.)].
- 4. Сыпко СА, Введенский ВЭ, Бобов ГН. Исследования статистических характеристик распределения размеров наночастиц <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub> в воздухе отделения оксалатного осаждения завода регенерации топлива ПО «Маяк» с использованием нейтронно-индуцированного метода измерения. Вопросы радиационной безопасности. 2019(2):71-9. [Sypko SA, Vvedensky VE, Bobov GN. Studies of statistical characteristics of the size distribution of <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub> nanoparticles in the air of the oxalate deposition Department of the PA Mayak fuel recovery plant using a neutron-induced measurement method. Radiation Safety Issues. 2019(2):71-9. (In Russ.)].
- 5. Sturm R. Radioactivity and lung cancer-mathematical models of radionuclide deposition in the human lungs. J Thorac Dis. 2011;3:231-43. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.04.01.
- Fleischer RL, Raabe OG. On the Mechanism of "Dissolution" in Liquids of PuO<sub>2</sub> by Alpha Decay. Health Phys. October 1978;35:545-8.
- Fleischer RL, Raabe OG. Fragmentation of respirable PuO<sub>2</sub> particles in Water by Alpha Decay-a Mode of "Dissolution". Health Phys. April 1977;32:253-7.
- Методика выполнения измерений плутония-239, содержащегося в промышленных альфа-излучающих наночастицах. Свидетельство об аттестации методики радиационного контроля № 4390.2.П397 от 27.09.2012. ФР.1.38.2012.13346. [Method for performing measurements of plutonium-239 contained in industrial alpha-emitting nanoparticles. Certificate of certification of radiation control methods № 4390.2.Р397 27.09.2012. FR.1.38.2012.13346. (In Russ.)].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

- 9. Хохряков ВВ, Введенский ВЭ, Сыпко СА, Бобов ГН, Корпачев АВ, Хохряков ИВ. Результаты исследований по разработке нейтронно-индуцированного метода измерения размеров наночастиц диоксида <sup>239</sup>Pu. Вопросы радиационной безопасности. 2014;(3):69-81. [Khokhryakov VV, Vvedensky VE, Sypko SA, Bobov GN, Korpachev AB, Khokhryakov IV. Results of research on the development of a neutron-induced method for measuring the size of <sup>239</sup>Pu dioxide nanoparticles. Radiation Safety Issues. 2014;(3):69-81. (In Russ.)].
- 10. Введенский ВЭ, Сыпко СА, Бобов ГН. Совершенствование нейтронно-индуцированного метода измерений размеров наночастиц диоксида <sup>239</sup>Pu. АНРИ. 2019;(2):79-90. [Vvedensky VE, Sypko SA, Bobov GN. Improvement of the neutron-induced method for measuring the size of <sup>239</sup>Pu dioxide nanoparticles. ANRI. 2019;(2):79-90. (In Russ.)].
- 11. Введенский ВЭ, Сыпко СА, Бобов ГН. Определение диаметра наночастицы <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub> с использованием нейтронноиндуцированного метода и расчет стандартной неопределенности диаметра наночастицы. АНРИ. 2019;(4):38-50. [Vvedensky VE, Sypko SA, Bobov GN. Determination of the diameter of the <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub> nanoparticle using the neutroninduced method and calculation of the standard uncertainty of the nanoparticle diameter. ANRI. 2019;(4):38-50. (In Russ.)].
- 12. Романов СА. Микрораспределение плутония в легких как основа коррекции дозиметрических моделей. М. Дисс. канд. биол. наук. 2003. 113 с. [Romanov SA. Microdistribution of plutonium in lungs as a basis for correction of dosimetric models. Biol. Sci. Moscow. 2003. 113 p. (In Russ.)].

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 27.08.2020. Принята к публикации: 31.08.2020. Article received: 27.08.2020. Accepted for publication: 31.08.2020.

#### Е.Ю. Буртовая, Т.Э. Кантина, Е.А. Литвинчук

#### ОТДАЛЕННЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У АВАРИЙНО-ОБЛУЧЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮЖНОГО УРАЛА

Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск Контактное лицо: Буртовая Елена Юрьевна, eburtovaya@gmail.com

#### РЕФЕРАТ

<u>Цель</u>: Исследовать отдаленные психические расстройства и расстройства поведения (МКБ-10) у лиц, подвергшихся аварийному радиационному воздействию на Южном Урале.

Материал и методы: Объект исследования — лица, подвергшиеся облучению в результате сброса радиоактивных отходов в реку Течу (1949–1956 гг.), родившиеся до 1953 г. и проживавшие в бассейне реки Течи в период с 1950 по 1960 г. В исследуемой группе 425 человек, преобладают женщины (72,5 %), со средним специальным образованием (44,5 %), пенсионеры (89,4 %). Средний возраст на момент осмотра составил 67,3 ± 5,3 лет. Средняя поглощенная доза облучения желудка, которая рассматривалась как аналог дозы облучения головного мозга, составила 50 ± 3 мГр. В работе использованы клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, клинический и инструментальный методы исследования.

Результаты: В отдаленном периоде у большинства обследованных лиц, подвергшихся аварийному радиационному воздействию (72,2 %), наблюдаются органические непсихотические психические расстройства, с преобладанием органического астенического (29,6 %) и органического когнитивного (36,5 %) расстройств. Среди обследованных лиц только 20,9 % не обнаруживали признаков психических заболеваний. Более высокая поглощенная доза облучения желудка (70 ± 8 мГр, p=0,01) отмечалась у пациентов с органическим когнитивным расстройством. Сопутствующая соматическая патология у пациентов с органическим когнитивным расстройством включала гипертоническую болезнь (ГБ, 90,3 %, p=0,005), ишемическую болезнь сердца (ИБС, 56,7 %, p=0,004), хроническую ишемию головного мозга (ХИГМ, 43,2 %, p=0,04); у пациентов с органическим астеническим расстройством — ГБ (94,4 %, p=0,0002), ИБС (51,6 %, p=0,04), ХИГМ (35,7 %, p=0,02). В группе пациентов без психической патологии наиболее часто встречалась ГБ (76,4 %), заболевания костно-мышечной системы (61,7 %, p=0,03), ИБС (37,1 %). Множественный корреляционный анализ показал слабую статистически значимую связь органических психических расстройств с хронической ишемией головного мозга, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и возрастом пациентов.

<u>Заключение</u>: Проведенное исследование дополняет имеющиеся представления об отдаленных психических расстройствах у облученных лиц и требует дальнейших исследований для изучения патогенеза цереброваскулярной и сердечнососудистой патологии у лиц, подвергшихся радиационному воздействию.

**Ключевые слова:** население, хроническое радиационное воздействие, Южный Урал, аварийное облучение, психические расстройства

**Для цитирования**: Буртовая Е.Ю., Кантина Т.Э., Литвинчук Е.А. Отдаленные психические расстройства у аварийно-облученного населения Южного Урала. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):22-8.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-22-28

#### Введение

Проблема исследования психической патологии у лиц, подвергшихся облучению, сохраняет свою актуальность и вызывает пристальный интерес, особенно в отдаленном периоде после радиационного воздействия. В многочисленных научных дискуссиях обсуждаются характер психических расстройств и расстройств поведения, возникающих у облученных лиц (ликвидаторов радиационных аварий, персонала атомного производства, населения прилегающих территорий, а также лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения по медицинским показаниям); факторы риска их развития в раннем и отдаленном периоде после радиационного воздействия; последствия антенатального облучения для психического здоровья.

Опубликованные результаты исследований в основном касаются состояния психического здоровья у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и пострадавших в результате атомной бомбардировки в Японии [1–5]. В последние годы интерес международного научного сообщества концентрируется на оценке последствий аварии на АЭС Фукусима [6–8]. Вместе с тем, своего расширения и детализации требуют исследования, направленные на оценку отдаленных психических расстройств у населения, подвергшегося аварийному облучению в результате радиационных инцидентов на

Южном Урале. В период становления и развития атомной промышленности на Южном Урале подобных исследований не проводилось, первые оценки этой проблемы появились только в конце 1990-х гг., когда был снят гриф секретности [9, 10]. Актуальность решения данных научных проблем обусловлена не только важностью оценки отдаленных медико-биологических эффектов аварийного радиационного воздействия для психического здоровья человека, но и необходимостью разработки диагностических и лечебных мероприятий, направленных на повышение качества жизни облученного населения и персонала атомной отрасли, способствуя продлению профессионального долголетия последних.

Цель настоящей работы — исследование отдаленных психических расстройств и расстройств поведения (МКБ-10) у лиц, подвергшихся аварийному радиационному воздействию на Южном Урале.

#### Материал и методы

В работу включены результаты исследований, выполненных на базе клинического отделения Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России (г. Челябинск), а также результаты экспедиционных выездов на территории компактного проживания населения, подвергшегося аварийному радиационному воздействию, в насе-

ленные пункты Челябинской и Курганской областей (Далматово, Лобаново, Верхняя Теча, Русская Теча, Нижне-Петропавловское, Бродокалмак, Муслюмово, Саккулово и др.).

Объектом комплексного исследования являлись лица, подвергшиеся облучению в результате сброса радиоактивных отходов в реку Течу (1949–1956 гг.), находящиеся в базе данных УНПЦ РМ, родившиеся до 1953 г. и проживавшие в каком-либо из 41 прибрежного села на реке Тече в период с 1950 по 1960 г. Критериями исключения являлись: острые и хронические психические расстройства психотического уровня, тяжелые соматические заболевания, в том числе онкологическая патология и сахарный диабет с осложненным течением (диабетическая стопа, нефропатия и т.д.), острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, тяжелые черепно-мозговые травмы, а также травмы, с момента которых прошло не более 5 лет.

В настоящее исследование включено 425 человек, отобранных с учетом вышеизложенных критериев (табл. 1), обследованных спустя 50 и более лет после облучения. В группе преобладают женщины (72,5 %), имеющие среднее специальное образование (44,5 %), пенсионеры (89,4 %). Средний возраст исследуемых на момент осмотра составил  $67,3 \pm 5,3$  лет.

Информация о дозе облучения была предоставлена сотрудниками отдела «База данных "Человек"» УНПЦ РМ ФМБА России и включала данные о поглощенной дозе облучения желудка, которую рассматривали, как аналог облучения головного мозга. Доза облучения желудка варьировала от 0,07 до 560 мГр, средняя доза составляла  $50 \pm 3$  мГр.

Таблица 1
Социально-гигиеническая характеристика исследуемых пациентов
Social and hygienic characteristics of the studied patients

Характеристика	Исследуемая группа (n = 425)						
	Абс.	%					
Пол							
Мужской	117	27,5					
Женский	309	72,5					
Трудовая деятельнос	ТЬ						
Рабочий	27	6,4					
Служащий	18	4,2					
Пенсионер	380	89,4					
Образование							
До 9 классов	81	19,1					
Среднее общее	106	24,9					
Среднее специальное	189	44,5					
Высшее	49	11,5					
Национальная принадле	жность						
Славянская языковая группа	215	50,6					
Тюркская языковая группа	210	49,4					
Доза облучения, мГр							
Желудок (аналог дозы на головной мозг)	50 ± 3 (0,07-560)						
Возраст, лет	$67,1 \pm 0,25$						

В работе использованы клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, клинический и инструментальный методы исследования.

Клиническая оценка состояния психического здоровья осуществлялась во время осмотра врача-психиатра, психотерапевта и включала в себя сбор анамнестических сведений, оценку актуального психического статуса, постановку диагноза. Информация вносилась в карту обследования больного, которая состояла из социально-гигиенического и клинико-диагностического разделов. Клинические данные дополняли результаты инструментального обследования (электроэнцефалография), результаты осмотра специалистов (терапевт, невролог, эндокринолог).

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica (Ver. 7.0) и MS Excell. Данные представлены в виде выборочного среднего (М) и погрешности среднего (та), качественные данные — в виде n, (число пациентов с данным признаком, доля их от количества в группе). Для установления значимости различий между группами был использован t-критерий Стьюдента, значимость различий при распределении частот дихотомических показателей оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали значимыми при p < 0.05.

#### Результаты и обсуждение

Результаты клинического исследования показали, что в отдаленном периоде после радиационного воздействия (спустя 50 и более лет) у аварийно-облученного населения наблюдаются органические непсихотические психические расстройства, суммарно — 72,2 % (307 человек), невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства — 4,2 % (18 человек), расстройства настроения 1,2 % (5 человек) и синдром зависимости от алкоголя 1,4 % (6 человек). Психически здоровых лиц — 20,9 % (89 человек). При этом в структуре органических расстройств достоверно преобладают органическое астеническое расстройство (F06.6, p = 0,04) и органическое когнитивное расстройство (F06.7, p < 0,0001) (табл. 2).

Органическое когнитивное расстройство (F06.7) выявлено у 155 человек (36,5 % от общего числа обследованных), из них женщин 112 (72,3 %), мужчин — 43 (27,7 %), представителей тюркской языковой группы — 81 человек (52,3 %), славянской языковой группы — 74 человека (47,7 %). Средний возраст пациентов составил 68,2 ± 3,4 лет (табл. 3). Клиническая картина органического когнитивного расстройства характеризовалась такими проявлениями, как рассеянность, невнимательность, забывчивость, снижение работоспособности, затруднения при запоминании новой информации и концентрации внимания. Пациентов беспокоило снижение памяти на текущие события, нарушение выполнения счетных операций, трудность в подборе слов при разговоре. Данная симптоматика сочеталась с диссомническими расстройствами (нарушение засыпания, поверхностный неосвежающий сон, кошмарные сновидения), отмечались изменения

Таблица 2

# Структура выявленной психопатологии в соответствии с МКБ-10

Structure of the identified psychopathology in accordance with ICD-10

Диагноз	Шифр	Исследуемая группа (n = 425 чел.)			
	(МКБ-10)	Абс.	%		
Психически здоров	F00.00	89	20,9		
Органическое астеническое расстройство	F06.6	$126^*$ $p = 0.04$	29,6		
Органическое когнитивное расстройство	F06.7	155* p < 0,0001	36,5		
Другие органические психические расстройства	F06.3 F06.4 F07	26	6,2		
Синдром зависимости от алкоголя	F10.2	6	1,4		
Расстройства настроения	F33.0 F34.1	5	1,2		
Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства	F43.2 F48.0	18	4,2		

Примечание: \* — наличие достоверного различия

мышления (обстоятельность, вязкость, ригидность) и личности.

Средний показатель дозы облучения желудка у данных пациентов был достоверно выше (p=0.01) по сравнению с группой без психической патологии ( $70\pm8$  и  $40\pm7$  мГр соответственно) и значимо не отличался от средних показателей у пациентов с органическим астеническим расстройством ( $50\pm6$  мГр, p=0.07).

Органическое астеническое расстройство (F06.6) выявлено у 126 человек (29,6 %). В данной нозологической группе преобладали женщины (81 %), средний возраст  $66,9 \pm 4,3$  лет, средняя доза облучения мягких тканей составила  $50 \pm 6$  мГр, без значимых отличий в сравнении с остальными нозологическими группами (табл. 2, 3). Клинические проявления расстройства

определялись повышенной утомляемостью, слабостью, упадком сил, ощущением недостатка внутренней энергии, быстрой истощаемостью физических и психических процессов. Симптоматика носила тягостный для пациентов характер, сопровождалась головной болью, головокружением, ощущением шума в голове, ушах, эмоциональной неустойчивостью и метеочувствительностью. Также для них было характерно отсутствие восстановления сил даже после длительного отдыха.

В группу с условным названием «Другие органические психические расстройства» были объединены пациенты с органическим аффективным (F06.3), органическим тревожным (F06.4) расстройствами и органическим расстройством личности (F07) в связи с их небольшим числом и общностью этиопатогенетических механизмов развития данной патологии у исследуемых пациентов. Указанные расстройства были выявлены у 26 человек (6,2 % от общего числа обследованных), из них мужчин — 7 (26,9 %), женщин — 19 (73,1 %), славян — 12(57,7 %), представителей тюркской языковой группы — 11 (42,3 %). Средний возраст пациентов составил 65,9 ± 4,7 лет. Средняя доза облучения желудка  $60 \pm 2$  мГр, без значимых отличий в сравнении с остальными нозологическими группами. В клинической картине этих заболеваний наблюдали симптоматику, свойственную органическим непсихотическим психическим расстройствам с преобладанием астено-депрессивного, тревожно-депрессивного, тревожно-фобического, ипохондрического и психопатоподобного синдромов, соответствующих выявленной

Органический характер патологии подтверждался результатами инструментальных исследований (электроэнцефалография, вызванные потенциалы головного мозга) и характеризовался более грубыми изменениями биоэлектрической активности головного мозга по органическому типу с наличием патологических ритмов и тета-ритма [11].

Таблица 3 **Характеристика исследуемых пациентов по нозологическим группам**Characteristics of the studied patients by nosological groups

N <sup>2</sup> п/п	Диагностическая группа по МКБ-10	Средний воз- раст, лет	Доза на желудок, Гр	Пол, %		Национальная принадлежность, %	
	(A	$(M \pm m)$	$(M \pm m)$	Мужчины	Женщины	Славяне	Тюркиты
1	Психически здоров (F00), n = 89	$65,7 \pm 5,3$	$0,040 \pm 0,007$	39,3	60,7	51,7	48,3
2	Органическое когнитивное расстройство (F06.7), $n = 155$	$68,2 \pm 3,4$	$0.070 \pm 0.008$ p = 0.01	27,7	72,3	47,7	52,3
3	Органическое астеническое расстройство (F06.6), $n = 126$	66,9 ± 4,3	$0,050 \pm 0,006$	19,0	81,0	48,4	51,6
4	Другие органические психические расстройства (F06.3, F06.4, F07), $n = 26$	65,9 ± 4,7	$0,06 \pm 0,02$	26,9	73,1	57,7	42,3
5	Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F43.2, F48.0), $n=18$	66,7 ± 4,3	0,031 ± 0,009	16,7	83,3	72,2	27,8
6	Синдром зависимости от алкоголя (F10.2), $n = 6$	$66,5 \pm 5,9$	$0,06 \pm 0,02$	83,3	16,7	33,3	66,7
7	Расстройства настроения (F33.0, F34.1), n = 5	$67,8 \pm 6,4$	$0,006 \pm 0,002$	0	100,0	80,0	20,0

У 18 человек (4,2% от общего числа обследованных) выявлены заболевания, относящиеся к группе невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (F40), которые были представлены расстройством адаптации (F43.2) и неврастенией (F48.0). В высказываниях пациентов четко обозначалась актуальная психотравмирующая ситуация (семейного, бытового или финансового характера), обусловившая развитие заболевания или эпизоды физического и психического перенапряжения, выходящие за пределы обычного опыта. Средний возраст указанных пациентов составил 66,7 ± 4,3 лет, среди них мужчин — 3 (16,7 %), женщин 15 (83,3 %), в основном славянской языковой группы (13 человек, 72,2 %). Средний показатель дозы облучения желудка 31 ± 9 мГр, без значимых отличий с другими нозологическим группами.

Синдром зависимости от алкоголя был выявлен у 6 пациентов (1,4%), в основном у мужчин (5 человек — 83,3%) тюркской языковой группы (4 человека, 66,7%). Средний возраст пациентов  $66,5\pm5,9$  лет, средняя доза облучения желудка составила  $60\pm20$  мГр. Все выявленные случаи алкогольной зависимости относились к рубрике F10.20 (синдром зависимости от алкоголя, в настоящее время воздержание) и характеризовались сочетанием физиологических, поведенческих и когнитивных явлений, при которых употребление алкоголя занимало ведущее место в системе ценностей пациента.

У пяти пациентов (1,2 %) наблюдали аффективные расстройства — F33.0 (рекуррентное аффективное расстройство, легкий эпизод) и F34.1 (дистимия). Расстройства настроения были выявлены у женщин (100 %), средний возраст 67,8 ± 6,4 лет, славянской языковой принадлежности (4 человека, 80 %). Доза облучения желудка составляла 6 ± 2 мГр. Рекуррентное аффективное расстройство проявлялось в виде снижения настроения, подавленности, утратой интересов и способности получать удовольствие, заниженной самооценкой и мрачным, пессимистичным видением бу-

дущего. В случае дистимии клинические проявления определялись хроническим, флюктуирующим течением, неглубоким снижением настроения, позволяющим пациентам сохранять социальную активность.

Психически здоровы были 89 человек (20,9 %), средний возраст обследованных 65,7  $\pm$  5,3 лет, среди них мужчин — 35 (39,3 %), женщин — 54 (60,7 %), славян — 46 (51,7 %), тюркитов — 43 (48,3 %). Доза облучения желудка в данной группе составляла 40  $\pm$  7 мГр и достоверно отличалась от средней дозы облучения пациентов с органическим когнитивным расстройством (p = 0,01). С другими нозологическими группами значимых отличий по средним значениям дозы облучения не выявлено.

При выполнении данного исследования были учтены факторы наследственной отягощенности психической патологией и суицидами в рассматриваемых нозологических группах. Отягощенность психической патологией варьировала от 18,1 % в группе пациентов с органическим когнитивным расстройством до 38,9 % в группе пациентов с невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами. Наследственная отягощенность суицидальным поведением не превышала в группах 14,3 %. Значимых отличий между группами по указанным признакам выявлено не было. Также не было выявлено отличий между группами по наличию перенесенных легких черепно-мозговых травм, нейроинфекций (клещевой энцефалит, менингит), курению и употреблению алкоголя.

При оценке сопутствующих соматических заболеваний у аварийно-облученного населения выявлено преобладание сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии (табл. 4). У пациентов с органическим когнитивным расстройством — гипертоническая болезнь (ГБ, 90,3 %, p=0,005), ишемическая болезнь сердца (ИБС, 56,7 %, p=0,004), хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ, 43,2 %, p=0,04), заболевания щитовидной железы (13,5 %, p=0,02). В группе

Таблица 4

Сопутствующие соматические заболевания у пациентов, подвергшихся радиационному воздействию

Concomitant somatic diseases in patients exposed to radiation

Nº п/п	Диагностическая группа по МКБ-10	Гиперто- ническая болезнь, %	ИБС,%	хигм,	Сахарный диабет 2-го типа, %	Заболевания щитовидной железы, %	Заболевания костно- мышечной системы, %
1	Психически здоров (F00), n = 89	76,4	37,1	20,2	17,9	5,6	61,7 p = 0,03
2	Органическое когнитивное расстройство (F06.7), $n = 155$	90,3 $p = 0,005$	56,7 $p = 0,004$	43,2 p = 0,04	18,7	13,5 p = 0,02	47,1
3	Органическое астеническое расстройство (F06.6), $n = 126$	p = 0.0002	51,6 p = 0,04	35,7 $p = 0,02$	19,0	12,7	46,0
4	Другие органические психические расстройства (F06.3, F06.4, F07), $n = 26$	92,3	57,7	53,8 $p = 0,001$	11,5	15,4	46,2
5	Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F43.2, F48.0), $n = 18$	88,8	44,4	50,0	16,0	22,2	72,2
6	Синдром зависимости от алкоголя (F10.2), $n = 6$	100,0	50,0	33,3	0	0	33,3
7	Расстройства настроения (F33.0, F34.1), n = 5	60,0	4,0	40,0	0	20,0	40,0

 $\Pi$ римечание: p — статистическая значимость отличий в сравнении с группой без психической патологии

пациентов с органическим астеническим расстройством — ГБ (94,4 %, p=0,0002), ИБС (51,6 %, p=0,04), ХИГМ (35,7 %, p=0,02). В остальных нозологических группах также превалировала сосудистая патология. В группе пациентов без психической патологии наиболее часто встречалась ГБ (76,4 %), далее по распространенности были заболевания костно-мышечной системы (61,7 %, p=0,03), ИБС (37,1 %).

Полученные результаты соответствуют литературным данным. Ранее, при исследовании состояния центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов с хроническим лучевым синдромом (ХЛС), через 14-20 лет после облучения наблюдали астеническую и микроорганическую неврологическую симптоматику, при этом «...частота астенического синдрома даже через 30-35 лет после начала облучения оставалась значительно выше, чем у необлученного населения» [12]. Полученные данные показывают, что спустя более длительный период после облучения (50 и более лет), в структуре психических расстройств преобладают когнитивные нарушения (F06.7), часто являющиеся начальным этапом развития деменции (F00-F03). В основе развития поражения ЦНС лежат сложные нейродинамические сдвиги, расстройство взаимоотношений между корой и подкорковыми структурами, диффузные микронекротические изменения миелиновых оболочек нервов и дистрофические изменения в ганглиях [12]. Одновременно происходящие изменения в сосудистой системе усиливают и ускоряют нарушения в деятельности ЦНС.

Проведение множественного корреляционного анализа показало, что развитие органических психических расстройств статистически значимо, но слабо коррелировало с наличием ХИГМ ( $r=0,25,\ p=0,004$ ), ГБ ( $r=0,23,\ p=0,01$ ), ИБС ( $r=0,22,\ p=0,01$ ), возрастом пациентов ( $r=0,25,\ p=0,003$ ) и очень слабо коррелировало с дозой облучения желудка ( $r=0,12,\ p=0,04$ ). Не было выявлено корреляции отдаленных психических расстройств с гендерной и национальной принадлежностью, наличием стрессовых ситуаций, перенесенных в прошлом легких черепно-мозговых травм, курением, употреблением алкоголя, заболеваниями эндокринной системы.

При анализе эффектов в когорте реки Течи за 53-летний период наблюдения, выполненном в эпидемиологической лаборатории УНПЦ РМ ФМБА России, была получена статистически значимая линейная зависимость от дозы для всех болезней системы кровообращения (ИОР/100 мГр — 3,6 %) и для ишемической болезни сердца (ИОР/100 мГр — 5,6 %). В дальнейшем было показано линейное увеличение риска смерти на единицу дозы от всех болезней системы кровообращения при 15-летнем латентном периоде (ИОР/100 мГр составил 3,0 %; 95 % ДИ: 0,8–5,2 %) и от ишемической болезни сердца (ИОР/100 мГр составил 9,2 %; 95 % ДИ: 5,4–13,5 %) [17].

В исследовании Румянцевой Г.М. и др. [1] показано, что формирование органических психических нарушений у облученных лиц определяется прогрессирующим течением сосудистых заболеваний мозга. Психические расстройства при сосудистых заболева-

ниях головного мозга характеризуются выраженным полиморфизмом клинических проявлений на фоне церебрастенической симптоматики, со снижением высших психических функций [1]. Течение заболевания у них чаще, чем в общей популяции, осложняется развитием психоорганического синдрома, тяжелых инсультов, с исходом в деменцию. Хроническая ишемия мозга характеризуется ранним и более «злокачественным» течением по сравнению с таковой у пациентов общей популяции [1]. Отмечается, что у лиц, подвергшихся облучению, выявлены структурные изменения в магистральных артериях головы, снижение линейной систолической скорости кровотока в каротидном и вертебрально-базилярном бассейнах, что способствует развитию и прогрессированию хронической ишемии головного мозга [13]. При оценке радиационных рисков динамики неонкологических заболеваний среди участников ликвидации Чернобыльской аварии с 1986 по 1996 гг. (68309 человек) установлена статистически значимая дозовая зависимость по таким классам и заболеваниям, как: цереброваскулярные болезни, эссенциальная гипертония, психические расстройства [14]. В Публикации 118 МКРЗ представлены данные, указывающие на связь между развитием цереброваскулярных заболеваний и облучением [15]. Preston D.L. et al представляют доказательства радиационных эффектов при дозе более 0,5 Зв для заболеваний сердца, инсультов, болезней пищеварительной и дыхательной системы [16].

Таким образом, полученные данные подтверждают имеющиеся в литературе сведения о сложном взаимодействующем комплексе сосудистых и нейрональных факторов в генезе отдаленных органических психических расстройств у лиц, подвергшихся облучению.

#### Заключение

Проведенное исследование показало, что спустя 50 и более лет после облучения у жителей Южного Урала наблюдаются преимущественно органические непсихотические психические расстройства, с преобладанием органического астенического и органического когнитивного расстройств, имеющих слабую статистически значимую связь с наличием хронической ишемии головного мозга, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и возрастом пациентов.

Полученные данные дополняют существующие представления об отдаленных психических расстройствах у лиц, подвергшихся аварийному облучению, и требуют дальнейших исследований для изучения патогенеза развития цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии у облученных лиц. Значимость проведения таких работ определяется необходимостью развития лечебно-диагностической и профилактической деятельности медицинских учреждений, оказывающих помощь облученным гражданам, что позволит обоснованно принимать экспертные решения о связи заболеваний и инвалидности по рассматриваемым нозологиям с воздействием ионизирующего излучения.

#### Long-Term Mental Disorders in the Accident-Exposed Population of the Southern Urals

#### E.Y. Burtovaia, T.E. Kantina, E.A. Litvinchuk

Urals Research Center for Radiation Medicine of FMBA of Russia, Chelyabinsk, Russia. E-mail: eburtovaya@gmail.com

#### **ABSTRACT**

<u>Purpose</u>: To study late mental and behavioral disorders (ICD-10) in individuals who were accidentally exposed in the Southern Urals.

Material and methods: The research subjects are the persons who were exposed to radiation as a result of dumping of radioactive waste into the Techa River (1949–1956), who were born before 1953 and lived in the Techa River basin between 1950 and 1960. The study group consists of 425 people, women predominate (72.5 %), people with secondary special education make up 44.5 %, and pensioners amount to 89.4 %. Mean age at examination was  $67.3 \pm 5.3$  years. Information on radiation doses included data on the absorbed dose to the stomach, which was considered as an analog of brain exposure (50  $\pm$  3 mGy). The paper uses clinical-anamnestic, clinical-psychopathological, clinical and instrumental methods.

Results: It has been demonstrated that in the long-term period, accidentally exposed individuals have organic nonpsychotic mental disorders (72.2 %), with the predominance of organic asthenic (29.6 %) and organic cognitive (36.5 %) disorders. Among the studied individuals, only 20.9 % showed no signs of mental illness. Higher absorbed doses to the stomach (70 ± 8 mGy, p = 0.01) was determined in patients with organic cognitive disorder. Concomitant somatic pathology is present in patients with organic cognitive disorder — hypertension (90.3 %, p = 0.005), ischemic heart disease (56.7, p = 0.004), chronic brain ischemia (43.2 %, p = 0.04). Patients with organic asthenic disorder may have hypertension (94.4 %, p = 0.0002), ischemic heart disease (51.6 %, p = 0.04), chronic brain ischemia (35.7 %, p = 0.02). In the group of patients without mental pathology, the most common were hypertension (76.4 %), diseases of the musculoskeletal system (61.7 %, p = 0.03), and ischemic heart disease (37.1 %). Multiple correlation analysis showed a weak statistically significant association of organic mental disorders with chronic brain ischemia, hypertension, ischemic heart disease and the age of patients.

<u>Conclusion</u>: The performed study complements the current understanding of long-term mental disorders in exposed individuals, and requires further research to study the pathogenesis of cerebrovascular and cardiovascular diseases in individuals exposed to radiation.

Key words: population, chronic radiation exposure, Southern Urals, accidental radiation exposure, mental disorders

For citation: Burtovaia EY, Kantina TE, Litvinchuk EA. Long-Term Mental Disorders in the Accident-Exposed Population of the Southern Urals. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):22-8 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-22-28

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1. Румянцева ГМ, Муравьев АИ, Левина ТМ, Сидорюк ОВ. Распространенность психических расстройств среди населения, пострадавшего от радиационной аварии: структура, динамика, факторы риска. Радиац. гигиена. 2013;6(2):21-6. [Rumyantseva GM, Muravyov AI, Levina T.M, Sidoryuk OV. Occurrence of mental disorders in population affected by radiation accident: structure, dynamics, risk factors. Radiation Hygiene. 2013;6(2):21-26 (In Russ.)].
- 2. Чекин СЮ, Кащеев ВВ, Карпенко СВ. и др. Группы риска по классу болезней «Психические расстройства и расстройства поведения» среди участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в Калужской области. Радиация и риск. 2017;26(1):23-34. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-23-34. [Chekin SJu, Kashheev VV, Karpenko SV, Lovachjov SS, Shhukina NV, Ivanov VK. Identification of groups at risk for mental and behavioral disorders among Chernobyl clean-up workers residing in the Kaluga oblast. Radiation and Risk. 2017;26(1):23-34. (In Russ.)].
- 3. Ахаладзе НГ. Хиросима и Нагасаки, Чернобыль и Фукусима. Влияние отдаленных эффектов ионизирующего облучения на темп старения и жизнеспособность человека (обзор литературы). Проблемы старения и долголетия, 2016;25(3):369-79. [Ahaladze NG. Hiroshima and Nagasaki, Chernobyl and Fukushima. The influence of late effects of radiation exposure on the ageing speed and human vitality (literature review). Issues of Ageing and Longevity. 2016;25(3):369-79. (In Russ.)].
- 4. Bromet EJ. Mental health consequences of the Chernobyl disaster. J Radiol Prot. 2012;32(1):N71–N75. DOI: 10.1088/0952-4746/32/1/N71.
- Laidra K, Rahu K, Kalaus KE, et al. Mental disorders among Chernobyl cleanup workers from Estonia: A clinical assessment. Psychol Trauma. 2017;9(Suppl 1):93–97. DOI: 10.1037/ tra0000195.

- Lieber M. Assessing the Mental Health Impact of the 2011 Great Japan Earthquake, Tsunami, and Radiation Disaster on Elementary and Middle School Children in the Fukushima Prefecture of Japan. PLoS One. 2017;12(1):e0170402. DOI: 10.1371/journal.pone.0170402.
- 7. Oe M, Fujii S, Maeda M, et al. Three-year trend survey of psychological distress, post-traumatic stress, and problem drinking among residents in the evacuation zone after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident [The Fukushima Health Management Survey]. Psychiatry Clin Neurosci. 2016;70(6):245–52. DOI: 10.1111/pcn.12387.
- Буртовой МЮ. Генезис международного регулирования сотрудничества государств в сфере энергетических ресурсов. Вестник ЮУрГУ. Серия «Право». 2019;19(2):42-7. DOI: 10.14529/law190207. [Burtovoj MYu. Genesis of international regulation of cooperation of states in the field of energy resources. Bulletin of the South Ural State University. Ser. Law. 2019;19(2):42-7. (In Russ.)].
- 9. Shalaginov SA, Akleev AV, Hall P, Granath F. Incidence of unspecified mental retardation among offspring of parents chronically exposed to radiation. Medical Radiology and radiation Safety. 2002;47(2):26-33.
- 10. Шалагинов СА. Анализ радиационного, популяционно-генетических и общесредовых факторов в происхождении различных форм олигофрении у потомства населения, подвергшегося хроническому облучению: Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 1998. [Shalaginov SA. Analysis of radiation, population genetic and general environmental factors in the genesis of various forms of oligophrenia in offspring of chronically exposed population: Extended abstract of Cand. Sci. (Medicine) Dissertation. Moscow. 1998. (In Russ.)].
- 11. Буртовая ЕЮ, Кантина ТЭ, Литвинчук ЕА. Характеристика отдаленных психических (когнитивных) расстройств у лиц, подвергшихся радиационному воздействию на Южном Урале. Сибир. вестник психиатрии и наркологии.

- 2019;4(105):45-51. DOI: 10.26617/1810-3111-2019-4(105)-45-51 [Burtovaia EYu, Kantina TE, Litvinchuk EA. Characteristics of late mental (cognitive) impairments in persons exposed to irradiation in the South Urals. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry (In Russ.)].
- 12. Аклеев АВ. Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. Челябинск: Книга, 2012. 464 с. [Akleev AV. Chronic radiation syndrom among residents of the coastal villages of the Techa river. Chelyabinsk. 2012 (In Russ.)].
- 13. Подсонная ИВ, Шумахер ГИ, Головин ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (результаты двадцатилетнего наблюдения). Журн. неврол. и психиатрии им. С.С Корсакова. 2009(2)10-3. [Podsonnaya IV, Schuhmacher GI, Golovin VA. Dyscirculatory encephalopathy in Chernobyl NPP clean-up workers (findings of a 20-year follow-up). SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2009(2)10-3. (In Russ.)].
- 14. Иванов ВК, Максютов МА, Чекин СЮ. и др. Радиационноэпидемиологический анализ неонкологической заболеваемости ликвидаторов Чернобыльской катастрофы. Радиация и риск. 2001;(12):82-98. [Ivanov VK, Maksyutov MA, Chekin SYu, Kruglova ZG, Petrov AV, Cyb AF. Radio-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among Chernobyl liquidators. Radiation and Risk. 2001;(12):82-98. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

- 15. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты. [Ф.А. Стюарт и др.; ред.: АВ. Аклеев, М.Ф. Киселев; пер с англ.: Е.М. Жидкова, Н.С. Котова]. Челябинск: Книга, 2012. 384 с. (Труды МКРЗ; Публикация 118). [Stewart FA, Akleev AV, Kiselev M.F. ICRP Publication 118. Early and remote effects in normal tissues and organs threshold dose for tissue reaction in the context of radiation protection. Chelyabinsk. Publishing House Kniga. 2012 (In Russ.)].
- 16. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. Radiat Res, 2003,160(4):381-407.
- 17. Крестинина ЛЮ, Силкин СС, Дегтева МО, Аклеев АВ. Риск смерти от болезней системы кровообращения в Уральской когорте аварийно-облученного населения за 1950-2015 годы. Радиац. гигиена. 2019;12(1):52-61. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-1-52-61 [Krestinina LY, Silkin SS, Degteva MO, Akleyev AV. Risk analysis of the mortality from the diseases of the circulatory system in the Ural cohort of emergency-irradiated population for the years 1950–2015. Radiation Hygiene. 2019;12(1):52-61. (In Russ.)].

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors

Поступила: 14.08.2020. Принята к публикации: 21.08.2020. Article received: 14.08.2020. Accepted for publication: 21.08.2020.

#### Information about the autors:

Burtovaia E.Y. http://orcid.org/ 0000-0002-1260-7745 Kantina T.E. http://orcid.org/ 0000-0001-6001-4111 Litvinchuk E.A. http://orcid.org/ 0000-0003-0061-7134

#### **А.А.** Аклеев<sup>1,2</sup>

#### ИММУННЫЙ СТАТУС ЧЕЛОВЕКА В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

- 1 Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск
- <sup>2</sup> Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск Контактное лицо: Аклеев Андрей Александрович, andrey.akleev@yandex.ru

#### РЕФЕРАТ

<u>Цель</u>: Провести комплексную оценку системного иммунитета у лиц, подвергшихся хроническому внешнему  $\gamma$ - и внутреннему (главным образом, за счёт  $^{90}$ Sr)  $\beta$ -облучению, спустя 60-68 лет после начала хронического радиационного возлействия.

Материал и методы: Исследуемую группу составили 376 облучённых жителей прибрежных сёл реки Течи, максимальные дозы у них приходились на красный костный мозг (ККМ) и достигали 4457,1 мГр, среднее значение дозы составило  $1080,8\pm38,4$  мГр. Дозы на тимус и периферические органы иммунной системы были значительно ниже; среднее значение их составляло  $65,3\pm4,9$  мГр. Группу «внутреннего контроля» составили 163 индивида, проживавших в тех же административных районах, доза облучения ККМ у которых за 60 лет наблюдения не превышала 70 мГр. Исследование системного (врождённого и адаптивного) иммунитета включало количественное определение основных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток в крови, оценку функциональной активности клеток врождённого иммунитета (нейтрофилов и моноцитов), а также определение уровней сывороточных цитокинов и иммуноглобулинов классов A, M, G.

Результаты: У облучённых лиц по сравнению с необлучёнными в отдалённые сроки отмечено более низкое количество лейкоцитов в крови за счёт сниженного содержания нейтрофилов и лимфоцитов, более низкие показатели интенсивности внутриклеточного кислородзависимого метаболизма моноцитов, активация лизосомальной активности нейтрофилов и воспалительные изменения цитокинового спектра сыворотки крови, а именно снижение содержания ИЛ-4 и повышение уровней ФНОа и ИФНу.

Заключение: В отдалённые сроки у жителей прибрежных сёл реки Течи отмечалась нормализация большинства параметров, характеризующих системный иммунитет. Устойчивое снижение числа нейтрофилов в крови на фоне нормального уровня гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов в сыворотке крови могло свидетельствовать о некоторой несостоятельности пула гемопоэтических стволовых клеток в отдалённые сроки. Наиболее отчётливые особенности иммунитета у облучённых людей касались цитокинового спектра, которые носили воспалительный характер и, с одной стороны, могли быть задействованы в механизмах развития отдалённых эффектов облучения, а с другой, могли оказывать протективный эффект в отношении защиты организма от клеток, несущих сублетальные аномалии.

Ключевые слова: хроническое облучение, красный костный мозг, адаптивный и врождённый иммунитет, цитокины

**Для цитирования:** Аклеев А.А. Иммунный статус человека в отдалённом периоде хронического радиационного воздействия. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):29-35.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35

#### Введение

Согласно результатам эпидемиологических исследований, у жителей прибрежных сёл реки Течи в настоящее время регистрируются повышенные радиационные риски лейкозов, злокачественных опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний по данным как заболеваемости, так и по смертности [1, 2]. Важно отметить, что избыточный риск вышеуказанной патологии регистрируется в отдалённые сроки после хронического радиационного воздействия, когда наблюдаемые лица достигли возраста 60 и более лет.

Имеются данные, что иммунитет может оказывать существенное влияние на развитие канцерогенных эффектов облучения. Такие данные получены в экспериментах на животных с использованием перевиваемых опухолей [3] и в наблюдениях за людьми, имеющими иммунодефицитные состояния [4]. Исследования на облучённых экспериментальных животных также свидетельствуют о важной роли иммунных механизмов (преимущественно врождённых) в патогенезе канцерогенных эффектов. Известно, что иммунная система характеризуется чрезвычайно высокой радиочувствительностью, а пострадиационные изменения иммунитета длительно сохраняются у облучённых индивидов [4]. Особенно это характерно для лиц, подвергшихся

внутреннему облучению в результате депонирования в организме радионуклидов. Наибольшую опасность в отношении угнетения иммуно- и гемопоэза представляют остеотропные радионуклиды (90 Sr, 239 Pu и др.), которые накапливаются в костной ткани и вызывают длительное облучение красного костного мозга (ККМ), являющегося не только органом закладки и основных стадий развития клеток крови, в том числе иммунокомпетентных, но и выполняющего иммунорегуляторные функции.

Значительно хуже изучена роль иммунных механизмов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, которая является одной из основных причин смерти трудоспособного населения в развитых странах в настоящее время. Результаты наблюдений за лицами, пережившими атомные бомбардировки в Японии, свидетельствуют о возможном влиянии иммунитета облучённых лиц на развитие у них повышенного риска сердечнососудистых заболеваний. В отдалённые сроки у облучённых людей отмечены воспалительные изменения иммунитета, которым отводится определённая роль в повышении радиационного риска опухолевых и сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Принимая во внимание вышесказанное, представляет интерес

комплексное исследование состояния системного иммунитета у жителей прибрежных сёл реки Течи в отдалённом периоде.

#### Материал и методы

Настоящее исследование проводили спустя 60-68 лет после начала сбросов жидких радиоактивных отходов в реку Течу. Все обследованные лица предварительно подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Как известно, жители прибрежных сёл подверглись продолжительному сочетанному (внешнему у- и внутреннему) облучению. Одной из главных особенностей облучения этих людей явился неравномерный характер распределения дозы в организме. Так, наибольшие дозы пришлись на ККМ вследствие поступления внутрь организма <sup>90</sup>Sr с речной водой, животной и растительной пищей [1]. Основную исследуемую группу составили 376 жителей прибрежных сёл реки Течи, родившихся до начала радиоактивного загрязнения реки (до 1950 г.). Все они являлись членами когорты реки Течи и длительное время проживали в сёлах, расположенных в бассейне реки.

Для сравнения использовали группу «внутреннего контроля». Эту группу составили также жители прибрежных сёл реки Течи, у которых доза облучения ККМ за 60 лет наблюдения не превышала 70 мГр. Члены группы сравнения (163 человека) проживали в аналогичных социально-экономических условиях и не отличались по характеру медицинского наблюдения от представителей основной группы. Изучаемые группы были близки по полу, возрасту и этнической принадлежности. Среди обследованных людей обеих групп преобладали женщины: 67,8 % (255 человек) в основной группе и 73,6 % (120 человек) в группе сравнения. Средний возраст обследованных людей основной группы на время исследования составил 70,3 ± 0,3 лет (диапазон индивидуальных возрастных значений: 58-88 лет), а в группе сравнения —  $69.4 \pm 0.5$  лет (диапазон:

300 1000 Мощность дозы, мГр/год 250 800 200-600 150-400 100-200 50 1950 1960 1970 1980 1990 2000 Год

Рис. 1. Динамика средних значений мощности дозы (красная пунктирная линия) и накопленной дозы (синяя сплошная линия) облучения ККМ у облучённых лиц основной группы Fig. 1. Dynamics of average values of dose rate (red dotted line) and accumulated dose (blue solid line) of red bone marrow irradiation in irradiated individuals of the main group

58-90 лет). Доля лиц тюркской этнической группы (татары и башкиры) составляла в основной группе 54,3% (204 человека), а в группе сравнения — 56,4% (92 человека). На долю славян (главным образом, русских) в основной группе приходилось 45,8% (172 человека), а в группе сравнения — 43,6% (71 человек).

Индивидуальные значения доз в ККМ и мягких тканях (МТ), которые являются эквивалентом доз на тимус и периферические органы иммунной системы, рассчитывались с использованием дозиметрической системы TRDS-2009 [1]. Динамика мощности дозы на ККМ (рис. 1) и тимус (рис. 2) в группе облучённых лиц типична для аварийного облучения. Из рисунков видно, что максимальные мощности доз наблюдались в 1950-1956 гг. (в особенности, в 1951 г.) [6], а органные дозы в основном сформировались до 1960 г. Обращает внимание, что мощности и накопленные дозы в ККМ были на порядок выше доз в МТ, что было обусловлено депонированием в костной ткани остеотропного <sup>90</sup>Sr. Диапазон доз облучения ККМ был широким и включал малые, промежуточные и большие дозы. Следует отметить, что в группе облучённых людей доля индивидов, имеющих малые и промежуточные дозы (194 человека, 51,6 %) была примерно равна количеству лиц, получивших дозы на ККМ более 1 Гр (182 человека, 48,4 %). Максимальное значение накопленной дозы облучения ККМ достигало 4457,1 мГр, среднее значение составляло 1080,8 ± 38,4 мГр. Среднее значение мощности дозы облучения ККМ на время максимального радиационного воздействия (1951 г.) составило  $271,2 \pm 10,4 \text{ мГр/год.}$ 

Дозы на МТ находились, преимущественно, в диапазоне малых: 305 человек (83,1 %) имели дозы до 100 мГр, дозы облучения у остальных обследованных лиц (62 человека, 16,9 %) находились в диапазоне промежуточных и не превышали 500 мГр. Максимальное значение накопленной дозы облучения на МТ достигало 496,6 мГр, среднее значение составляло  $65,3 \pm 4,9$  мГр. Среднее значение мощности дозы об-

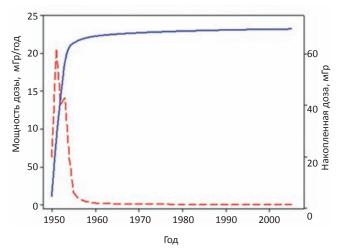


Рис. 2. Динамика средних значений мощности дозы (красная пунктирная линия) и накопленной дозы (синяя сплошная линия) облучения МТ у облучённых лиц основной группы Fig. 2. Dynamics of average values of dose rate (red dotted line) and accumulated dose (blue solid line) of MT exposure in irradiated individuals of the main group

лучения МТ в периоде максимального радиационного воздействия составило  $22,6 \pm 2,3$  мГр/год.

Исследование системного (врождённого и адаптивного) иммунитета включало определение количества основных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток в крови, оценку функциональной активности клеток врождённого иммунитета (нейтрофилов и моноцитов), а также определение уровней сывороточных цитокинов и иммуноглобулинов классов A, M, G. Количество В-лимфоцитов (CD19+ лимфоциты), Т-лимфоцитов (CD3+ лимфоциты), Т-хелперов (CD3+CD4+ лимфоциты), Т-киллеров (CD3+CD8+ лимфоциты), натуральных киллеров (CD16+CD56+ лимфоциты), натуральных киллеров Т-клеток (CD3+CD16+56+ лимфоциты), клеток, демонстрирующих «готовность» к апоптозу (CD95+ лимфоциты) в крови определяли методом проточной цитометрии на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США) с использованием стандартной панели моноклональных антител против соответствующих СD-рецепторов лейкоцитов (Beckman Coulter, США).

Оценку фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов крови проводили по изучению способности этих клеток поглощать микросферы латекса [7] с дальнейшим расчётом таких показателей, как: активность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов (доля нейтрофилов или моноцитов, захвативших частицы латекса, от общего числа нейтрофилов или моноцитов), интенсивность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов (количество поглощённых частиц латекса, содержащихся в 100 фагоцитировавших нейтрофилах или моноцитах), а также фагоцитарное число нейтрофилов и моноцитов (среднее количество микросфер латекса, захваченное одним фагоцитировавшим нейтрофилом или моноцитом). Для определения интенсивности внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов использовали НСТ-тест в спонтанном и индуцированном (после предварительной активации нейтрофилов и моноцитов микрочастицами латекса) вариантах 181.

Функциональный резерв нейтрофилов и моноцитов расчитывали как частное от деления показателей индуцированного и спонтанного НСТ-теста. Показатель функционального резерва клеток более 1 свидетельствовал о наличии резервных возможностей у нейтрофилов и моноцитов. Показатель, равный 1, указывал на снижение адаптационных возможностей этих клеток. В то же время значения показателя менее 1 говорили о резком сокращении и истощении функциональных резервов у нейтрофилов и моноцитов. Для оценки лизосомальной активности нейтрофилов и моноцитов крови использовали стандартный метод с окрашиванием этих клеток акридиновым оранжевым [7]. Количественное определение иммуноглобулинов классов А, М, С в сыворотке крови, а также исследование сывороточного цитокинового профиля (определяли содержание таких цитокинов, как: ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-1RA, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, КСФ-ГМ, КСФ-Г, ФНО $\alpha$ , ИФН $\alpha$ , ИФН $\gamma$ ) проводили методом иммуноферментного анализа (твёрдофазный «сэндвич»-вариант) на автоматическом микропланшетном ИФА-анализаторе Lazurite (DYNEX Technologies, США) с использованием стандартных наборов моноклональных антител (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия и еВioscience, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью табличного редактора Excel 2010 (Microsoft, США) и пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft, США). Базовая описательная статистика включала в себя расчёт среднего арифметического значения показателей, стандартной погрешности среднего и диапазонов вариабельности показателей. Сравнение исследуемых групп проводили с использованием непараметрических методов статистики путём вычисления U-критерия Манна-Уитни. При этом межгрупповые различия показателей считали статистически значимыми при p < 0.05 [9]. Для описания направления и силы связи между показателями иммунитета, статистически значимо различавшимися в сравниваемых группах, и величинами кумулятивной дозы и мощности дозы облучения ККМ и МТ применяли метод непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. С целью изучения вида зависимости показателей системного иммунитета, демонстрировавших статистически значимые различия в основной группе и в группе сравнения, от дозиметрических характеристик использовали однофакторный линейный регрессионный анализ.

#### Результаты и обсуждение

У облучённых жителей сёл, расположенных в бассейне реки Течи, в отдалённые сроки после хронического радиационного воздействия отмечено более низкое содержание лейкоцитов в крови  $(6,46\pm0,09\times10^9/\pi;\ p=0,002)$  относительно группы сравнения  $(7,16\pm0,21\times10^9/\pi)$ . Также, в крови представителей основной группы регистрировалось более низкое  $(2,18\pm0,04\times10^9/\pi;\ p=0,030)$ , чем в группе сравнения  $(2,34\pm0,06\times10^9/\pi)$ , абсолютное содержание лимфоцитов.

Основные показатели Т-клеточного иммунитета у лиц основной группы практически не различались с таковыми в группе необлучённых людей. Средние значения и диапазон индивидуальных значений количества основных субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+ и CD3+CD8+ лимфоциты) в периферической крови, как и индекс иммунорегуляции CD4/CD8, у представителей основной группы и группы сравнения были сопоставимыми. Обращала на себя внимание тенденция к более высокому абсолютному и относительному содержанию СD95+ лимфоцитов в периферической крови у облучённых лиц, однако статистически значимых различий с группой сравнения выявлено не было. Анализ индивидуальных значений количества лимфоцитов, экспрессирующих рецептор «клеточной смерти», позволил сделать вывод о смещении числа клеток, имеющих «готовность» к апоптозу, у лиц основной группы в сторону больших величин.

Содержание CD19<sup>+</sup> лимфоцитов и уровни сывороточных иммуноглобулинов A, G и M в сравниваемых

группах также свидетельствовали об отсутствии изменений гуморального звена иммунной системы у облучённых людей в отдалённые сроки. Вариабельность индивидуальных значений показателей гуморального иммунитета в сравниваемых группах не различалась.

Ранее проведённые исследования показали, что критическим по радиочувствительности ростком кроветворения на протяжении всего периода наблюдения за жителями прибрежных сёл реки Течи был гранулоцитарный росток, пострадиационные изменения со стороны которого сохранялись наиболее длительное время [1]. Сниженное количество лейкоцитов в крови  $(6,46 \pm 0,09 \times 10^9/\pi; p = 0,002)$  было, главным образом, обусловлено более низким абсолютным содержанием нейтрофильных гранулоцитов у людей основной группы  $(3,59 \pm 0,07 \times 10^9/\pi; p = 0,005)$  относительно группы сравнения  $(4,07 \pm 0,15 \times 10^9/\pi)$ . Было зарегистрировано некоторое повышение лизосомальной активности нейтрофилов крови у облучённых людей (442,07 ± 12,40 усл. ед.; p = 0.013) по сравнению с группой необлучённых лиц (419,52  $\pm$  9,88 усл. ед.). Не отмечено различий у лиц сравниваемых групп в отношении доли палочко- и сегментоядерных нейтрофилов в крови, а также ядерного индекса сдвига, что не позволило нам сделать вывод о преждевременном старении популяции нейтрофильных гранулоцитов у представителей основной группы.

Состояние системы мононуклеарных фагоцитов у облучённых людей также существенно не отличалось от группы сравнения. Лишь нитросиний тетразолий-тест моноцитов (НСТ-тест) позволил отметить некоторое снижение спонтанной (52,46  $\pm$  0,71 %; p=0,037 против 55,03  $\pm$  0,81 % в группе сравнения) и индуцированной (51,83  $\pm$  0,68 %; p=0,039 против 53,61  $\pm$  0,95 % в группе сравнения) метаболической функции моноцитов у облучённых людей в отдалённые сроки. Фагоцитарная функция моноцитов и их лизосомальная активность существенно не отличались у облучённых людей от таковых в группе сравнения.

Не было отмечено различий у лиц сравниваемых групп относительно показателей функционального резерва нейтрофилов и моноцитов по данным НСТ-теста. Вместе с тем, следовало отметить выраженное сокращение функционального резерва этих клеток как в группе облучённых лиц, так и в группе сравнения: доля лиц, имеющих показатель функционального резерва нейтрофильных гранулоцитов менее 1, в основной группе и в группе сравнения составила 54,4 и 58,2 % соответственно, а моноцитов — соответственно 53,2 и 54,1 %.

Уровень цитотоксических клеток в крови у облучённых лиц представлял особенный интерес ввиду того, что, во-первых, ранее у жителей прибрежных сёл реки Течи отмечалось снижение количества СD16+CD56+ лимфоцитов в крови [1], во-вторых, хорошо известно, что эти клетки играют ключевую роль в реализации противоопухолевой защиты организма [4]. В настоящей работе было показано, что средние значения числа CD16+CD56+ и CD3+CD16+56+ лимфоцитов в крови у облучённых людей и их индивидуаль-

ная вариабельность в период реализации отдалённых канцерогенных эффектов не отличались от таковых у необлучённых людей. У облучённых лиц в отдалённом периоде было отмечено сниженное содержание противовоспалительного ИЛ-4 (4,23  $\pm$  0,30 пг/мл; р = 0,013) в сыворотке крови по сравнению с необлучёнными людьми (5,83  $\pm$  0,52 пг/мл). Кроме того, у представителей основной группы регистрировались значительно более высокие уровни фактора некроза опухоли альфа —  $\Phi$ HO $\alpha$  (4,63 ± 0,18 пг/мл; p = 0,002 против 3,86 ± 0,29 пг/мл в группе сравнения) и одного из центральных Тh1-цитокинов — интерферона гамма —  $И\Phi H\gamma (16,19 \pm 1,13 \text{ пг/мл}; p = 0,043 \text{ против } 11,39 \pm 0,91 \text{ пг/}$ мл в группе сравнения). Содержание гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов (КСФ-Г и КСФ-ГМ) в сыворотке крови у облучённых людей статистически значимо не отличалось от таковых в группе сравнения. Важно отметить, что несмотря на нормальный уровень факторов роста, стимулирующих рост и дифференцировку преимущественно гранулоцитов и клеток моноцитарно-макрофагального ряда, у облучённых людей в отдалённые сроки сохранялось сниженное количество нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови относительно группы сравнения.

Анализ вариабельности показателей системного иммунитета в отдалённые сроки показал близость диапазонов индивидуальных значений показателей в сравниваемых группах. Данный факт свидетельствовал об отсутствии выраженных изменений иммунитета в отдалённые сроки у людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию с преимущественным облучением ККМ в дозах, превышающих пороговые значения для угнетения гемопоэза (0,4 Гр/год).

Результаты корреляционного анализа зависимости выявленных изменений иммунитета от мощности и дозы облучения ККМ и МТ позволили констатировать отсутствие статистически значимых корреляций по большинству исследованных показателей. Установлено, что абсолютное число лимфоцитов в крови (R = 0.11; p = 0.036) и показатели спонтанного HCT-теста моноцитов (R = 0.13; p = 0.018) слабо положительно коррелировали с мощностью дозы облучения ККМ. В то же время отмечена слабая положительная корреляционная связь показателей спонтанного HCT-теста моноцитов (R = 0.12; p = 0.027) с накопленной дозой облучения ККМ. По данным линейного регрессионного анализа, зависимость абсолютного количества лимфоцитов в крови от мощности дозы облучения ККМ в периоде максимального радиационного воздействия действительно имела слабый положительный характер. С другой стороны, регрессионный анализ не позволил отметить статистически значимой зависимости показателей спонтанного НСТ-теста моноцитов от мощности и накопленной дозы облучения KKM.

Исследования последствий радиоактивного загрязнения реки Течи рассматриваются как чрезвычайно важные для надёжной оценки медицинских последствий хронического облучения населения.

Ранее проведённые исследования показали, что иммунные реакции на облучение жителей прибрежных сёл регистрировались достаточно рано и сохранялись в течение 30 лет после начала облучения [10, 11]. Долговременные изменения проявлялись в признаках угнетения Т-клеточного иммунитета (снижение экспрессии антигенов дифференцирующихся Т-лимфоцитов и показателей реакции бластной трансформации Т-лимфоцитов), естественной цитотоксичности (снижение содержания натуральных киллеров в крови) и наличии признаков иммунологического дисбаланса. В отдалённом периоде (43-48 лет после начала облучения) статус гемопоэза и иммунитета был в норме у большинства облучённых индивидов, однако у части облучённых лиц всё ещё отмечалась повышенная частота хромосомных аберраций и мутантных CD3-CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови [12]. В периферической крови в отдалённые сроки также регистрировалась повышенная доля ТСЯ-мутантных Т-клеток [13].

Особенности иммунного статуса у жителей прибрежных сёл реки Течи регистрировались на фоне лейкопении и нейтропении. У обследованных людей, особенно у лиц, перенесших хронический лучевой синдром, длительно сохранялась задержка созревания гранулоцитов [14, 15]. Можно предположить, что непрерывное многолетнее облучение ККМ, вызванное инкорпорацией 90Sr в костной ткани, определяло столь длительный радиационный эффект. Наиболее поздно восстановление гемопоэза и иммунитета отмечалось у людей, облучённых в наибольших дозах, а также у индивидов, подвергшихся воздействию *in utero* или в раннем постнатальном периоде [11].

Результаты настоящего исследования показали, что через 60-68 лет после начала хронического радиационного воздействия большинство показателей, характеризующих адаптивный и врождённый иммунитет у жителей прибрежных сёл реки Течи, нормализовались. Полученные данные свидетельствовали о полном восстановлении Т-клеточного иммунитета и естественной цитотоксичности. Факторы врождённого иммунитета, которые обеспечивают противоопухолевый иммунитет (нейтрофильные гранулоциты, моноциты и цитотоксические лимфоциты), также демонстрировали достаточную состоятельность: их количественные показатели, большинство функциональных параметров и показатели функционального резерва нейтрофилов и моноцитов (по данным НСТ-теста) в отдалённые сроки не отличались от таковых в группе необлучённых лиц аналогичного возраста.

Важно подчеркнуть, что снижение количества нейтрофилов в периферической крови сохраняется до настоящего времени (через 60 и более лет после начала хронического облучения). Снижение количества нейтрофилов в отсутствие изменений уровня факторов роста в сыворотке крови могло свидетельствовать о снижении потенциала гемопоэтических стволовых клеток у облучённых лиц в отдалённые сроки. Действительно, ранее проведённые исследования у

работников ПО «Маяк» показали, что при высоких дозах хронического облучения даже в отдалённые сроки не происходит полного восстановления численного состава нейтрофилов в периферической крови вследствие гипоплазии ККМ [16].

Вариабельность иммунологических показателей у жителей прибрежных сёл реки Течи существенно не отличалась от таковой в группе сравнения.

Вместе с тем, даже через 60 и более лет после начала облучения выявлены некоторые особенности иммунитета. Так, повышение лизосомальной активности нейтрофилов крови у облучённых лиц, повидимому, имело компенсаторный характер и было направлено на активизацию переваривающей способности нейтрофильных гранулоцитов в условиях их количественного снижения. Некоторая супрессия НСТ-редуцирующей способности моноцитов периферической крови у облучённых лиц и отсутствие таковых изменений со стороны нейтрофилов могли быть объяснены тем, что внутриклеточный кислородзависимый метаболизм является наиболее радиочувствительной функцией фагоцитов [17], в то же время радиочувствительность моноцитов существенно выше таковой у нейтрофилов [18].

В отдалённые сроки у жителей прибрежных сёл реки Течи отмечены провоспалительные изменения цитокинового спектра сыворотки крови (снижение содержания ИЛ-4, повышение ФНОα и ИФНу). Известно, что ИЛ-4 подавляет секрецию моноцитами и макрофагами ФНОа. Возможно, что вследствие снижения уровня сывороточного ИЛ-4 у облучённых людей в отдалённые сроки происходит повышение уровня провоспалительного ФНОа. В свою очередь, ИФНу рассматривается в настоящее время как центральный цитокин, продуцируемый Т-хелперами 1 типа (CD3+CD4+ лимфоциты), обеспечивающий многостороннюю регуляцию Т-клеточного иммунного ответа посредством влияния на транскрипционную активность многих генов [19]. Вышеуказанные изменения, по мнению ряда исследователей, могут иметь значение для развития как канцерогенных, так и сердечно-сосудистых заболеваний (прежде всего ишемической болезни сердца) [20]. К сожалению, в ранее проведённых исследованиях цитокиновый спектр не исследовался и на данный момент времени невозможно оценить динамику выявленных изменений. С другой стороны, наблюдаемое явление может иметь приспособительный характер для облучённых людей. Так, известно, что основными клетками-продуцентами ФНОα являются активированные CD3+CD8+ лимфоциты, CD16+CD56+ клетки, CD3+CD16+56+ лимфоциты, а также моноциты/макрофаги. Молекула ФНОα, связываясь с рецептором СD95, обеспечивает трансдукцию сигнала внутрь клетки-мишени на каскад каспаз, запуская тем самым программу апоптоза.

Таким образом, благодаря повышению содержания  $\Phi H O \alpha$ , в тканях организма может происходить постоянная элиминация клеток (в том числе иммунокомпетентных), несущих сублетальные мутации, сформировавшиеся в результате повреждения пула

гемопоэтических стволовых клеток в период максимального радиационного воздействия (1950–1956 гг.). Действительно, по результатам ранее проведённых исследований нами было высказано предположение о сохранении в отдалённые сроки сублетальных аномалий в нейтрофилах периферической крови [21]. В настоящем исследовании в группе облучённых лиц также имелась тенденция к увеличению доли лимфоцитов крови, экспрессирующих рецептор CD95.

Не было зарегистрировано чёткой корреляции выявленных изменений иммунитета в отдалённые сроки после начала облучения с мощностью дозы и поглощённой дозой на ККМ и МТ. Обнаруженные зависимости имели слабый характер, что, по-видимому, было обусловлено определяющим влиянием комплекса нерадиационных факторов на состояние здоровья облучённых лиц пожилого возраста.

#### Заключение

В отдалённые сроки у жителей прибрежных сёл реки Течи, подвергшихся многолетнему радиационному воздействию с преимущественным облучением ККМ (максимальные поглощённые дозы достигали 4457,1 мГр), отмечалась нормализация большинства основных параметров, характеризующих системный

иммунитет. Однако результаты настоящего исследования свидетельствовали о наличии некоторых изменений иммунитета в период реализации отдалённых медицинских последствий (канцерогенные эффекты и сердечно-сосудистые заболевания). По данным функциональных тестов, сохраняющееся снижение числа нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови у облучённых людей было достаточно хорошо компенсировано. Вместе с тем, устойчивое снижение содержания нейтрофилов в крови на фоне нормального уровня таких факторов роста, как КСФ-Г и КСФ-ГМ, могло свидетельствовать о снижении потенциала костномозговых гемопоэтических стволовых клеток. Наиболее отчётливые особенности иммунитета у облучённых людей касались цитокинового спектра (снижение в сыворотке крови содержания ИЛ-4, повышение ФНОα и ИФНу), которые носили воспалительный характер и, с одной стороны, могли быть задействованы в механизмах развития таких отдалённых эффектов как злокачественные опухоли, лейкозы и ишемическая болезнь сердца, а, с другой, могли оказывать протективный эффект в отношении защиты организма от клеток, несущих сублетальные аномалии и имеющих высокий потенциал злокачественной трансформации.

Radiation Medicine

Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 4. P. 29-35

#### Immune Status of a Man Long after Chronic Radiation Exposure

#### A.A. Akleyev<sup>1,2</sup>

Southern-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia
 Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russa E-mail: andrey.akleev@yandex.ru

#### **ABSTRACT**

<u>Purpose</u>: Assessment of major parameters of the system immunity in 376 Techa riverside residents affected by external  $\gamma$ - and internal (mainly due to  $^{90}$ Sr) irradiation 60–68 years after the onset of exposure.

<u>Material and methods</u>: The study involved 376 residents of the settlements located in the basin of the Techa River which was contaminated due to releases of liquid radioactive waste of Mayak Production Association. Red bone marrow received the largest doses that reached 4457.1 mGy, mean dose value was  $1080.8 \pm 38.4$  mGy. Doses to the thymus and peripheral organs of the immune system in the exposed individuals were much lower; mean dose value was  $65.3 \pm 4.9$  mGy. The study of the systemic immunity included the analysis of the parameters that characterize functional status of adaptive and innate immunity, as well as of the cytokine system.

Results: Pro-inflammatory changes of the cytokines spectrum (decrease of IL-4 in blood serum, increase of TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$ ) were observed in exposed people with a background of involution changes.

<u>Conclusion</u>: Persistent reduction in the number of neutrophils in blood against normal levels of granulocyte colony-stimulating and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in blood serum could be indicative of certain inefficiency of hematopoietic stem cell pool. The most distinct features of immunity in exposed persons concerned the cytokine spectrum which were inflammatory in nature and on the one hand could be involved in the mechanisms of development of long-term effects of radiation and on the other could have a protective effect on the protection of the body from cells carrying sublethal abnormalities.

**Key words:** chronic exposure, red bone marrow, adaptive and innate immunity, cytokines

For citation: Akleyev AA. Immune Status of a Man Long after Chronic Radiation Exposure. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):29-35 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1. Аклеев АВ, Аклеев АА, Андреев СС, и др. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи. Под ред. А.В. Аклеева. Челябинск: Книга. 2016. 390 с. [Akleyev AV, Akleyev AA, Andreev CC, et al. Consequences of radioactive contamination of the Techa River. Akleyev AV (ed). Chelyabinsk. 2016. 390 p. (In Russ.)].
- Krestinina LY, Davis FG, Schonfeld S, Preston DL, Degteva M, Epifanova S, et al. Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007. Br J Cancer. 2013;109:2886-93.
- ICRP Publication 118. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Pergamon Press. Oxford. 2012:322.

- UNSCEAR. Biological mechanisms of radiation actions at low doses. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations. New York. 2012.
- Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, Kusunoki Y, Hayashi I, Kasagi F, et al. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors. Am J Med. 2005;118(1):83-6.
- 6. Глаголенко ЮВ, Дрожко ЕГ, Мокров ЮГ, и др. Восстановление параметров источника сбросов жидких радиоактивных отходов радиохимического производства в р. Теча. Сообщение 1. Разработка методики и основные результаты. Вопросы радиационной безопасности. 2008. Спец. вып. С. 76-91. [Glagolenko YuV, Drozhko YeG, Mokrov YuG, Rovnyi SI, Stukalov PM, Ivanov IA, et al. Reconstruction of the source parameters of the releases of liquid radioactive waste of the radiochemical plant into the Techa River. Report 1. Method development and main results. Issues of Radiation Safety. Special issue. 2008:76-91. (In Russ.)].
- 7. Тотолян АА, Фрейдлин ИС. Клетки иммунной системы. СПб.: Hayka. 2000. 231 c. [Totolyan AA, Freidlin IS. Immune system cells. 2000:231. (In Russ.)].
- 8. Маянский АН, Виксман МК. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Методические рекомендации. Казань. 1979. 11 с. [Mayansky AN, Wiksman MK. Method of assessment of functional activity of human neutrophils using nitroblue tetrazolium reduction test. Methodical recommendations. Kazan. 1979:11. (In Russ.)].
- 9. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера. 2002. 312 с. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA application package. Moscow. 2002: 312. (In Russ.)].
- 10. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. Под ред. АВ Аклеева, МФ Киселева. М.: Медбиоэкстрем. 2001. 531 с. [Medicalbiological and ecological impacts of radioactive contamination of the Techa river. Edited by Akleyev AA, Kisselyov MF. Moscow. 2001:531. (In Russ.)].
- 11. Аклеев АВ, Косенко ММ. Обобщение результатов многолетнего изучения иммунитета у населения, подвергшегося облучению. Иммунология. 1991;6:4-10. [Akleyev AV, Kossenko MM. Generalization of the results of long-term study of immunity in the population exposed to radiation. Immunology. 1991;6:4-10. (In Russ.)].

**Финансирование.** Работа выполнена по контрактам  $N^{\circ}$  27.501.14.2 от 25.02.2014 г. и  $N^{\circ}$  27.501.17.2 от 22.08.2017 г. в рамках федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2008 год и на период до 2015 года» и «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года».

**Financing.** The work was performed under contracts No. 27.501.14.2 dated 25.02.2014 and No. 27.501.17.2 dated 22.08.2017 under the Federal target program «Ensuring nuclear and radiation safety for 2008 and for the period up to 2015» and «Ensuring nuclear and radiation safety for 2016-2020 and for the period up to 2030».

**Благодарности**. Автор выражает глубокую благодарность зав. отделом «База данных "Человек"» Н.В. Старцеву за по-

- 12. Akleyev AV, Veremeyeva GA, Silkina LA, Vozilova AV. Long term hemopoiesis and immunity status after chronic radiation exposure of red bone marrow in humans. CEJOEM. 1999; 5(2):113-29.
- Akleev AV, Veremeeva GA, Kyoizumi S. Long-term effects of chronic radiation exposure on the level of somatic mutations in peripheral blood cells. Radiat. Biol. Radioecol. 1998;38(4):573-85.
- 14. Akleyev AV, Kossenko MM, Silkina LA, Degteva MO, Yachmenyov VA, Awa A, et al. Health effects of radiation incidents in the Southern Urals. Stem Cells. 1995;1:58-68.
- 15. Akleyev AV. Chronic radiation syndrome. Springer. 2014:410.
- 16. Пестерникова ВС, Окладникова НД. Оценка костномозгового кроветворения у больных хронической лучевой болезнью через 40 лет наблюдения. Вопросы радиационной безопасности. 2004;4:41-5. [Pesternikova VS, Okladnikova ND. Assessment of bone marrow hematopoiesis in patients with chronic radiation sickness after 40 years of observation. Issues of Radiation Safety. 2004;4:41-5. (In Russ.)].
- 17. Гребенюк АН, Антушевич АЕ, Беженарь ВФ, и др. Нейтрофил и экстремальные воздействия. СПб: Изд-во ВМА. 1998. 216 с. [Grebenyuk AN, Antushevich AE, Bejenar VF, Bovtushko VG, Kutsenko SA, Legeza VI, et al. Neutrophil and Extreme Effects. 1998. 216. (In Russ.)].
- 18. Жербин ЕА, Чухловин АБ. Радиационная гематология. М.: Медицина. 1989. 176 с. [Jerbin EA, Chukhlovin AB. Radiation Hematology. Moscow. 1989. 176. (In Russ.)].
- 19. Луцкий АА, Жирков АА, Лобзин ДЮ, Рао М, и др. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. Журнал инфектологии. 2015;7(4):10-22. [Lutckii AA, Zhirkov AA, Lobzin DY, Rao M, Alekseeva LA, Maeurer M, et al. Interferon-γ: biological function and application for study of cellular immune response. Journal Infectology. 2015;7(4):10-22. (In Russ.)].
- 20. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
- 21. Аклеев АА. Апоптоз нейтрофилов у жителей прибрежных сел реки Теча в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия. Российский иммунологический журнал. 2015 Aug;2(2):3-5. [Akleyev AA. Neutrophil apoptosis among the residents of the Techa riverside villages in a long-term period of a chronic radiation exposure. Russ J Immunol. 2015 Aug;2(2):3-5. (In Russ.)].

мощь в формировании исследуемых групп и старшему лаборанту лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии Н.П. Литвиненко за техническое сопровождение лабораторных исследований.

**Gratitudes**. The author expresses deep gratitude to N. V. Startsev the head of department "Database "Man" of assistance in forming the study groups and senior laboratory assistant of the laboratory of molecular cell radiobiology N. P. Litvinenko for technical support of laboratory research.

Поступила: 14.08.2020. Принята к публикации: 21.08.2020. Article received: 14.08.2020. Accepted for publication: 21.08.2020.

#### Е.А. Блинова<sup>1,2</sup>, А.И. Котикова<sup>1</sup>, М.А. Янишевская<sup>1,2</sup>, А.В. Аклеев<sup>1,2</sup>

#### АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

1 ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Челябинской государственный университет», Челябинск Контактное лицо: Блинова Евгения Андреевна, blinova@urcrm.ru

#### РЕФЕРАТ

<u>Цель работы:</u> Исследование апоптотической гибели лимфоцитов периферической крови в отдаленные сроки у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию и оценка связи аллельных вариаций rs4645878, rs2279115, rs28362491, rs664677, rs1042522, rs1801270, rs2279744 генов *BAX*, *BCL2*, *NFkB1*, *ATM*, *TP53*, *CDKN1A*, *MDM2* с частотой лимфоцитов, погибших путем апоптоза в крови у жителей прибрежных сел реки Течи.

Материал и методы: Исследование апоптоза и генотипирование проводилось в отдаленные сроки у 390 человек, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию в результате загрязнения жидкими радиоактивными отходами речной системы Теча-Исеть-Тобол производственным объединением «Маяк». Проточной цитометрией оценивалась ранняя стадия апоптоза по наличию фосфатидилсерина на поверхности мембран клеток методом Annexin V Apoptosis Detection Kit I и поздняя стадия апоптоза методом TUNEL. Методом ПЦР в реальном времени проводилось генотипирование аллельных вариаций гs4645878, rs2279115, rs28362491, rs664677, rs1042522, rs1801270, rs2279744 генов ВАХ, ВСL2, NFkB1, ATM, TP53, CDKN1A, MDM2 в группе облученных лиц.

Результаты: В результате исследования было установлено, что у лиц, облучение которых началось в период внутриутробного развития и продолжалось в постнатальном периоде, количество клеток на ранней стадии апоптоза статистически значимо выше, по сравнению с лицами, подвергшимися облучению только в постнатальном периоде. При этом количество лимфоцитов на стадии фрагментации ДНК в группе облученных *in utero*, наоборот, снижается как относительно группы облученных постнатально, так и не облученных лиц. Также у облученных *in utero* наблюдается слабая отрицательная корреляционная связь внутриутробных доз облучения красного костного мозга (ККМ), тимуса и вторичных лимфоидных органов с количеством клеток на поздней стадии апоптоза. Установлено влияние аллельной вариации rs4645878 гена ВАХ на количество лимфоцитов на ранней стадии апоптоза у жителей прибрежных сел реки Течи. У носителей генотипа С/С по аллельной вариации rs4645878 гена ВАХ регистрируется статистически значимое снижение количества клеток на ранней стадии апоптоза, по сравнению с носителями генотипов Т/Т и Т/С.

<u>Заключение</u>: У жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся радиационному воздействию в период внутриутробного развития, наблюдается различия в частоте апоптотической гибели лимфоцитов периферической крови по сравнению с необлучёнными лицами и лицами, облученными в постнатальном периоде. Наличие полиморфных вариантов генов, регулирующих апоптоз, может модифицировать ответ лимфоцитов крови на воздействие радиации в широком диапазоне доз на ККМ.

Ключевые слова: лимфоциты, апоптоз, однонуклеотидный полиморфизм, хроническое облучение

Для цитирования: Блинова Е.А., Котикова А.И., Янишевская М.А., Аклеев А.В. Апоптоз лимфоцитов и полиморфизм генов регуляции апоптоза у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):36-42.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-36-42

#### Введение

Индукция апоптоза является одним из вариантов клеточной реакции на генотоксическое действие ионизирующей радиации. При этом апоптоз реализуется не только в облученных клетках, но и способствует элиминации потомков облученных клеток, имеющих повреждения в генетическом аппарате [1, 2].

Процессы апоптотической гибели регулируются геномом, нарушения этой регуляции могут приводить к развитию патологических состояний. Ингибирование апоптоза и повышение выживаемости клеток, в том числе дефектных, может способствовать развитию опухолевых и аутоиммунных заболеваний, а усиление апоптоза вызывает развитие дистрофических процессов [3].

В процессе эволюции в человеческих популяциях закреплялись различные точечные мутации — однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), не оказывающие существенного влияния на работу подконтрольных систем в нормальных условиях существования. Однако при воздействии различных неблагоприятных факто-

ров окружающей среды, в том числе ионизирующего излучения, такие аллельные вариации могут модифицировать нормальный ответ организма на внешнее воздействие, определяя его индивидуальную радиочувствительность, что наиболее выражено в диапазоне малых доз ионизирующей радиации.

На сегодняшний день установлена связь ОНП с радиационно-индуцированными изменениями в клетках [4, 5], с радиационно-индуцированными раками и индивидуальной радиочувствительностью человека [6, 7]. Однако несмотря на многочисленные исследования, на данный момент нельзя сделать однозначные выводы о наличии значимых генетических маркеров индивидуальной радиочувствительности человека.

Целью работы являлось исследование апоптотической гибели лимфоцитов периферической крови в отдаленные сроки, у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, и оценка связи аллельных вариаций rs4645878, rs2279115, rs28362491, rs664677, rs1042522, rs1801270, rs2279744 генов BAX, BCL2, NFkB1, ATM, TP53, CDKN1A, MDM2 с частотой

гибели лимфоцитов вследствие апоптоза у жителей прибрежных сел реки Течи.

#### Материал и методы

#### Характеристика обследованных лиц

Исследование проводилось у лиц, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию в результате загрязнения жидкими радиоактивными отходами речной системы Теча-Исеть-Тобол производственным объединением «Маяк».

Спустя более 60 лет после начала облучения было обследовано 390 человек, имеющих рассчитанные индивидуальные дозы облучения на красный костный мозг (ККМ), а также тимус и вторичные лимфоидные органы. Дозы были реконструированы и рассчитаны сотрудниками биофизической лаборатории УНПЦ РМ ФМБА России с использованием дозиметрической системы TRDS, версия 2016 [8]. Все лица, вошедшие в исследование, проходили наблюдение в клиническом отделении УНПЦ РМ ФМБА России в разные годы. Характеристики обследованных лиц представлены в табл. 1.

В группу облученных лиц вошли 265 человек, кумулятивные дозы облучения ККМ которых находились в диапазоне от 70 до 3393 мГр (средняя 952  $\pm$  52,3 мГр). Группа облученных лиц включала 47 человек, хроническое облучение которых началось в период внутриутробного развития и продолжалось в период постнатального развития (далее облученные in utero). Средняя доза внутриутробного облучения ККМ у этих лиц составила 78,9  $\pm$  11,7 мГр (0,01–358 мГр), средняя внутриутробная доза облучения тимуса и вторичных лимфоидных органов —  $8,6 \pm 3,7$  мГр (0,01-165,3 мГр); средняя доза постнатального облучения ККМ  $528 \pm 56$  мГр (70-1721 мГр) и средняя постнатальная доза облучения тимуса и лимфоидных органов  $57,5 \pm 10,3$  мГр (2,8-430 мГр). Также в группу облученных лиц вошли 218 человека, радиационное воздействие которых началось после рождения, средняя постнатальная доза облучения ККМ в этой выборке

составила 890  $\pm$  42 мГр (73,4–3393 мГр), средняя постнатальная доза облучения тимуса и вторичных лимфоидных органов —  $126 \pm 7,7$  мГр (5,9–695 мГр).

Группа сравнения состояла из 125 человек, проживающих в сходных социально-экономических условиях, с облучением ККМ, не превышавшим 1 мГр/год, и накопленной постнатальной дозой облучения ККМ менее 70 мГр за весь период жизни [9].

Из исследования исключались лица, имеющие аутоиммунные, онкологические, хронические заболевания в фазе обострения, принимающие цитостатические препараты и антибиотики, и проходившие диагностическое облучение в течение 6 предшествующих месяцев до момента взятия образца крови, а также имевшие контакты с химическими агентами в процессе профессиональной деятельности.

Сведения об образе жизни, возможных факторах профессиональной вредности и условиях труда обследованных лиц собирались при помощи анкетирования. Данные о состоянии здоровья исследуемых лиц были получены из амбулаторных карт и историй болезни пациентов клиники УНПЦ РМ ФМБА России.

Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования. Исследование было согласовано с этическим комитетом УНПЦ РМ ФМБА России.

### Анализ апоптотической гибели лимфоцитов периферической крови

Для исследования апоптоза лимфоцитов забиралась кровь в вакуумную пробирку с гепарином в объеме 5 мл. Выделение лимфоцитов проводилось центрифугированием на градиенте плотности Lymphoprep (1,077 г/мл, STEMMCELL, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Ранняя стадия апоптоза определялась по наличию на поверхности мембран клеток фосфатидилсерина. Окраска производилась в соответствии с инструкцией к набору FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I (BD Biosciences, США) с использованием двух маркеров — аннексина V, который связывается с фосфати-

Таблица 1

#### Общая характеристика обследованных лиц General characteristics of the surveyed persons

Признак		Группа сравнения n = 125	Облученные in utero n = 47	Облученные в постнаталь- ном периоде n = 218
0//)	Славяне	69 (86)	49 (23)	42 (91)
Этническая группа, % (n)	Тюрки	31 (39)	51 (24)	58 (127)
П 0//)	Мужчины	31 (39)	36 (17)	29 (63)
Пол, % (n)	Женщины	69 (86)	64 (30)	71 (155)
Средний возраст, лет, М ± SE		64 ± 0,6 (54–83)	64 ± 0,4 (56-69)	70 ± 0,4 (58–88)
Кумулятивная доза постнатального облучения ККМ, мГр, М ± SE		21,2 ± 1,7 (0,3-68)	528 ± 56 (70-1721)	890 ± 42 (73,4–3393)
Кумулятивная доза постнатального облучения тимуса и вторичных лимфоидных органов, мГр, М ± SE		$8.8 \pm 1.0$ (0.02-51.5)	57,5 ± 10,3 (2,8-430)	126 ± 7,7 (5,9-695)
Кумулятивная внутриутробная доза облучения ККМ, м $\Gamma$ р, M $\pm$ SE		$4.8 \pm 0.7$ (0-35,1)	78,9 ± 11,7 (0,01–358)	_
Кумулятивная внутриутро и вторичных лимфоидных	бная доза облучения тимуса с органов, мГр, М ± SE	$0.8 \pm 0.1$ (0-6,2)	8,6 ± 3,7 (0,01–165,3)	_

дилсерином, и пропидия йодида (PI), который является маркером жизнеспособности клеток. Окрашенные образцы анализировались методом проточной цитометрии. Результаты были представлены в виде процентного соотношения клеток, вступивших в апоптоз (аннексин V+/PI-).

Исследование поздней стадии апоптоза проводилось методом TUNEL — обнаружение фрагментированной ДНК, с использованием набора Аро-Direct Kit (ВD Biosciences, США): при фрагментации ДНК высвобождаются 3'-ОН группы, это позволяет присоединить к ним флуоресцентно меченные нуклеотиды для детекции разрывов. Суспензия клеток окрашивалась в соответствии с инструкцией к набору.

Анализ ранней и поздней стадии апоптоза проводилось на проточном цитофлюориметре Navios (Beckman Coulter, США).

### Выбор кандидатных аллельных вариаций для генотипирования

На основании литературных данных были отобраны гены *BAX*, *BCL2*, *NFkB1*, *ATM*, *TP53*, *CDKN1A*, *MDM2*, принимающие непосредственное участие в регуляции апоптотической гибели клетки.

При выборе конкретных однонуклеотидных полиморфных участков выбранных генов учитывалось расположение полиморфизма в кодирующей или регуляторной части гена, а также его ассоциация с клиническими признаками. Для этого проводился анализ базы данных полногеномных исследований [10]. Характеристики полиморфных участков представлены в табл. 2.

#### Образцы ДНК

Для генотипирования использовались замороженные при -80 °C образцы ДНК, полученные из банка тканей УНПЦ РМ ФМБА России, которые ранее были выделены из цельной крови с использованием коммерческого набора реагентов GeneJet Genomic DNA

Purification Kit (ThermoFisher, США). Экстракция ДНК из образцов крови проводилась в соответствии с протоколом изготовителя к данному набору.

#### Генотипирование

Генотипирование образцов проводились методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на приборе StepOnePlus (Applied Biosystems, США) с использованием наборов реагентов «Флэш» (Test-Gen, Россия). Смесь реагентов для амплификации готовилась согласно инструкции производителя к конкретному набору. Нуклеотидные последовательности праймеров представлены в табл. 2.

Данные генотипирования анализировались с помощью программы StepOne Software (Applied Biosystems, США) и представлялись в виде графиков аллельной дискриминации. Аллель с наименьшей частотой встречаемости принимался как условно патологичный или минорный.

#### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов программ Statistica 10.0. Для сравнения частоты апоптоза в исследуемых группах применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й процентилей. Изучение взаимосвязей между частотой апоптоза и дозиметрическими характеристиками осуществляли методом непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Нулевую гипотезу отклоняли при значимости равной или меньшей 0,05.

#### Результаты

#### Оценка частоты апоптоза

При оценке частоты апоптотической гибели лимфоцитов выявлено статистически значимое снижение количества клеток, находящихся на поздней стадии

Таблица 2

## Характеристика полиморфных участков генов *BAX*, *BCL2*, *NFkB*, *ATM*, *TP53*, *CDKN1A*, *MDM2* и нуклеотидная последовательность праймеров

Characteristics of polymorphic regions of the BAX, BCL2, NFkB, ATM, TP53, CDKN1A, MDM2 genes and the nucleotide sequence of primers

Ген, полиморфизм	Аллели	Расположение <sup>1</sup>	Праймеры (п.н.)
BAX rs4645878	T/C	3'UTR variant	F: 5' - GCACTTGCTAATTCCTTCTG- 3' (20) R: 5' - ACGTGACTGTCCAATGAG- 3' (18)
BCL2 rs2279115	C/A	5'-UTR variant	F: 5'- TCTGCTATTCAAAGTCTGA- 3' (19) R: 5'- CCTACAAGCTCTGTATTTAC- 3' (20)
NFkB1 rs28362491	Del/ATTG	Intron Variant	F: 5' - TGGACCGCATGACTCTATC - 3' (19) R: 5' - GCTCTGGCTTCCTAGCAG - 3' (18)
ATM rs664677	C/T	Intron Variant	F: 5' - TCCACATAATGACAAATAAG- 3' (20) R: 5' - ATGCCTGAAATCAAGTAA- 3' (18)
TP53 rs1042522	Pro/Arg	Missense variant	F: 5' - TGTCCCAGAATGCAAGAA- 3' (18) R: 5' - CCCAGGTCCAGATGAAG- 3' (17)
CDKN1A rs1801270	C/A	Missense variant	F: 5' - CGCCATGTCAGAACCG- 3' (16) R: 5' - CGAAGTCACCCTCCAG- 3' (16)
MDM2 rs2279744	A/C	Intron Variant	F: 5'- GTTGGACTGGGGCTAG- 3' (16) R: 5'- CGATCATCCGGACCTC- 3' (16)

Примечание: 1 — по данным полногеномной базы данных 1000Genomes, версия GRCh38.p12 (URL: www.ncbi.nlm.nih.gov)

Таблица 3

## Частота апоптотической гибели лимфоцитов у облученных лиц, медиана (25–75 %)

The frequency of apoptotic death of lymphocytes in the exposed individuals, the median (25–75 %)

Показатель	Группа сравнения	Лица, облученные in utero	Лица, облучен- ные в постна- тальном периоде
Ранняя стадия апоптоза	6,26 (3,01–11,55)	8,93 (3,54–14,64) p <sub>1</sub> = 0,008	5,30 (3,42-8,82)
Поздняя стадия апоптоза	0,09 (0,02-0,22)	0,04  (0,01-0,12)  p = 0,01  p1 = 0,001	0,14 (0,04-0,40)

**Примечание**: p — уровень значимости по сравнению с группой необлученных лиц;  $p_1$  — уровень значимости при сравнении облученных лиц в период постнатального развития с лицами, облученными  $in\ utero$ 

апоптоза в группе лиц, облученных *in utero*, как по сравнению с группой необлученных лиц, так и с группой облученных в период постнатального развития. В то же время у лиц, облученных *in utero*, количество клеток на ранней стадии апоптоза статистически значимо выше относительно лиц, облучение которых началось в постнатальном периоде развития. Количество клеток на ранней и поздней стадиях апоптоза в группе лиц, облученных в постнатальном периоде, по сравнению с группой необлученных лиц статистически значимо не отличалось (табл. 3).

## Взаимосвязь между частотой апоптоза и дозиметрическими характеристиками

Не было обнаружено корреляционных связей между показателями апоптотической гибели клеток и дозиметрическими характеристиками в группе облученных в период постнатального развития: доза облучения ККМ — ранняя стадия апоптоза (r = -0.07; p > 0.05); доза облучения ККМ — поздняя стадия апоптоза (r = 0.1; p > 0.05); доза облучения тимуса и вторичных лимфоидных органов — ранняя стадия апоптоза (r = -0.04; p > 0.05); доза облучения тимуса и вторичных лимфоидных органов — поздняя стадия апоптоза (r = 0.1; p > 0.05). В группе лиц, облученных *in utero*, также не выявлено корреляционных связей между показателями апоптоза и постнатальными дозами облучения: постнатальная доза облучения ККМ — ранняя стадия апоптоза (r = 0.01; p > 0.05); постнатальная доза облучения ККМ — поздняя стадия апоптоза (r = -0.06; p > 0,05); постнатальная доза облучения тимуса и вторичных лимфоидных органов — ранняя стадия апоптоза (r = -0.01; p > 0.05); постнатальная доза облучения тимуса и вторичных лимфоидных органов — поздняя стадия апоптоза (r = -0.01; p > 0.05).

Для внутриутробных доз также не обнаружено корреляционных связей с частотой клеток на ранней стадии апоптоза: внутриутробная доза облучения ККМ — ранняя стадия апоптоза (r = -0.07; p > 0.05); внутриутробная доза облучения тимуса и вторичных лимфоидных органов — ранняя стадия апоптоза (r = -0.01;

p > 0,05). Однако наблюдается слабая отрицательная корреляция с внутриутробными дозами облучения и поздней стадией апоптоза: внутриутробная доза облучения ККМ — поздняя стадия апоптоза (r = -0,2; p < 0,05); внутриутробная доза облучения тимуса и вторичных лимфоидных органов — поздняя стадия апоптоза (r = -0,2; p < 0,05)

### Связь однонуклеотидных полиморфизмов с частотой апоптоза

Исследования влияния аллельных вариаций rs4645878, rs2279115, rs28362491, rs664677, rs1042522, rs1801270, rs2279744 генов ВАХ, ВСL2, NFkВ1, ATM, TP53, CDKN1A, MDM2, на частоту апоптоза проводилось у 330 человек из объединённой группы, в которую входили необлученные лица, облученные in utero и облученные только в постнатальном периоде развития. Было установлено, что у носителей доминантного генотипа C/C по аллельной вариации rs4645878 гена ВАХ наблюдается статистически значимое снижение количества клеток на ранней стадии апоптоза, по сравнению с носителями генотипов Т/Т и Т/С. Постнатальные дозы облучения ККМ, а также тимуса и периферических лимфоидных органов у носителей генотипа С/С статистически значимо не отличались от носителей генотипов Т/Т и Т/С (доза облучения ККМ у носителей генотипа  $C/C - 530 \pm 48 \text{ мГр} (1-2929 \text{ мГр}),$ у носителей генотипов T/T и T/C — 355 ± 80 мГр (3–1291 мГр), доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов у носителей генотипа С/С —  $74 \pm 7,6$  мГр (0,01–489 мГр), у носителей генотипов Т/Т и  $T/C - 27.8 \pm 5.9$  мГр (0,1–90 мГр). Для остальных изученных аллельных вариаций не выявлено связи с показателями апоптотической гибели клеток на ранней стадии апоптоза (табл. 4).

Также не выявлено влияния аллельных вариаций rs4645878, rs2279115, rs28362491, rs664677, rs1042522, rs1801270, rs2279744 на количество клеток, находящихся на поздней стадии апоптоза (табл. 5).

#### Обсуждение

В результате проведения исследования было установлено, что в отдаленные сроки у лиц, облучение которых началось в период внутриутробного развития и продолжалось в постнатальном периоде, количество клеток на ранней стадии апоптоза статистически значимо выше, по сравнению с лицами, подвергшимися облучению только в постнатальном периоде.

Ранняя стадия апоптоза характеризуется наличием фосфатидилсерина (PS) на внешней поверхности мембраны, что приводит к распознаванию апоптотических клеток фагоцитами [11]. Однако в ряде работ было показано, что клетки с PS на внешней мембране не всегда подвергаются фагоцитозу, такие клетки остаются жизнеспособными и сохраняют нормальную морфологию [12]. Это указывает на то, что PS сам по себе не является сигналом поглощения в процессе реализации апоптоза, большое значение имеет его концентрация, а также образование комплекса с белком [13]. Кроме того, он может принимать участие в других

Таблица 4

## Связь однонуклеотидных полиморфизмов с количеством лимфоцитов на ранней стадии апоптоза у облученных лиц

Association of single-nucleotide polymorphisms with the number of lymphocytes at the early stage of apoptosis in irradiated individuals

Ген/		_	Частота апопт на ранней ста	
ОНП	Модель	Генотип	Медиана (25-75%)	p
<i>BAX</i> rs4645878	Доми- нантная	C/C (169) T/T+T/C (20)	5,29 (2,42–9,96) 10,8 (5,42–15,69)	0,002
	Кодоми- нантная	T/T (1) T/C (20) C/C (169)	14,5 10,1 (5,37–15,86) 5,29 (2,43–9,96)	0,007
BCL2 rs2279115	Доми- нантная	A/A (78) C/C+C/A (114)	5,59 (2,37–9,93) 5,92 (2,96–10,66)	0,44
	Кодоми- нантная	C/C (34) C/A (80) A/A (78)	5,61 (2,44–13,09) 5,92 (3,17–10,21) 5,59 (2,37–9,93)	0,74
NFkB rs28362491	Доми- нантная	ATTG/ATTG (41) Del/Del-Del/ ATTG (116)	7,84 (3,11–13,21) 5,32 (2,19–9,09)	0,07
	Кодоми- нантная	Del/Del (36) Del/ATTG (80) ATTG/ATTG (41)	5,07 (2,71–8,97) 5,32 (2,11–9,24) 7,84 (3,11–13,21)	0,63
ATM rs664677	Рецес- сивная	T/T (48) C/C+C/T (146)	5,5 (1,7-8,88) 5,87 (2,96-10,99)	0,33
	Кодоми- нантная	C/C (54) C/T (92) T/T (48)	6,1 (3,21–11,6) 5,47 (2,55–10,21) 5,5 (1,7–8,88)	0,58
TP53 rs1042522	Доми- нантная	Arg/Arg (89) Pro/Pro+Pro/Arg (105)	5,86 (3,06–10,27) 5,41 (2,15–10,58)	0,53
	Кодоми- нантная	Pro/Pro (12) Pro/Arg (93) Arg/Arg (89)	9,47 (2,04–14,58) 5,38 (2,15–9,96) 5,86 (3,06–10,27)	0,39
CDKN1A rs1801270	Рецес- сивная	A/A (6) C/A+C/C (177)	3,72 (2,66–10,04) 5,41 (2,45–10,04)	0,65
	Кодоми- нантная	C/C (142) C/A (35) A/A (6)	5,56 (2,71–10,15) 4,86 (0,9–8,68) 3,72 (2,66–10,04)	0,42
MDM2 rs2279744	Рецес- сивная	C/C (27) A/C+C/A (110)	4,71 (2,44-6,82) 5,97 (2,79-11,06)	0,06
	Кодоми- нантная	A/A (56) A/C (54) C/C (27)	4,83 (2,89–9,8) 6,55 (2,64–12,09) 4,71 (2,44–6,82)	0,12

физиологических процессах, например экспрессия PS наблюдалась на Т-лимфоцитах после стимуляции рецептора P2X7 молекулой АТФ. Считается, что это играет важную роль в миграции Т-клеток [14]. В целом PS является важным элементом в реализации разнообразных физиологических процессов, в том числе регулируя различные межклеточные взаимодействия [13]. Учитывая вышесказанное, мы не можем однозначно утверждать, что все клетки, экспрессирующие PS, подвергаются апоптотической гибели, поскольку его экспрессия на поверхности мембраны может быть вызвана разнообразными клеточными процессами.

Противоположные результаты наблюдаются при анализе поздней стадии апоптоза. В группе лиц, облученных *in utero*, регистрируется снижение количества

Таблица 5

## Связь однонуклеотидных полиморфизмов с количеством лимфоцитов на поздней стадии апоптоза у облученных лиц

Association of single-nucleotide polymorphisms with the number of lymphocytes at the late stage of apoptosis in irradiated individuals

			Частота апоп	тоза
Ген/	Модель	Генотип	на ранней ста	ідии
ОНП	,,		Медиана (25-75%)	р
<i>BAX</i> rs4645878	Доми- нантная	C/C (235) T/T+T/C (33)	0,11 (0,03-0,29) 0,08 (0,025-0,3)	0,74
	Кодоми- нантная	T/T (3) T/C (30) C/C (235)	0,1 (0,01-1,1) 0,08 (0,03-0,28) 0,1 (0,03-0,29)	0,93
BCL2 rs2279115	Доми- нантная	A/A (110) C/C+C/A (159)	0,1 (0,02-0,37) 0,1 (0,03-0,240)	0,96
	Кодоми- нантная	C/C (46) C/A (113) A/A (110)	0,08 (0,02-0,3) 0,1 (0,04-0,22) 0,1 (0,02-0,38)	0,65
NFkB rs28362491	Доми- нантная	ATTG/ATTG (64) Del/Del-Del/ ATTG (161)	0,1 (0,02-0,39) 0,11 (0,03-0,29)	0,78
	Кодоми- нантная	Del/Del (50) Del/ATTG (111) ATTG/ATTG (64)	0,1 (0,03-0,15) 0,13 (0,03-0,36) 0,1 (0,02-0,39)	0,34
ATM rs664677	Рецес- сивная	T/T (77) C/C+C/T (193)	0,1 (0,02-0,41) 0,1 (0,03-0,24)	0,92
	Кодоми- нантная	C/C (67) C/T (125) T/T (77)	0,09 (0,03-0,25) 0,11 (0,03-0,24) 0,1 (0,02-0,41)	0,69
TP53 rs1042522	Доми- нантная	Arg/Arg (137) Pro/Pro+Pro/Arg (136)	0,1 (0,03-0,36) 0,11 (0,03-0,24)	0,66
	Кодоми- нантная	Pro/Pro (18) Pro/Arg (118) Arg/Arg (137)	0,1 (0,02-0,24) 0,12 (0,03-0,23) 0,1 (0,03-0,36)	0,67
CDKN1A rs1801270	Рецес- сивная	A/A (2) C/A+C/C (249)	0,41 (0,08-0,74) 0,11 (0,03-0,34)	0,45
	Кодоми- нантная	C/C (201) C/A (48) A/A (2)	0,11 (0,03-0,35) 0,11 (0,04-0,32) 0,41 (0,08-0,74)	0,69
MDM2 rs2279744	Рецес- сивная	C/C (31) A/C+C/A (123)	0,11 (0,03-0,22) 0,09 (0,02-0,24)	0,52
	Кодоми- нантная	A/A (63) A/C (60) C/C (31)	0,11 (0,03-0,41) 0,09 (0,02-0,18) 0,11 (0,03-0,22)	0,24

клеток на поздней стадии апоптоза относительно лиц как облученных постнатально, так и необлученных. Стоит заметить, что поздняя стадия апоптоза характеризуется фрагментацией ДНК и является необратимой фазой программированной клеточной гибели [15]. Таким образом, рассматривая раннюю и позднюю стадии апоптоза как единый процесс реализации клеточной гибели, у лиц, облученных in utero, мы наблюдаем на ранней стадии активацию апоптотической гибели лимфоцитов, которая, в конечном итоге, у части клеток не завершается.

Следует отметить, что группа лиц, облученных *in utero*, наравне с группой постнатально облученных, также подвергалась постнатальному облучению, но в более низких дозах. Однако именно внутриутробное

облучение модифицирует апоптотическую гибель лимфоцитов в отдаленном периоде. На это указывает тот факт, что в группе лиц, облученных in utero, наблюдается слабая отрицательная корреляционная связь внутриутробных доз облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов с количеством клеток на поздней стадии апоптоза. При этом не было выявлено зависимости апоптотческой гибели клеток от постнатальных доз облучения. Возможно, наблюдаемый эффект связан с тем, что в период внутриутробного развития облучению подвергались в основном стволовые клетки. Это могло привести к возникновению сублетальных повреждений, которые сохранялись в течение всей жизни в пуле покоящихся стволо-

Несомненно, ионизирующее излучение способствует активации апоптоза, однако его реализация регулируется геномом, а полиморфные варианты генов могут модифицировать ответ клетки на радиационное воздействие.

Нами было установлено влияние аллельной вариации rs4645878 гена *BAX* на количество лимфоцитов, экспрессирующих PS на поверхности мембраны. В объединенной группе обследованных лиц (необлученные лица, облученные in utero, облученные постнатально) у носителей генотипа С/С по аллельной вариации rs4645878 гена ВАХ наблюдается статистически значимое снижение количества клеток на ранней стадии апоптоза по сравнению с носителями генотипов Т/Т и Т/С. При этом постнатальные дозы облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов у носителей разных генотипов были сопоставимы.

Ген BAX кодирует проапоптотической белок bax, который способствует выходу из митохондрий цитохрома С. В комплексе с белком АРАГ1 цитохром С принимает участие в активации каспазы 9, запускающей апоптозный каскад. Снижение частоты апоптотической гибели клеток у носителей аллеля С может быть связано с тем, что полиморфизм rs4645878 расположен в 3'UTR некодирующей области (трейлерная последовательность) гена ВАХ. Однонуклеотидные полиморфизмы, локализованные в трейлерной последовательности, могут влиять на фенотип благодаря изменению сайтов связывания микроРНК, нарушая микроРНКопосредованную репрессию трансляции, или приводить к возникновению нового сайта связывании микроРНК, а также могут вызывать изменение сродства определённых факторов инициации трансляции к их сайтам узнавания [16].

#### Заключение

Таким образом, в отдаленном периоде у жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся радиационному воздействию во время внутриутробного развития, наблюдается различия в реализации апоптотической гибели лимфоцитов периферической крови по сравнению с необлучёнными лицами и лицами, облученными в постнатальном периоде. Кроме того, в группе лиц, облученных in utero, регистрируется корреляционная связь внутриутробных доз облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов с количеством клеток на поздней стадии апоптоза.

Полиморфные варианты генов, регулирующих апоптоз, могут модифицировать ответ лимфоцитов крови на воздействие радиации в широком диапазоне доз на ККМ. Однако следует учитывать, что численность обследованных лиц по изученным полиморфным участкам была небольшой и полученные результаты являются предварительными и требуют дальнейшей проверки с увеличением объема выборки.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 4. P. 36-42

Radiation Medicine

#### Apoptosis of Lymphocytes and Polymorphisms of Apoptosis Regulation Genes in **Individuals Exposed to Chronic Radiation Exposure**

E.A. Blinova<sup>1,2</sup>, A.I. Kotikova<sup>1</sup>, M.A. Yanishevskaya<sup>1,2</sup>, A.V. Akleyev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russa <sup>2</sup> Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia E-mail: blinova@urcrm.ru

#### **ABSTRACT**

Purpose: Study the apoptotic death of peripheral blood lymphocytes in long-term period in persons exposed to chronic radiation exposure, and analysis of association of the polymorphic regions rs4645878, rs2279115, rs28362491, rs664677, rs1042522, rs1801270, rs2279744 of the BAX, BCL2, NFkB, ATM, TP53, CDKN1A, MDM2 genes with apoptotic lymphocytes frequency in residents of the coastal villages of the Techa River.

Material and methods: The study of apoptosis and genotyping was conducted in 390 persons exposed to chronic radiation exposure as a result of Mayak PA radioactive waste releases into the Techa-Iset-Tobol river system. The early stage of apoptosis was assessed on a flow cytometer by the presence of phosphatidylserine on the surface of the cell membranes using the Annexin V Apoptosis Detection Kit I and the late stage of apoptosis using the TUNEL method. Real-time PCR genotyping was performed of allelic variations of rs4645878, rs2279115, rs28362491, rs664677, rs1042522, rs1801270, rs2279744 of BAX, BCL2, NFkB, ATM, TP53, CDKN1A, MDM2 genes in a group of irradiated individuals.

<u>Results</u>: The number of cells at the early stage of apoptosis is statistically significantly increased in individuals whose irradiation began during the period of intrauterine development and continued in the postnatal period compared to individuals exposed only in the postnatal period. At the same time, the number of lymphocytes at the stage of DNA fragmentation in the group irradiated in utero is lower than in the group irradiated postnatally and non-irradiated individuals. Also, a weak negative correlation between intrauterine doses of RBM irradiation and the doses of thymus and peripheral lymphoid organs with the number of cells in the late stage of apoptosis in individuals irradiated *in utero*. The influence of allelic variation rs4645878 of the *BAX* gene was established on the number of lymphocytes at the early stage of apoptosis in residents of coastal villages of the Techa River. A statistically significant decrease in the number of cells at an early stage of apoptosis is observed in C/C genotype carriers according to the allelic variation rs4645878 of the *BAX* gene compared with carriers of the T/T and T/C genotypes.

<u>Conclusion</u>: Residents of coastal villages of the Techa River exposed to radiation during the period of prenatal development, there are differences in the frequency of apoptotic death of peripheral blood lymphocytes compared with non-irradiated persons and persons who were irradiated in the postnatal period. SNPs of apoptosis-regulating genes can modify the response of blood lymphocytes to radiation in a wide range of doses RBM.

**Key words:** lymphocytes, apoptosis, single-nucleotide polymorphism, chronic irradiation

For citation: Blinova EA, Kotikova AI, Yanishevskaya MA, Akleyev AV. Apoptosis of Lymphocytes and Polymorphisms of Apoptosis Regulation Genes in Individuals Exposed to Chronic Radiation Exposure. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):36-42 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-36-42

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1. Zhou L, Yuan R, Lanata S. Molecular mechanisms of irradiation-induced apoptosis. Front Biosci. 2003;8:9-19.
- Schmitz A, Bayer J, Dechamps N, Goldin L, Thomas G, Heritability of susceptibility to ionizing radiation induced apoptosis of human lymphocyte subpopulations. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68(4):1169-77.
- 2. Белушкина НН, Хомякова ТН, Хомяков Ю.Н. Заболевания, связанные с нарушением регуляции программируемой клеточной гибели. Молекулярная медицина. 2012;2:3-10. [Belushkina N N, Khomyakova T I, Khomyakov Yu N. Diseases associated with disregulation of programmed cell death. Molecular Medicine. 2012;2:3-10. (In Russ.)].
- 3. Донов ПН, Уржумов ПВ, Блинова ЕА, Аклеев АВ. Связь полиморфизмов генов цитокинов, оксидативного стресса, клеточного цикла и репарации с хромосомными аберрациями у лиц, подвергшихся радиационному воздействию на реке Теча. Вопросы радиационной безопасности. 2014;3(75):61-8 [Donov PN, Urzhumov PV, Blinova EA, Akleyev AV. The Link Between Polymorphisms in Genes of Cytokines, Oxidative Response, Cell Cycle and Reparation, and Chromosome Aberrations in People Exposed to Chronic Radiation Exposure on the Techa River. Issues of Radiation Safety. 2014;3(75):61-8 (In Russ.)].
- 4. Халюзова МВ, Литвяков НВ, Исубакова ДС. и др. Валидация связи геномного полиморфизма с повышенной частотой хромосомных аберраций у работников радиационного производства. Радиационная биология. Радиоэкология. 2017;57(4):365-83. [Khalyuzova MV, Litviakov NV, Isubakova DS, Bronikovskaya EV, Usova TV, Albakh EN, et al. Validation of the Association between Gene Polymorphisms and the Frequency of Cytogenetic Abnormalities in the Cohort of Employees of Radiation Facilities. Radiation Biology. Radioecology. 2017;57(4):365-83. (In Russ.)].
- Matsuura S, Royaba E, Akutsu SN, Yanagihara H, Ochiai Y, Kudo Y, et al. Analysis of individual differences in radiosensitivity using genome editing. Annals of the ICRP 45. 2016:290-6.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

- ICRP Proceedings. 2015, AGIR, 2013. Human Radiosensitivity. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE-21. Health Protection Agency.
- 7. Дегтева МО, Напье БА, Толстых ЕИ, Шишкина ЕА, Бугров НГ, Крестинина ЛЮ, Аклеев АВ. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи. Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2019;64(3):46-53. [Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Bougrov NG, Krestinina LYu, Akleyev AV. Individual dose distribution in cohort of people exposed as a result of radioactive contamination of the Techa River. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(3):46-53. (In Russ.)].
- 8. Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. п. 3.1.4. [Sanitary rules and regulations SanPiN 2.6.1.2523-09. Radiation Safety Standards NRB-99/2009. Paragraph 3.1. (In Russ.)].
- 9. Single-nucleotide polymorphism database (SNP). URL: www. snpedia.com. Date of request: 28.05.2020.
- Vermes I. A novel assay for apoptosis flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V. J Immunol Methods. 1995;184(1):39-51.
- Segawa K, Suzuki J, Nagata S. Constitutive exposure of phosphatidylserine on viable cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108:19246-51.
- Bevers EM, Williamson PL. Getting to the Outer Leaflet: Physiology of Phosphatidylserine Exposure at the Plasma Membrane. Physiol Rev. 2016;96(2):605-45. DOI: 10.1152/ physrev.00020.2015.
- Elliott MR, Ravichandran KS. Clearance of apoptotic cells: implications in health and disease. J Cell Biol. 2010;189:1059-70.
- Crowley LC. Detection of DNA Fragmentation in Apoptotic Cells by TUNEL. Cold Spring Harb Protoc. 2016;10. DOI: 10.1101/pdb.prot087221.
- 15. Robert F, Pelletier J. Exploring the Impact of Single-Nucleotide Polymorphisms on Translation. Frontiers in Genetics. 2018;9:507. DOI: 10.3389/fgene.2018.00507.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 14.08.2020. Принята к публикации: 21.08.2020. Article received: 14.08.2020. Accepted for publication: 21.08.2020.

#### Information about the authors:

Blinova E.A. https://orcid.org/0000-0002-2567-7945 Kotikova A.I. https://orcid.org/0000-0002-1695-1340 Yanishevskaya M. A. https://orcid.org/0000-0002-2649-5123 Akleyev A.V. https://orcid.org/0000-0003-2583-5808

#### С.С. Алексанин, С.В. Серебрякова, И.М. Левашкина

# ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЕ ПОРАЖЕНИЕ НЕОКОРТЕКСА ЛОБНЫХ И ВИСОЧНЫХ ДОЛЕЙ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ (ПО ДАННЫМ ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ)

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург. Контактное лицо: Ирина Михайловна Левашкина, levashkina.ldc@yandex.ru

#### РЕФЕРАТ

<u>Цель</u>: Выявление особенностей изменений трактов головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЛПА) в отдаленном периоде при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) методом диффузионнотензорной магнитно-резонансной томографии.

Материал и методы: Проведено комплексное обследование 41 пациента группв ЛПА и 49 пациентов группы сравнения ( $\Gamma$ С), имеющих в анамнезе ДЭ II стадии, средний возраст которых составил в группе ЛПА 68,0 ± 6,9 года, в  $\Gamma$ С — 68,6 ± 5,8 года. Всем пациентам выполнялись: рутинная МРТ, диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ), клиническое обследование для выявления стадии ДЭ, наличия сахарного диабета (СД) и гипертонической болезни ( $\Gamma$ Б). Доля заболеваний, ведущих к поражению сосудов головного мозга, таких как СД и  $\Gamma$ Б, в структуре заболеваний обеих групп была сопоставима. Все пациенты обеих групп имели по данным рутинной МРТ тяжелые дисциркуляторные изменения головного мозга — мультиочаговое поражение белого вещества и перивентрикулярный лейкоареоз, смешанную заместительную гидроцефалию.

<u>Результаты</u>: У ЛПА при сопоставлении с ГС отмечено снижение коэффициента фракционной анизотропии ( $\hat{K}\Phi A$ ) в структурах неокортекса лобных и височных долей мозга.  $K\Phi A$  в группе ликвидаторов был статистически достоверно снижен в четырех трактах головного мозга: в верхнем продольном пучке (p < 0.02); передних отделах лучистого венца (p < 0.02); в переднем бедре внутренней капсулы (p < 0.01) и в нижнем продольном пучке (p < 0.01).

<u>Заключение</u>: Наиболее чувствительными к воздействию комплекса факторов ликвидации последствий радиационной аварии являются структуры неокортекса лобных и височных долей, ответственные за когнитивные функции. Выявленные в основной группе изменения в данных церебральных структурах сходны с подобными у пожилых людей с ДЭ, однако клинически проявляются более выражено, поддерживая гипотезу раннего старения мозга у ЛПА.

**Ключевые слова:** радиационные аварии, Чернобыльская АЭС, ликвидаторы последствий аварии (ЛПА), диффузионно-тензорная МРТ, коэффициент фракционной анизотропии, когнитивные нарушения, дисциркуляторная энцефалопатия

Для цитирования: Алексанин С.С., Серебрякова С.В., Левашкина И.М. Дисциркуляторное поражение неокортекса лобных и височных долей у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии). Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):43-7.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-43-47

#### Введение

Предполагается, что в основе раннего возникновения дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) и ее более драматичного протекания у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЛПА) в отдаленном периоде лежит поражение эндотелия сосудов, а также нарушение процессов нейроэндокринной регуляции и вегетативной дисфункции при ранней манифестации гипертонической болезни. Эти процессы, приводящие к инвалидизации ликвидаторов, могут быть следствием различных причин.

Так, по данным отечественных авторов, отдаленные последствия радиационного воздействия приводят к нарушению барьерных функций клеточных мембран, что является причиной ускорения процесса естественного старения организма. Акцентируется внимание на том, что воздействию малых доз радиации наиболее подвержены более молодые в филогенетическом аспекте структуры головного мозга (неокортекс), к числу которых относят кору лобных и височных долей и их проводящие пути [1, 2]. При этом не отмечается связи между сосудистыми изменениями головного мозга у ЛПА в зависимости от продолжительности пребывания в зоне радиационной катастрофы и полученной дозы облучения [3].

Нельзя забывать о социальных и психологических факторах, усугубляющих в отдаленном периоде сосудистые изменения церебральных структур у ликвидаторов. К ним относятся перенесенное профессиональное перенапряжение и последующий образ жизни пациентов, а также длительное воздействие факторов реальной угрозы для жизни и здоровья — так называемый перенесенный стресс смертельно опасных ситуаций [4–6].

Таким образом, сочетание всех причин в отдаленном периоде способствует изменению темпов естественного старения ликвидаторов, приводя к раннему развитию цереброваскулярной патологии [7].

Методом диффузионно-тензорной МРТ возможно оценить изменения, не видимые на стандартных МРТ-изображениях, количественно измерить степень структурности волокон белого вещества головного мозга. Наиболее важным параметром для этой цели является коэффициент фракционной анизотропии (КФА). Его снижение является достоверным маркером нарушения целостности миелиновой оболочки аксона [8]. По данным многочисленных исследований, у пациентов с ДЭ отмечается снижение КФА в трактах лобных и височных долей. Деструктуризация основных ассоциативных трактов неокортекса являет-

ся информативным критерием оценки риска развития когнитивной дисфункции у пациентов с сосудистой патологией головного мозга [9, 10].

Таким образом, следует определить, насколько поражение ассоциативных трактов выражено у ЛПА, каково количественное выражение их демиелинизации. Решение этих вопросов необходимо для прогнозирования течения заболевания в данной когорте, а также в других когортах участников ликвидации последствий радиационных аварий в отдаленном периоде.

Кроме того, методом ДТ-МРТ, может быть решена важная задача профилактической и лечебно-диагностический работы с лицами профессий, входящих в группу риска по раннему развитию сосудистой патологии (военнослужащие МЧС, спасатели, пожарные, ликвидаторы техногенных аварий).

#### Материал и методы

Во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург) было обследован 41 ликвидатор радиационной аварии на ЧАЭС со средним возрастом  $68,1\pm6,9$  года и наличием ДЭ II стадии. Также была сформирована ГС в количестве 49 человек, сопоставимая по возрасту ( $68,6\pm5,8$  года) и стадии ДЭ с группой ЛПА, участники которой не имели профессионального контакта с ионизирующим излучением. Процент заболеваний, ведущих к поражению сосудов головного мозга, таких как сахарный диабет и гипертоническая болезнь, в обеих группах был сопоставим (табл. 1).

Таблица 1

Характеристики ЛПА и ГС

Characteristics of the cohorts under study

Характеристика	ЛПА, n = 41	ΓC, n = 49
Возраст, лет $(M \pm \sigma)$	68,1 ± 6,9	$68,6 \pm 5,8$
Гипертоническая болезнь 2-й степени	29 (70,7 %)	36 (73,5 %)
Гипертоническая болезнь 3-й степени	12 (29,3 %)	13 (26,5 %)
Наличие сахарного диабета	10 (24,4 %)	13 (26,5 %)

У всех участников исследования по результатам нейропсихологического тестирования и МРТ-исследования кроме ДЭ не выявлялось никаких других нейродегенеративных процессов, ведущих к поражению белого вещества головного мозга. Для исключения латерализации показателей фракционной анизотропии в исследование не включались пациенты с наличием токсических поражений, психических, соматических и эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации, а также имеющих зоны локального повреждения головного мозга, в том числе объемного образования, последствий острого нарушения мозгового кровообращения, тяжелой черепно-мозговой травмы.

У всех пациентов в обеих группах при рутинной МРТ выявлялось мультиочаговое поражение белого вещества головного мозга, перивентрикулярный лей-

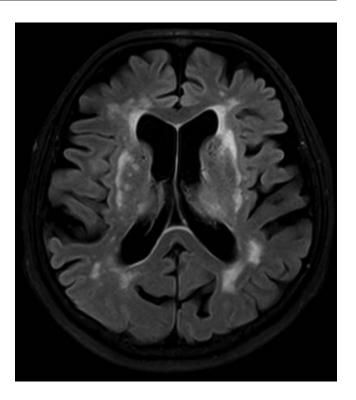


Рис. 1. Выраженные дисциркуляторные изменения головного мозга у пациентов ЛПА и ГС по данным рутинной МРТ. Аксиальный срез в режиме TIRM на уровне боковых желудочков мозга. Отмечается расширение желудочковой системы, перивентрикулярный лейкоареоз, мультиочаговое поражение белого вещества головного мозга

Fig. 1. Pronounced dyscirculatory changes in the brain in patients with LPA and HS according to routine MRI data. Axial section in TIRM mode at the level of the lateral ventricles of the brain. There is an expansion of the ventricular system, periventricular leukoareosis, multi-focal lesion of the white matter of the brain

коареоз и смешанная заместительная гидроцефалия, что являлось признаком выраженного дисциркуляторного поражения церебральных структур (рис. 1).

Участникам исследования также была проведена ДТ-МРТ с измерением КФА в основных структурах головного мозга. В работе был использован мануальный способ измерения КФА с выделением зон интереса с помощью МРТ-атласов трактов белого вещества [11].

Математическую обработку результатов проводили с использованием приложения Calc от LibreOffice 6.2 и IBM SPSS Statistics 21.0. Проверка гипотез о влиянии тех или иных факторов на уровень значений КФА проводилась для трактов, в которых отклонение между средними значениями для групп превышало 3%. Выборки, для которых определялся p-уровень достоверности гипотез, проверялись на нормальность (критерий Колмогорова–Смирнова). В случае выполнения этого критерия, уровень достоверности различий проверялся с помощью t-критерия Стьюдента.

#### Результаты и обсуждение

Было произведено сравнение билатеральных значений КФА проводящих путей головного мозга у пациентов группы ЛПА со значениями, полученными в группе сравнения. По результатам исследования с вы-

Таблица 2

## Зоны белого вещества головного мозга, отмеченные наиболее значимыми отклонениями между средними значениями КФА, М±m (t-test)

Areas of the white matter of the brain marked by the most significant deviations between the average CFA values, M±m (t-test)

Зоны головного мозга	Значения КФА, Группа ЛПА, n = 41	Значения КФА ГС, n = 49	p <
Верхний продольный пучок, правое полушарие	372,0 ± 7,5	390,7 ± 3,8	0,02
Верхний продольный пучок, левое полушарие	372,5 ± 8,2	397,8 ± 4,3	0,01
Передние отделы лучистого венца, правое полушарие	310,1 ± 7,5	$336,5 \pm 5,0$	0,01
Передние отделы лучистого венца, правое полушарие	$307,2 \pm 7,2$	329,2 ± 4,7	0,02
Нижний продольный пучок, правое полушарие	403,2 ± 10,6	466,9 ± 5,7	0,01
Нижний продольный пучок, левое полушарие	402,4 ± 9,7	466,6 ± 4,7	0,01
Переднее бедро внутренней капсулы, правое полушарие	547,6 ± 12,8	605,9 ± 5,1	0,01
Переднее бедро внутренней капсулы, левое полушарие	540,9 ± 12,2	594,4 ± 5,7	0,01

сокой достоверностью (p < 0,02) отмечалось снижение анизотропии у пациентов в группе ЛПА в следующих зонах: в верхнем продольном пучке (лобные доли), в области передних отделов лучистого венца (лобные доли), а также с достоверностью p < 0,01 — в переднем бедре внутренней капсулы (лобно-таламический путь) и в области нижнего продольного пучка (височные доли) (табл. 2).

Полученные данные в виде четырех зон головного мозга, в которых отмечено статистически значимое снижение КФА, говорят о том, что повреждение белого вещества неокортекса лобных и височных долей у ликвидаторов более выражено, чем у пациентов группы сравнения, максимально сходной по всем клиническим и рентгенологическим показателям с группой ликвидаторов.

Данные зоны содержат внутриполушарные ассоциативные тракты, связывающие между собой различные доли мозга. Верхний продольный пучок (семиовальные центры лобных долей) соединяет кортикальные поля лобной, теменной и височной долей, а также область вокруг сильвиевой щели. Передние отделы лучистого венца (лобные доли) представляют собой дорзальные префронтальные волокна и перекрещивающимися с ними передними лобно-затылочными пучками лучистого венца и волокнами лобных щипцов и в дальнейшем переходят в ассоциативный путь, соответствующий передней таламической лучистости, являющийся клинически важным для когнитивных функций [12]. Нижний продольный пучок (глубинные отделы височных долей) соединяет полюсные отделы височной доли с его медиальными частями —

парагиппокампальными извилинами и гиппокампом [13]. Переднее бедро внутренней капсулы соответствует передней таламической лучистости и обеспечивает двусторонние связи между таламусами и корой лобных долей.

Зоны неокортекса, в которых у ЛПА отмечалось более выраженное снижение КФА по сравнению с пациентами ГС, показаны на рис. 2.

Лобные и височные доли и, в особенности, лобноталамический (переднее бедро внутренней капсулы) путь являются зонами, потеря структурности которых влияет на когнитивные функции [14]. И именно эти зоны, по данным нашего исследования, подвергаются наиболее выраженным изменениям при воздействии факторов ликвидации аварии у ЛПА в отдаленном периоде. Сложно сказать, какая причина поражения (малые дозы радиации или стресс) имела ведущее значение при возникновении диффузной демиелинизации этих областей мозга. Также неизвестно, какова доля каждого звена общей цепи патогенеза, включающая в себя последовательные реакции от воздействия катехоломинов (гормонов стресса), высвобождения свободных радикалов с альтерацией эндотелия, до развития необратимых изменений стенки мелких и средних сосудов, ведущих к гипоперфузии неокортекса лобных и височных долей и, в конечном итоге, к его демиелинизации и атрофии.

В любом случае, основным практическим выводом нашего анализа является возможность предупреж-

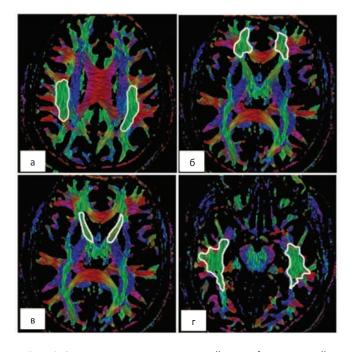


Рис. 2. Зоны, выделенные на цветной карте фракционной анизотропии, соответствуют верхнему продольному пучку (а), передним отделам лучистого венца (б), переднему бедру внутренней капсулы (в) и нижнему продольному пучку (r) Fig. 2. The zones highlighted on the color map of fractional anisotropy correspond to the upper longitudinal beam (a), the anterior parts of the radiant crown (6), the anterior femur of the inner capsule (в), and the lower longitudinal beam (г)

дения развития необратимого повреждения белого вещества лобных и височных долей при заблаговременном обследовании головного мозга у лиц опасных профессий, образ жизни которых может спровоцировать раннюю манифестацию сосудистой патологии мозга.

ДТ-МРТ является количественным методом, при применении которого возможно получение прогностической оценки с определением числовых критериев повреждения проводящих путей, могущих быть предикторами риска развития когнитивной дисфункции и риска инвалидизации пациентов при ДЭ [15].

#### Заключение

Микроструктурные поражения ассоциативных трактов неокортекса (лобных, височных долей и переднего бедра внутренней капсулы) у ликвидаторов

последствий аварии на Чернобыльской АЭС с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной воздействием комплекса факторов радиационной аварии на ЧАЭС, демонстрируют статистически значимое отклонение по отношению к пациентам группы сравнения.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать метод диффузионно-тензорной МРТ-визуализации как дополнительный к клиническим методам исследования головного мозга пациентов, подвергшихся комплексу воздействий факторов радиационной аварии в отдаленном периоде. ДТ-МРТ целесообразно выполнять при обследовании лиц, находящихся когорте риска раннего развития сосудистой патологии мозга (военнослужащие МЧС, спасатели, пожарные, ликвидаторы техногенных аварий) для предупреждения развития заболевания.

Radiation Medicine

Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 4. P. 43-47

#### Neocortex (Frontal and Temporal Lobe) Discirculatory Lesions of the Chernobyl Accident Liquidators at the Remote Period (Based on Diffusion Tensor MRI Data)

#### S.S. Aleksanin, S.V. Serebryakova, I.M. Levashkina

A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia, S-Petersburg, Russia E-mail: levashkina.ldc@yandex.ru

#### **ABSTRACT**

<u>Purpose:</u> To find the distinctive features of the white matter tracts' structural changes for Chernobyl accident liquidators with ebcephalopathy at the remote period using DT-MRI methods.

Material and methods: Chernobyl accident liquidators group (41 subjects) and group of control (49 subjects), all subjects with stage II of encephalopathy, mean age of liquidators' group 68.3 ± 6.9 years, gropup of control — 68.6 ± 5.8 years. All subjects were clinically examined to confirm encephalopathy stage, hypertension, diabetes (and prove patients of both groups have comparable level of damage of those deseases), as well as with routine MRI and DT-MRI protocols. According routine MRI results, all subjects of both groups had high level of discirculatory damages: multifocal lesions of white matter and periventricular leukoaraiosis, mixed replacement hydrocephalus.

Results: Liquidator's group average fraction anisotropy coefficient (CFA) had shown statistically significant reduction in four frontal and temporal lobe tracts of neocortex if compare with average CFA in the group of control: superior longitudinal fasciculi (p < 0.02); front sections of corona radiata (p < 0.02); anterior horn of internal capsule (p < 0.01), inferior longitudinal fasciculi (p < 0.01).

<u>Conclusion:</u> Frontal and temporal lobe tracts of neocortex, responsible for cognitive processes, are the most sensible to accident liquidation negative factors. Cerebral structure changes, found for group of liquidators, are similar to elder people with encephalopathy, but are clinically more strongly marked, what proves hyoptesis of early aging of liquidators' brain structures.

**Key words:** nuclear accidents, Chernobyl Nuclear Power Plant, Chernobyl accident liquidator, diffusion-tensor MRI (DT-MRI), fraction anysotropy (FA), cognitive disorders, discirculatory encephalopathy

For citation: Aleksanin SS, Serebryakova SV, Levashkina IM. Neocortex (Frontal and Temporal Lobe) Discirculatory Lesions of the Chernobyl Accident Liquidators at the Remote Period (Based on Diffusion Tensor MRI Data). Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):43-7 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-43-47

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1. Подсонная ИВ, Ефремушкин ГГ, Желобецкая ЕД. Биоэлектрическая активность головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией и артериальной гипертензией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;10:33-8. [Podsonnaia IV, Efremushkin GG, Zhelobetskaia ED. The bioelectric activity of the brain in discirculatory encephalopathy and arterial hypertension developed in the Chernobyl nuclear disaster liquidators. S.S. Korsakov J Neurol Psychiatry. 2012;10:33-8 (In Russ.)].
- 2. Бычковская ИБ, Гильяно НЯ, Федорцова РФ, Бедчер ФС. Об особой форме радиационной нестабильности. Радиационная
- биология. Радиоэкология. 2005;47(6):688-93. [Bychkovskaya IB, Giliano NYa, Fedortseva RF, Bedcher FS. About special form of radiation instability. Radiation Biology. Radioecology. 2005;47(6):688-93. (In Russ.)].
- 3. Левашкина ИМ, Алексанин СС, Серебрякова СВ, Грибанова ТГ. О влиянии малых и средних доз радиации на структуру проводящих путей головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (по данным рутинной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии). Радиационная гигиена. 2017;10(4):23-30. [Levashkina IM, Aleksanin SS, Serebryakova SV, Gribanova TG. Low and mean radiation doses impact on the cerebral tracts structure of the Chernobyl accident liquidators in the remote

- period (based on routine and diffusion-tensor magnetic resonance imaging data). Radiation Hygiene. 2017;10(4):23-30. (In Russ.)].
- 4. Ушаков ИБ, Бубеев ЮА. Стресс смертельно опасных ситуаций особый вид стресса. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2011;(4):5-8 [Ushakov IB, Bubeev YuA. Stress of deathful conditions as a special kind of stress. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2011;(4):5-8 (In Russ.)].
- 5. Игошина ТВ. Психофизиологическое обоснование применения метода ингаляции ксенона при коррекции невротических, связанных со стрессом расстройств у лиц опасных профессий. Дисс.канд. мед. наук. М. 2017. 147 с. [Igoshina TV. Psychophysiological rationale for the use of the xenon inhalation method for the correction of neurotic stress-related disorders in persons with dangerous occupations [dissertation]. Moscow. 2017. 147 p. (In Russ.)].
- 6. Ушаков ИБ, Федоров ВП. Воздействие факторов чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидатороввертолетчиков. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018;63(4):22-32. [Ushakov IB, Fyodorov VP. Impact of Chernobyl Accident Factors on Psychoneurological Status of Liquidators Helicopter-Pilots. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):22-32. (In Russ.)].
- 7. Оганесян НМ, Карапетян АГ. Отдаленные медицинские последствия аварии на ЧАЭС: биологический возраст и качество жизни ликвидаторов. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2014;1(11):90-7. [Hovhannisyan NM, Karapetyan AG. The remote medical consequences of failure on Chernobyl NPP: biological age and quality of the life of liquidators. Medical and Biological Problems of Life Activity. 2014;1(11):90-7. (In Russ.)].
- 8. Китаев СВ, Попова ТА. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012;6(1):48-53. [Kitaev SV, Popova TA. Principles of diffusion tensor imaging and its application to neuroscience. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2012;6(1):48-53. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

- Viviano RP, Hayes JM, Pruitt P, Fernandez ZJ, van der Grond J, et al. Aberrant memory system connectivity and working memory performance in subjective cognitive decline. NeuroImage. 2018. DOI: doi.org/10.1016/j.neuroimage. 2018.10.015.
- 10. Левашкина ИМ, Серебрякова СВ, Тихомирова ОВ, Китайгородская ЕВ. Диагностические критерии пороговых значений фракционной анизотропии в оценке риска когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной патологией головного мозга. Лучевая диагностика и терапия. 2019;2:59-65. DOI: 10.22328/2079- 5343-2019-10-2-59-65. [Levashkina IM, Serebryakova SV, Tikhomirova OV, Kitaigorodskaya EV. Threshold fraction anisotropy level and vascular dementia prediction for subjects with diagnosed encephalopathy. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2019;2:59-65. (In Russ.)].
- 11. Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher LM, Van Zijl PCM.MRI atlas of human white matter. Elsevier. 2010. 284 p.
- 12. Zakszewski E, Adluru N, Tromp do PM, Kalin N, Alexander AL. A diffusion-tensor-based white matter atlas for rhesus macaques. PLoS ONE. 2014;9(9). DOI: 10.1371/journal.pone.0107398.
- 13. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual *in vivo* dis-sections. Cortex. 2008;44(8):1105-32. DOI: 10.1016/j.cortex.2008.05.004.
- 14. Liu J, Liang P, Yin L, Shu N, Zhao T, Xing Y, et al. White Matter Abnormalities in Two Different Subtypes of Amnestic Mild Cognitive Impairment. PLoS One. 2017;12(1). DOI: 10.1371/journal.pone.0170185.
- 15. Серебрякова СВ, Алексанин СС, Левашкина ИМ. Оценка риска когнитивного снижения при дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. Под ред. С.С. Алексанина. Методические рекомендации. СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова. 2019. 34 с. [Serebryakova SV, Aleksanin SS, Levshkina IM, eds. Cognitive decline risk and the consequenses assessment for Chernobyl accident liquidators with diagnosed encephalopathy using diffusion-tensor MRI. 1st ed. St.-Petersburg: The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia; 2019. 34 p. (In Russ.)].

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 15.08.2020. Принята к публикации: 01.09.2020. Article received: 15.08.2020. Accepted for publication: 01.09.2020.

#### Т.В. Азизова<sup>1</sup>, Н. Хамада<sup>2</sup>, Е.С. Григорьева<sup>1</sup>, Е.В. Брагин<sup>1</sup>

## РИСК КАТАРАКТЫ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

1 Южно-Уральский институт биофизики, Россия, Челябинская область, Озерск

 $^2$  Научно-исследовательская лаборатория ядерных технологий, Центральный исследовательский институт электроэнергетической промышленности, Япония, Токио

Контактное лицо: Азизова Тамара Васильевна, clinic@subi.su

#### РЕФЕРАТ

<u>Цель:</u> Оценка рисков различных типов катаракты в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

Материал и методы: Настоящее ретроспективное когортное исследование включало 22377 работников, впервые нанятых на предприятие атомной промышленности в период 1948–1982 гг. и наблюдавшихся до конца 2008 г. В изучаемой когорте работников за весь период наблюдения были зарегистрированы 3132 случая кортикальной катаракты, 1239 случаев задней субкапсулярной катаракты и 2033 случая ядерной катаракты в течение 486245, 489162, 492004 человеко-лет наблюдения соответственно.

Результаты: Обнаружена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости задней субкапсулярной (ЗСК), кортикальной и ядерной катарактами от суммарной дозы облучения. Избыточный относительный риск на единицу дозы (ИОР/Зв) внешнего гамма-облучения составил 0,91 (95 % ДИ: 0,67–1,20) для ЗСК, 0,63 (95 % ДИ: 0,49–0,76) для кортикальной катаракты и 0,47 (95 % ДИ: 0,35–0,60) для ядерной катаракты. При исключении поправки на дозу нейтронного облучения, а также при включении дополнительных поправок на индекс массы тела и индекс курения ИОР/Зв внешнего гамма-облучения уменьшался для всех типов катаракты. Однако дополнительная поправка на глаукому лишь незначительно увеличивала риски заболеваемости кортикальной и ядерной катарактой (но не ЗСК). Включение поправки на наличие сахарного диабета уменьшало ИОР/Зв внешнего гама-облучения лишь для заболеваемости ЗСК. Повышенные риски заболеваемости катарактой всех типов наблюдались как у мужчин, так и у женщин изучаемой когорты, но ИОР/Зв был статистически значимо выше у женщин (р < 0,001), особенно для ЗСК-катаракты.

<u>Заключение:</u> Заболеваемость катарактой различных типов в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, зависит от суммарной дозы внешнего гамма-облучения.

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, хроническое облучение, работники ПО «Маяк», задняя субкапсулярная катаракта, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, гендерные различия

**Для цитирования:** Азизова Т.В., Хамада Н., Григорьева Е.С., Брагин Е.В. Риск катаракты различных типов в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):48-57.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-48-57

#### Введение

Известно, что ионизирующее излучение повышает риск развития катаракты [1-3]. В последние десятилетия в ходе клинических и эпидемиологических исследований были получены доказательства повышенного риска задней субкапсулярной (ЗСК) и, в меньшей степени, кортикальной катаракты у лиц, подвергшихся облучению [2-10]. Однако до сих пор отсутствуют данные о риске развития катаракты различных типов в когортах лиц, подвергшихся хроническому облучению с низкой мощностью дозы.

Работники первого в Российской Федерации крупного предприятия атомной промышленности производственного объединения (ПО) «Маяк», подверглись хроническому облучению с низкой мощностью дозы. Это одна из немногих уникальных когорт в мире, в которой исследования рисков неопухолевых эффектов (болезни системы кровообращения, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, болезнь Паркинсона и др.) [11-15] проводятся в соответствии со строгими эпидемиологическими критериями [16, 17]. В недавно опубликованной статье [18] впервые показана статистически значимая линейная зависимость заболеваемости старческой катарактой от дозы внешнего облучения в когорте работников ПО «Маяк», но без учета морфологического типа катаракты.

Целью настоящего исследования являлась оценка риска развития катаракты различных типов в зависимости от дозы профессионального хронического внешнего гамма-облучения с учетом нейтронного облучения и нерадиационных факторов.

#### Материал и методы

#### Изучаемая когорта и период наблюдения

Это исследование является ретроспективным когортным исследованием. Изучаемая когорта включала всех работников производственного объединения (ПО) «Маяк», впервые нанятых на один из основных заводов (реакторы, радиохимический, плутониевый) в период с 1 января 1948 г. по 31 декабря 1982 г., независимо от пола, возраста, национальной принадлежности, профессии, продолжительности работы и других характеристик (22377 человек; 25,4 % — женщины).

Период наблюдения за когортой начинался от даты найма на один из основных заводов и продолжался до первого из следующих событий: даты первой регистрации катаракты того или иного морфологического типа; даты установления диагноза старческой катаракты для тех работников, у которых не установлен тип; даты смерти; 31 декабря 2008 г. для живых работников, проживающих в г. Озёрске (резиденты); даты последней медицинской информации для работников-резидентов с неизвестным жизненным стату-

сом и для тех работников, кто выехал из г. Озёрска на другое постоянное место жительства (мигранты).

В табл. 1 представлена подробная характеристика изучаемой когорты. На момент найма на предприятие средний возраст у мужчин составил  $24,1\pm7,1$  лет (здесь, и далее  $\pm$  стандартное отклонение) и у женщин —  $27,3\pm8,0$  лет. Средняя продолжительность работы на  $\Pi O$  «Маяк» была  $18,0\pm14,3$  лет.

К концу периода наблюдения жизненный статус известен для 95 % членов изучаемой когорты; 53,5 % из них умерли и 46,5 % живы. Средний возраст на момент смерти у мужчин составил 61,5  $\pm$  13,6 лет, у женщин — 70,5  $\pm$  12,4 лет, а средний возраст тех, кто жив — 68,5  $\pm$  10,4 лет и 76,6  $\pm$  9,8 лет соответственно.

Все случаи катаракты закодированы согласно Международной классификации болезней 9 пересмотра (МКБ-9) [19]. Изучаемыми эффектами являлись три различных морфологических типа (ЗСК, кортикальная, ядерная) старческой катаракты (код МКБ-9-366.1). Как сообщалось ранее [18], все работники ПО «Маяк» проходили обязательный предварительный медицинский осмотр (до найма на предприятие) и ежегодное медицинское обследование, включающие стандартное офтальмологическое обследование, в течение всего периода наблюдения. На основе медико-дозиметрической базы данных «Клиника» [20] были идентифицированы все случаи катаракты, зарегистрированные у работников изучаемой когорты за весь период наблюдения, вне зависимости от причины ее возникновения, — 5222 случая. Следует отметить, что на момент найма ни у одного из работников не было старческой катаракты, и ни одному из них не проводилась операция по удалению катаракты. Подавляющее большинство случаев (4930 (94,4 %) случаев) составили случаи старческой катаракты. Следует отметить, что тип катаракты (ЗСК, кортикальная или ядерная) устанавливался врачом-офтальмологом при осмотре расширенного зрачка с помощью щелевой лампы во время обязательных ежегодных профилактических медицинских осмотров, а также других посещений офтальмолога. Исследование остроты зрения и внутриглазного давления были обязательными во время обследования. Был проведен дополнительный контроль качества (верификация) всех случаев старческой катаракты, используя архивные и текущие медицинские документы.

В итоге, в изучаемой когорте работников были подтверждены 84,7 % случаев старческой катаракты, которые были включены в исследование — 4177 случаев. Следует отметить, что у 3701 работников при установлении диагноза старческой катаракты были зарегистрированы разные морфологические типы катаракты и/или их сочетания. При дальнейшем наблюдении у 1221 (33,0 %) работников наблюдалось развитие старческой катаракты, и дополнительно были диагностированы другие морфологические типы катаракты. В настоящем анализе учитывались все впервые установленные типы катаракты за весь период наблюдения (т.е. на дату установления диагноза старческой катаракты и позднее, при выявлении другого типа), независимо от того, в каком глазу (правом или левом) впервые был диагностирована катаракта изучаемого

Таблица 1

### Xарактеристика изучаемой когорты Characteristics of the cohort under study

Char	acteristi	es of the	Colloit	under 5		
Распределе	Распределение работников в зависимости от возраста на дату найма на предприятие					
Возраст на дату	Мужч	ины	Жени	цины	Обаз	пола
найма, лет	Число	%	Число	%	Число	%
< 20	5221	32,80	714	13,77	5935	28,13
20-24	5602	35,20	1842	35,53	7444	35,28
25-29	2470	15,52	1013	19,54	3483	16,51
30-34	1033	6,49	573	11,05	1606	7,61
35-39	753	4,73	555	10,71	1308	6,20
> 40	837	5,26	487	9,39	1324	6,27
Итого	15916	100,00	5184	100,00	21100	100,00
Распределе	ние рабо	тников		мости (		
Возраст на	Мужч		Жени		Оба	пола
конец периода	IVIYA	Imilbi	жени	Į PITIDI	Oou	liona
наблюдения, лет	Число	%	Число	%	Число	%
< 40	6451	40,53	1545	29,80	7996	37,90
41-50	2039	12,81	423	8,16	2462	11,67
51-60	3333	20,94	975	18,81	4308	20,42
61-70	3174	19,94	1492	28,78	4666	22,11
> 70	919	5,77	749	14,45	1668	7,91
Итого	15916	100,00	5184	100,00	21100	100,00
	деление іжительн					
Продолжи-	Мужч	нины	Жени	цины	Обаз	пола
тельность работы, лет	Число	%	Число	%	Число	%
< 1	1082	6,80	283	5,46	1365	6,47
1-10	7856	49,36	2616	50,46	10472	49,63
> 10	6978	43,84	2285	44,08	9263	43,90
Итого	15916	100,00	5184	100,00	21100	100,00
Распределение вн	работни нешнего	ков в за гамма-с	висимос блучени	ти от су я (Н <sub>р</sub> (10	ммарно	й дозы
Доза облуче-	Мужч	нины	Жени	цины	Обаз	пола
ния, Зв	Число	%	Число	%	Число	%
< 0,25	8318	52,26	3082	59,45	11400	54,03
0,25-0,5	2553	16,04	637	12,29	3190	15,12
0,5-1,0	2140	13,45	633	12,21	2773	13,14
> 1,0	2905	18,25	832	16,05	3737	17,71
Итого	15916	100,00	5184	100,00	21100	100,00
Распределение		ков в за	висимос	ти от су		
	Мужч		Жени	-	Оба	пола
Нейтронная доза, Зв	Число	%	Число	%	Число	%
< 0,01	1428	42,65	298	52,56	1726	44,09
0,01-0,05	1255	37,49	200	35,27	1455	37,16
> 0,05	665		69		734	
		19,86		12,17		18,75
Итого	3348	100,00	567	100,00	3915	100,00

типа. Каждый морфологический тип катаракты (ЗСК, кортикальная, ядерная) анализировали отдельно.

#### Дозиметрия

В исследовании использованы данные о поглощенных дозах внешнего гамма- и нейтронного излучения из дозиметрической системы работников «Маяка» — 2008 (ДСРМ-2008), разработанной в рамках программы российско-американского сотрудничества [21, 22]. В ДРСМ-2008 доступны поглощенные дозы для 18 органов, но, к сожалению, отсутствует доза на хрусталик глаза. Поэтому в настоящем исследовании была использована индивидуальная поглощенная доза равномерного гамма-облучения на глубине 10 мм в точке ношения дозиметра — амбиентный эквивалент дозы H<sub>p</sub>(10) (далее в тексте «доза внешнего гамма-облучения») и индивидуальная поглощенная доза нейтронного излучения на глубине 10 мм в месте ношения дозиметра — амбиентный эквивалент дозы H<sub>D</sub>(10)п (далее в тексте «доза внешнего нейтронного облучения») [23]. Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения у мужчин составила 0,54 ± 0,76 Зв, у женщин —  $0,44 \pm 0,65$  Зв, а средняя суммарная доза нейтронного облучения —  $0.03 \pm 0.08$  и  $0.03 \pm 0.09$  Зв соответственно. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от дозы облучения представлено в табл. 1.

#### Статистический анализ

Настоящий анализ был ограничен периодом проживания в г. Озёрске, т.к. информация о заболеваниях, результатах ежегодного обследования глаза и нерадиационных факторах была недоступной для мигрантов после их выезда из г. Озёрска. Из исследования были исключены 43 работника, подвергшиеся острому гамма-нейтронному облучению высокой мощности, приведшему к развитию у них острой лучевой болезни. Следует отметить, что в этой группе у 8 работников была диагностирована «радиационная катаракта», развившаяся в течение короткого периода времени после острого облучения в дозах выше 6 Гр. Также были исключены 1234 работника, у которых отсутствовала медицинская информация в связи с потерей медицинских карт.

Для каждого типа катаракты (кортикальная, ЗСК, ядерная) анализ выполнялся отдельно.

Анализ включал оценку относительного риска (OP) для категорий из одной или нескольких переменных с поправкой на другие переменные. ОР рассчитывался по методу максимального правдоподобия с помощью модуля AMFIT программы EPICURE [24]. 95 %-доверительные интервалы для оценок относительного риска и *р*-значения для проверки статистической значимости были получены с помощью методов правдоподобия, используя модуль AMFIT.

На первом этапе было изучено влияние внешнего гамма-облучения на заболеваемость катарактой различных типов с учетом нерадиационных факторов и нейтронного облучения (с помощью стратификации) — категориальный анализ.

Помимо категориального анализа, были построены тренды заболеваемости в зависимости от дозы

облучения с помощью метода пуассоновской регрессии, с использованием модуля AMFIT программы EPICURE. В частности, избыточный относительный риск на единицу дозы (ИОР/Зв), описывался с помощью линейного тренда от дозы внешнего облучения с поправкой (с помощью стратификации) на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст (< 20, 20-25, ..., 80-85, > 85 лет), интервал даты рождения (< 1910, 1910–1920, 1920–1930, 1930–1940, 1940–1950, > 1950 год) и дозу нейтронного облучения. При этом доза нейтронного облучения рассматривалась как категориальная переменная и имела следующие категории: < 0,01, 0,01-0,025, 0,025-0,05, 0,05-0,10, > 0,10, неизмеренный 0,00. Работники, которые предположительно не подвергались нейтронному облучению, не исключались из анализа, а относились к категории «неизмеренный 0,00». Т.е. используемая модель пуассоновской регрессии имела вид:

$$l = \lambda_0(s, aa, bc, dn) \times (1 + \beta \times D), \tag{1}$$

где l — показатель заболеваемости катарактой различных типов;  $\lambda_0$  — фоновый показатель заболеваемости катарактой различных типов (для работников с нулевой дозой); s — пол; aa — достигнутый возраст; bc — интервал даты рождения; dn — суммарная доза нейтронного облучения в Зв; b — ИОР/Зв; D — суммарная доза внешнего гамма-облучения в Зв.

Кроме того, были проведены анализы чувствительности для изучения влияния на полученные оценки риска дополнительных нерадиационных факторов, таких как: индекс массы тела (ИМТ) (меньше нормы, норма, больше нормы, неизвестно); наличие диагноза сахарного диабета, глаукомы или миопии высокой степени до даты установления типа катаракты; статус курения и употребление алкоголя; индекс курения (< 10, 10–20, > 20 пачка×лет) вместо статуса курения; исключение поправки на дозу нейтронного облучение; исключение работников с нулевой дозой внешнего гамма-облучения; использование различных периодов лагирования (0, 5, 10, 15 и 20) для доз внешнего и нейтронного облучения.

При лагировании доз внешнего гамма- и нейтронного облучения человеко-годы считались от начала работы, а первые x лет после начала работы были отнесены к категории нулевой дозы при лагировании дозы внешнего/нейтронного облучения на x лет.

Также была изучена модификация радиогенного риска заболеваемости катарактой различных типов в зависимости от пола, достигнутого возраста и возраста на момент найма на ПО Маяк (с оценкой гетерогенности и лог-линейного тренда ИОР/Зв с достигнутым возрастом). Критерий лог-линейного тренда ИОР/Зв с достигнутым возрастом в сравнении с ИОР/Зв, включая и не включая поправку на достигнутый возраст, был центрирован к 50 годам. В настоящем анализе достигнутый возраст учитывался как непрерывная (а не дискретная) переменная, рассчитываемая для всех страт. Все критерии значимости являлись двусторонними.

Сведения об отношении работников к курению учитывались за весь период наблюдения и оценива-

лись с помощью качественного и количественного показателей. Качественный показатель принимал значения: неизвестно, никогда не курил, когда-либо курил. Никогда не курившим считали работника, если на протяжении нескольких опросов во время ежегодных обязательных медицинских обследований он/ она говорил, что никогда не курил. В качестве количественного показателя был использован индекс курения. Индекс курения (ИК) вычисляли по формуле: ИК = количество пачек сигарет, выкуриваемых ежедневно × продолжительность курения (лет). Индекс курения измерялся в единицах пачка×лет и был равен нулю у никогда не куривших работников.

Сведения об отношении работников к употреблению алкоголя учитывались также за весь период наблюдения и оценивались только с помощью качественного показателя, который принимал значения: неизвестно, когда-либо употреблявший, никогда не употреблявший. Никогда не пьющим считали работника, если на протяжении нескольких опросов во время ежегодных обязательных медицинских обследований он/она говорил, что никогда не пил.

ИМТ рассчитывался как масса тела (кг), деленная на рост в квадрате (м²). Для интерпретации оценки ИМТ использовалась классификация ВОЗ: ИМТ < 18,5 кг/м² считали дефицитом веса, ИМТ 18,5–24,9 кг/м² считали нормальным весом; ИМТ 25,0–29,9 кг/м² считали избыточным весом, и ИМТ  $\geq$  30 кг/м² считали ожирением. В настоящем исследовании ИМТ учитывали как качественный параметр по категориям «неизвестно», «ниже нормы», «норма», «выше нормы».

В настоящем исследовании принимались во внимание только те случаи сахарного диабета, глаукомы и миопии высокой степени, которые были зарегистрированы до установления типа катаракты. Высокой считалась миопия, если степень рефракции составляла 6 и более диоптрий. В настоящем анализе учитывались случаи глаукомы, диагностированные офтальмологом до установления диагноза катаракты независимо от типа глаукомы. Диагноз сахарного диабета устанавливался эндокринологом в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями.

Для проведения настоящего исследования, основанного на данных медицинской документации, непосредственного контакта с членами когорты не требовалось.

Дизайн исследования был рассмотрен и одобрен Наблюдательным советом ЮУрИБФ, который подтвердил, что необходимости в получении информированных согласий на участие в этом исследовании не было.

#### Результаты

В изучаемой когорте работников за весь период наблюдения были зарегистрированы 3132 случая кортикальной катаракты, 1239 случаев задней субкапсулярной катаракты и 2033 случая ядерной катаракты в течение 486245, 489162, 492004 человеко-лет наблюдения соответственно. Распределение работников в зависимости от достигнутого возраста на дату уста-

Таблица 2
Распределение работников в зависимости от возраста на дату установления диагноза
Distribution of employees by age at the date of diagnosis

1 , , , ,							
Возраст на	Муж	чины	Жені	цины	Оба	Оба пола	
дату уста- новления диагноза, лет	Число	%	Число	%	Число	%	
	Задняя	субкапс	улярная	катаракт	ra		
< 40	7	0,97	2	0,39	9	0,73	
41-50	40	5,55	13	2,51	53	4,28	
51-60	125	17,34	58	11,20	183	14,77	
61-70	305	42,30	218	42,08	523	42,21	
≥ 70	244	33,84	227	43,82	471	38,01	
Всего	721	100,00	518	100,00	1239	100,00	
	Ko	ртикалы	ная катар	ракта			
< 40	7	0,35	11	0,96	18	0,57	
41-50	133	6,71	45	3,92	178	5,68	
51-60	492	24,81	221	19,23	713	22,77	
61-70	1017	51,29	628	54,66	1645	52,52	
≥ 70	334	16,84	244	21,24	578	18,45	
Всего	1983	100,00	1149	100,00	3132	100,00	
		Ядерная	катарак	та			
< 40	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
41-50	30	2,41	7	0,89	37	1,82	
51-60	169	13,59	71	9,00	240	11,81	
61-70	610	49,04	311	39,42	921	45,30	
≥ 70	435	34,97	400	50,70	835	41,07	
Всего	1244	100,00	789	100,00	2033	100,00	

новления морфологического типа катаракты представлено в табл. 2. Следует отметить, что в изучаемой когорте работников доля ядерной катаракты, установленной в возрасте до 60 лет (13,6 %) была статистически значимо меньше, чем доли кортикальной и ЗСК-катаракты (29,0 % и 19,8 % соответственно). Напротив, доля ядерной катаракты, установленной в возрасте после 60 лет (86,4 %), была статистически значимо больше по сравнению с долей кортикальной и ЗСК-катаракты (71,0 % и 80,2 % соответственно).

В табл. З представлены результаты категориального анализа заболеваемости катарактой отдельных типов в различных дозовых группах. Повышенный ОР заболеваемости ЗСК, кортикальной катарактой и ядерной катарактой был обнаружен во всех изучаемых дозовых группах по сравнению с референс-группой, включающей работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной дозе менее 0,25 Зв. При увеличении дозы внешнего гамма-облучения ОР заболеваемости ЗСК-катарактой повышался от 1,37 (95 % ДИ: 1,14–1,64) до 2,55 (95 % ДИ: 2,06–3,15); ОР заболеваемости кортикальной катарактой — от 1,36 (95 % ДИ: 1,22–1,52) до 2,25 (95 % ДИ: 1,98–2,57); и ОР заболеваемости ядерной катарактой — от 1,36 (95 % ДИ: 1,19–1,56) до 2,01 (95 % ДИ: 1,72–2,35).

Избыточный относительный риск на единицу дозы (ИОР на 1,0 Зв, ИОР/Зв) для заболеваемости

Таблица 3

Относительные риски (OP) заболеваемости катарактой различных типов в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения Relative risks (RR) of cataract incidence of various types depending on the total dose of external gamma radiation

Диапазон доз облуче- ния, Зв,	Средняя суммар- ная доза, Зв	Человеко- годы на- блюдения	Число случаев катаракты	ОР (95 % ДИ)
	Задняя су	бкапсулярна	я катаракта	
(0-0,25)	0,08	258236	404	1
(0,25-0,50)	0,36	69960	186	1,37 (1,14–1,64)
(0,50-0,75)	0,62	36048	103	1,37 (1,09–1,72)
(0,75-1,00)	0,87	26388	118	2,10 (1,69–2,61)
(1,00-1,25)	1,12	18647	86	2,16 (1,69–2,77)
(1,25-1,50)	1,37	15544	89	2,70 (2,11-3,45)
(1,50-2,00)	1,73	20532	110	2,64 (2,10-3,31)
≥2,00	2,64	26234	136	2,55 (2,06–3,15)
	Корт	икальная ка	гаракта	
(0-0,25)	0,08	257847	1082	1
(0,25-0,50)	0,36	69593	518	1,36 (1,22–1,52)
(0,50-0,75)	0,62	35805	273	1,29 (1,12-1,48)
(0,75-1,00)	0,87	26062	261	1,73 (1,50-2,00)
(1,00-1,25)	1,12	18331	189	1,87 (1,59–2,20)
(1,25-1,50)	1,37	15237	192	2,11 (1,79–2,48)
(1,50-2,00)	1,72	20183	254	2,13 (1,84-2,46)
≥2,00	2,63	25615	351	2,25 (1,98–2,57)
	ЯД	церная катар	акта	
(0-0,25)	0,08	259059	650	1
(0,25-0,50)	0,36	70279	321	1,36 (1,19–1,56)
(0,50-0,75)	0,62	36285	191	1,33 (1,13-1,57)
(0,75-1,00)	0,87	26631	166	1,51 (1,26–1,80)
(1,00-1,25)	1,12	18836	135	1,81 (1,49-2,19)
(1,25-1,50)	1,37	15781	137	2,01 (1,65-2,43)
(1,50-2,00)	1,73	20776	177	1,91 (1,60-2,27)
≥2,00	2,64	26775	252	2,01 (1,72-2,35)

катарактой различных типов (ЗСК, кортикальной и ядерной) в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения на основе линейной модели с учетом нерадиационных факторов и дозы нейтронного облучения представлен в табл. 4.

Обнаружена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости ЗСК-катарактой от суммарной дозы внешнего гамма-облучения; ИОР/Зв = 0,91 при 95 % ДИ: 0,67–1,20 — см. табл. 4 и рис. 1а. При исключении поправки на дозу нейтронного облучения риск заболеваемости ЗСК-катарактой снижался (ИОР/Зв = 0,86 при 95 % ДИ: 0,64 1,13). Величина риска заболеваемости ЗСК-катарактой практически не изменялась при лагировании на 5, 10, и 15 лет, но снижалась при использовании 20-летнего периода лагирования (ИОР/Зв = 0,87 при 95 % ДИ: 0,65–1,14). Включение дополнительных поправок на статус курения и статус употребления алкоголя приводило к увеличению риска заболеваемости ЗСК-катарактой.

#### Таблица 4

## Риск заболеваемости катарактой различных типов в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения (с поправкой на нерадиационные факторы и дозу нейтронного облучения)

The risk of cataract incidence of various types depending on the dose of external gamma radiation (adjusted for non-radiation factors and the dose of neutron radiation)

	non-radiation factors and the dose of neutron radiation)				
Анализ		<u>ИОР/Зв (95 % ДИ)</u>			
	3CK	Кортикальная	_		
Основной, 0 лаг		0,63 (0,51-0,76)			
Основной, 5-летний лаг	0,90 (0,67–1,19)	0,62 (0,50-0,75)	0,47 (0,35–0,60)		
Основной, 10-летний лаг	0,90 (0,67–1,18)	0,62 (0,51-0,76)	0,47 (0,35–0,61)		
Основной, 15-летний лаг	0,92 (0,68–1,20)	0,63 (0,51-0,77)	0,48 (0,36-0,61)		
Основной, 20-летний лаг	0,87 (0,65–1,14)	0,58 (0,46-0,70)	0,43 (0,32-0,55)		
Основной с поправкой на курение и употребление алкоголя, 0 лаг	0,96 (0,70–1,29)	0,68 (0,55-0,84)	0,48 (0,35-0,63)		
Дог	полнительные п	оправки (0 лаг)			
ИМТ	0,83 (0,60-1,12)	0,56 (0,45-0,70)	0,41 (0,30-0,55)		
Диабет	0,85 (0,62-1,12)	0,61 (0,50-0,75)	0,44 (0,32-0,57)		
Глаукома	0,88 (0,65-1,16)	0,64 (0,52-0,78)	0,46 (0,34-0,59)		
Миопия	0,89 (0,65–1,17)	0,62 (0,50-0,75)	0,46 (0,34-0,60)		
Индекс курения	0,86 (0,62–1,14)	0,60 (0,48-0,73)	0,42 (0,30-0,55)		
Исключение поправки на нейтронную дозу, 0 лаг	0,86 (0,64–1,13)	0,60 (0,48-0,72)	0,43 (0,32-0,56)		
A	анализ (0 лаг) ог	раниченный			
Мужчины	0,46 (0,27-0,72)	0,42 (0,30-0,56)	0,36 (0,23-0,51)		
Женщины	1,74 (1,21-2,46)	1,07 (0,82–1,38)	0,68 (0,46-0,95)		
Критерий неоднородности	<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,001	p = 0,02		
	Достигнутый в	возраст, лет			
< 60	0,50 (0,14-1,08)	0,38 (0,21-0,58)	0,80 (0,38-1,48)		
60-69	0,67 (0,39-1,05)	0,70 (0,53-0,91)	0,22 (0,10-0,37)		
70+	1,49 (0,98-2,23)	0,83 (0,54-1,24)	0,74 (0,51-1,02)		
Критерий неоднородности	p = 0,01	p = 0,02	p < 0,001		
Критерий лог-линейного тренда	p < 0,001	p = 0,11	p < 0,001		
	Возраст на дату	л найма, лет			
< 30	0,65 (0,42-0,96)		0,43 (0,28-0,61)		
30-39	0,10 (n/a-0,67)	0,59 (0,28-1,04)			
40+	0,01 (n/a-1,98)	0,32 (0,01-0,85)	0,52 (0,03-1,51)		
Критерий неоднородности	p = 0,13	<i>p</i> > 0,50	<i>p</i> > 0,50		

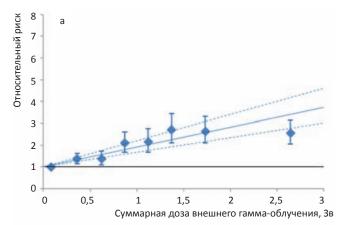
Примечание: п/а — недоступно

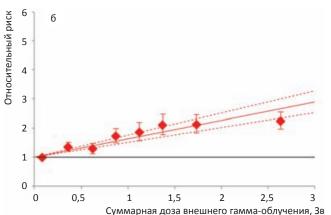
Напротив, включение дополнительных поправок на другие нерадиационные факторы (ИМТ, сахарный диабет, глаукома, миопия и индекс курения) приводило к снижению риска заболеваемости ЗСК.

Избыточный относительный риск на единицу дозы для заболеваемости ЗСК-катарактой у женщин был статистически значимо выше по сравнению с мужчинами (p < 0,001). Риск заболеваемости ЗСК-катарактой был повышенным во всех возрастных группах, и различия между ними были статистически значимыми (p = 0,01). Кроме того, был обнаружен статистически значимый лог-линейный тренд увеличения риска ЗСК-катаракты с увеличением достигнутого возраста (p < 0,001). Повышенный риск заболеваемости ЗСК на единицу дозы выявлен лишь у работников, впервые нанятых на ПО «Маяк» в возрасте моложе 30 лет (ИОР/Зв = 0,65 при 95 % ДИ: 0,42-0,96); но, как показал тест на гетерогенность, различия были статистически не значимыми (p = 0,13).

Обнаружена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости кортикальной катарактой от суммарной дозы внешнего гамма-облучения; ИОР/3в = 0.63 (95 % ДИ: 0.51-0.76) — см. табл. 4 и рис.16. Исключение поправки на дозу нейтронного облучения приводило к снижению риска (ИОР/Зв = 0,60 при 95 % ДИ: 0,48-0,72). Оценка риска заболеваемости кортикальной катарактой не изменялась при лагировании на 5, 10, 15 лет и снижалась при 20-летнем периоде лагировании (ИОР/Зв = 0.58 при 95 % ДИ: 0.46-0.70). Включение дополнительных поправок на статус курения и статус употребления алкоголя приводило к увеличению риска заболеваемости кортикальной катарактой, а введение дополнительных поправок на ИМТ, диабет и индекс курения вместо статуса курения — к снижению риска, в то время как введение дополнительных поправок на глаукому и миопию практически не изменяло величину риска. Повышенный риск заболеваемости кортикальной катарактой обнаружен как у мужчин, так и у женщин, но ИОР/Зв у женщин был статистически значимо выше по сравнению с мужчинами (р < 0,001). Риск заболеваемости кортикальной катарактой был повышенным во всех возрастных группах; и различия были статистически значимыми (p < 0.02), но тренд увеличения риска кортикальной катаракты с увеличением достигнутого возраста был статистически незначимым (p = 0,11). Риск заболеваемости кортикальной катарактой не зависел от возраста найма на предприятие (p > 0.50).

Обнаружена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости ядерной катарактой от суммарной дозы внешнего гамма-облучения; ИОР/ Зв = 0,47 при 95 % ДИ: 0,35-0,60 — см. табл. 4 и рис. 1в. При исключении поправки на дозу нейтронного облучения риск заболеваемости ядерной катарактой снижался (ИОР/Зв = 0,43 при 95 % ДИ: 0,32-0,56). Величина риска заболеваемости ядерной катарактой не изменялась при лагировании на 5, 10, 15 лет и снижалась при 20-летнем периоде лагирования (ИОР/Зв = 0,43 при 95 % ДИ: 0,32-0,55). Включение дополнительных поправок на статус курения и статус употребления алкоголя практически не изменяло оценку риска, а включение поправок на ИМТ, сахарный диабет и индекс курения приводило к снижению риска заболеваемости ядерной катарактой. Были обнаружены статистически значимые различия риска заболеваемости ядерной катарактой между мужчинами и женщинами (p < 0.02) и





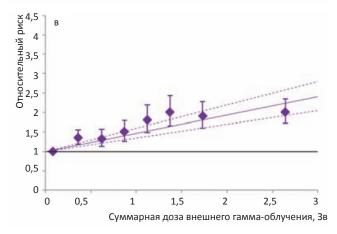


Рис. 1. Риск заболеваемости катарактой в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения: а) ЗСК-катаракта; б) кортикальная катаракта в) ядерная катаракта Fig. 1. Risk of cataract incidence depending on the dose of external gamma radiation: a) Zsc cataract; б) cortical cataract; в) nuclear cataract

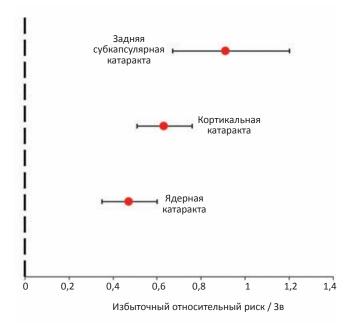
группами работников с разным достигнутым возрастом (p < 0,001). Также был обнаружен статистически значимый лог-линейный тренд уменьшения риска заболеваемости ядерной катарактой с увеличением достигнутого возраста (p < 0,001). Не выявлено зависимости риска заболеваемости ядерной катарактой от возраста найма на предприятие (p > 0,50).

#### Обсуждение

Ранее в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» была показана статистически значимая линейная за-

висимость заболеваемости старческой катарактой от дозы внешнего гамма-облучения с учетом поправок на нейтронную дозу и нерадиационные факторы (ИОР/3в = 0.28 при 95 % ДИ: 0.20-0.37) [18]. Настоящее исследование является первым исследованием риска заболеваемости старческой катарактой отдельных типов (ЗСК, кортикальной и ядерной) в этой же когорте работников, подвергшихся хроническому облучению с низкой мощностью дозы. В результате настоящего исследования обнаружена статистически значимая линейная зависимость всех типов старческой катаракты от дозы внешнего гамма-облучения; для 3CK-катаракты MOP/3B = 0.91 (95 % ДИ: 0.67–1.20);для кортикальной катаракты ИОР/Зв = 0,63 (95 % ДИ: 0,51-0,76); и для ядерной катаракты ИОР/Зв = 0,47 (95 %) ДИ: 0,35-0,60) — см. рис. 2. Следует подчеркнуть, что избыточный относительный риск на единицу дозы для всех типов катаракты снижался при исключении из модели поправки на дозу нейтронного облучения.

Ранее было показано, что заболеваемость старческой катарактой статистически значимо зависела от пола, достигнутого возраста, сахарного диабета, миопии и глаукомы [18]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ИОР/Зв внешнего облучения для всех типов катаракты у женщин был в 2-4 раза выше (р < 0,001) при сравнении с мужчинами, тогда как в японской когорте лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, таких отличий не наблюдалось [8, 9]. Известно, что пол и возраст являются основными факторами, модифицирующими риск развития катаракты. Показано, что частота спонтанных катаракт существенно увеличивается с возрастом. У женщин частота выше, чем у мужчин, особенно в период после менопаузы [25-27]. Однако очень немногие эпидемиологические исследования изучали влияние пола на развитие радиационно-индуцированных катаракт,



Puc. 2. Риск заболеваемости катарактой различных типов в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения Fig. 2. The risk of morbidity of cataracts of various types, depending on the dose of external gamma-radiation

и их результаты пока не позволяют сделать уверенный вывод о гендерных различиях [3, 8, 9]. Напротив, в экспериментальных исследованиях на животных, в основном, демонстрируется статистически значимая зависимость заболеваемости радиационно-индуцированной катарактой от пола [28, 29].

В настоящем исследовании не выявлено влияния возраста на момент найма на ПО «Маяк», но обнаружена статистически незначимая тенденция к увеличению риска ЗСК-катаракты у тех работников, принятых на предприятие в возрасте моложе 30 лет: ИOP/3в = 0,65 (95 % ДИ: 0,42-0,96; p = 0,1). Подобная тенденция уменьшения риска заболеваемости ЗСК с увеличением возраста на момент облучения показана и в исследовании японской когорты лиц, подвергшихся атомной бомбардировке (когорта LSS) [8]. Ранее в экспериментальных исследованиях [30] была выявлена повышенная радиочувствительность молодых глаз, обусловленная тем, что пролиферативная активность эпителиальных клеток хрусталика зависит от возраста [31, 32]. Однако в недавно опубликованных обзорах [3, 4, 10] сделан вывод о том, что данные о влиянии возраста на момент облучения, полученные в экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследованиях, неоднозначны, порой противоречивы и требуют дальнейшего изучения. В отличие от многих других когорт, работники изучаемой когорты подвергались профессиональному хроническому облучению, и возраст на момент найма является, по сути, возрастом на момент начала хронического облучения с низкой мощностью дозы.

Хорошо известно, что риск развития катаракты увеличивается с увеличением достигнутого возраста [25, 26]. В настоящем исследовании выявлено статистически значимое влияние достигнутого возраста на ИОР/Зв для всех типов катаракты. Кроме этого, обнаружен увеличивающийся лог-линейный тренд заболеваемости ЗСК-катарактой с увеличением достигнутого возраста и снижающийся лог-линейный тренд заболеваемости ядерной катарактой (p < 0,001).

Как отмечалось ранее, вопросы половых и возрастных различий в катарактогенезе, в том числе радиационно-индуцированном, сложны [28-30]. Есть много данных, которые позволяют предположить, что стероидные половые гормоны являются причиной различий показателей заболеваемости и прогрессирования радиационно-индуцированной катаракты в зависимости от пола и возраста. В обзоре [33], посвященном этой проблеме, показано, что эстроген может способствовать либо препятствовать катарактогенезу при облучении, причем этот эффект зависит от возраста на момент начала облучения [34, 35]. Хотя механизмы катарактогенеза пока понятны не полностью, известно, что если делящиеся эпителиальные клетки хрусталика повреждаются вследствие облучения, то образовавшиеся из них аберрантные волокна мигрируют в заднюю субкапсулярную область; и т.к. ДНК или органеллы этих клеток не разрушаются, они становятся светонепроницаемыми, т.е. начинается процесс катарактогенеза [31, 32]. По мере прогрессирования процесс распространяется на переднюю капсулярную и кортикальную области и, наконец, в ядро.

Кроме того, было также показано, что многие другие факторы могут оказать влияние на развитие катаракты [3, 10]. Как показали анализы чувствительности, проведенные в настоящем исследовании, при введении или исключении поправок на нерадиационные факторы величина риска изменялась. Так, исключение поправки на алкоголь и курение приводило к увеличению риска заболеваемости неядерными типами катаракты. А при введении дополнительных поправок на наличие сопутствующих заболеваний глаз (глаукома и миопия высокой степени) ИОР/Зв внешнего облучения увеличивался только для ЗСК. Эти результаты хорошо согласуются с результатами других исследований, в которых показано влияние различных нерадиационных факторов на риск развития катаракты [3, 10, 36].

### Достоинства и ограничения настоящего исследования

Это исследование является ретроспективным когортным исследованием, имеющим ряд серьезных преимуществ. Прежде всего, большая численность когорты, включающей 25 % женщин, с длительным периодом наблюдения (более 60 лет). Главным преимуществом настоящего исследования является то, что медицинские обследования работников изучаемой когорты проводились в обязательном порядке ежегодно в течение всего периода наблюдения. Медицинское обследование включало осмотр врача-офтальмолога и офтальмологическое обследование с использованием стандартных методов, независимо от возраста работника, места работы, профессии, продолжительности работы, дозы облучения и др. Следует подчеркнуть, что при подобном бесплатном наблюдении систематические ошибки, возникающие из-за различий в доступности медицинской помощи, исключены. Следует также отметить, что большим преимуществом исследования являлась доступная информация о нерадиационных факторах. Причем, в отличие от многих других исследований, эта информация получена в процессе наблюдения и зарегистрирована в медицинских документах.

Измеренная дозиметром индивидуальная доза внешнего облучения является также преимуществом настоящего исследования, хотя следует отметить, что данные по дозам непосредственно на хрусталик глаза отсутствуют в дозиметрической системе ДСРМ-2008 [21, 22]. Тем не менее, наличие подробных профессиональных маршрутов, индивидуальных измерений доз внешнего гамма-облучения, известные параметры облучения (сценарии) и сведения о месте выполнения работ позволят в будущем выполнить расчеты доз облучения, поглощенных в хрусталике глаза.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствующие о зависимости неядерных типов катаракты от дозы внешнего облучения, хорошо согласуются с результатами других исследований [8, 37–39], и в том числе с результатами мета-анализа, представленными в обзоре [10]. В то же время в изучаемой когорте работников ПО «Маяк», подвергшихся хроническому облучению, показаны повышенные ри-

ски ядерной катаракты в отличие от когорты лиц, выживших после атомной бомбардировки [8, 37], и когорты ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии [39]. На наш взгляд, эти различия можно объяснить существенными различиями в дизайне исследования и данными, которые используются в этих исследованиях, а также большими неопределенностями дозы у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии.

До настоящего исследования только в одной статье [40] сообщалось о повышенном риске ядерной катаракты. В этом исследовании была изучена зависимость катаракты у пилотов коммерческих авиалиний от космического излучения (дозиметрия выполнена на основе реконструкции по полетным журналам пилотов). Показан высокий, но незначимый, риск ядерной катаракты (OP = 3,25 при 95% ДИ: 1,44-6,35), несмотря на одновременное статистически незначимое уменьшение рисков ЗСК-катаракты (OP = 0,46 при 95% ДИ: 0,10-2,04) и кортикальной катаракты (OP = 0,95 при 95% ДИ: 0,48-1,85) [40]. Остается неясным, связаны ли такие различия, хотя бы частично, с различиями в сценариях облучения и качестве излучения [38,41].

В настоящем исследовании было обнаружено, что риск катаракты всех трех типов увеличивается по мере увеличения дозы облучения, что позволяет предположить, что, возможно, ЗСК-катаракта не является радиационно-специфическим типом катаракты. Тем не менее, ИОР/Зв были различны для разных типов катаракты.

Следует отметить, что результаты настоящего исследования крайне важны для совершенствования принципов радиологической защиты. Но, несмотря на то, что данные об оценках риска, их модификации, механизмах радиационного катарактогенеза накапливаются, нерешенных вопросов остается еще много [42, 43], что подкрепляет целесообразность проведения дальнейших исследований. В будущем мы планируем продолжить изучение различных типов катаракты для уточнения формы зависимости доза-эффект, латентного периода развития катаракты и его зависимости от мощности дозы облучения.

#### Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования показали повышенный риск заболеваемости катарактой всех типов (задней субкапсулярной, кортикальной и ядерной) в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению. Избыточный относительный риск на единицу дозы внешнего облучения (ИОР/Зв) составил 0,91 (95 % ДИ: 0,67-1,20) для ЗСК-катаракты, 0,63 (95 % ДИ: 0,49-0,76) для кортикальной катаракты, и 0,47 (95 % ДИ: 0,35-0,60) для ядерной катаракты. Исключение поправки на дозу нейтронного облучения и включение поправок на нерадиационные факторы приводило к изменению величины риска для катаракты всех типов. Повышенный риск заболеваемости катарактой всех типов был обнаружен как у мужчин, так и у женщин изучаемой когорты, но ИОР/Зв у женщин был существенно выше (p < 0.001) при сравнении с мужчинами, особенно для ЗСК-катаракты.

## Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation

T.V. Azizova<sup>1</sup>, N. Hamada<sup>2</sup>, E.S. Grigoryeva<sup>1</sup>, E.V. Bragin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia

<sup>2</sup> Radiation Safety Research Center, Nuclear Technology Research Laboratory, Central Research Institute of Electric Power Industry, Tokyo, Japan

E-mail: clinic@subi.su

#### **ABSTRACT**

<u>Purpose:</u> To assess cataract type specific risks in a cohort of workers occupationally exposed to ionizing radiation over prolonged periods.

Material and methods: The present retrospective cohort study included 22,377 workers first employed at a nuclear production facility in 1948–1982 and followed up till the end of 2008. By the end of the follow-up period in the study worker cohort 3123 cases of cortical cataract, 1239 cases of posterior subcapsular cataract (PSC) and 2033 cases of nuclear cataracts were registered over 486,245, 489,162, 492,004 person-years of follow-up, respectively.

Results: The incidence of PSC, cortical and nuclear cataracts was significantly linearly associated with the cumulative radiation dose. The excess relative risk per unit dose of external gamma-ray exposure (ERR/Sv) was 0.91 (95 % CI: 0.67–1.20) for PSC, 0.63 (95 % CI: 0.49–0.76) for cortical cataracts and 0.47 (95 % CI: 0.35–0.60) for nuclear cataracts. Exclusion of an adjustment for neutron dose and inclusion of additional adjustments for body mass index and smoking index reduced ERRs/Sv for all types of cataracts. However, an additional adjustment for glaucoma increased the incidence risks of cortical and nuclear cataracts just modestly (but not for PSC). Inclusion of an adjustment for diabetes mellitus reduced the ERR/Sv of external gamma-ray exposure only for PSC incidence. Increased incidence risks of all cataract types were observed in both males and females of the study cohort, but ERR/Sv was significantly higher in females (p < 0.001), especially for PSC.

<u>Conclusion</u>: The incidence of various types of cataracts in the cohort of workers occupationally chronically exposed to ionizing radiation was associated with the cumulative dose of external gamma-ray exposure.

**Key words:** ionizing radiation, chronic exposure, Mayak PA workers, posterior subcapsular cataract, cortical cataract, nuclear cataract, sex differences

For citation: Azizova TV, Hamada N, Grigoryeva ES, Bragin EV. Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):48-57 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-48-57

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1. Цыб АФ, Абакушина ЕВ, Абакушин ДН, Романко ЮС. Ионизирующее излучение как фактор риска развития лучевой катаракты. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2013;(1):34-41. [Tsyb AF, Abakushina EV, Abakushin DN, Romanko YuS. Radiation as risk factor of Development the Radiation-induced Cataract (In Russ.)].
- 2. Туков АР, Шафранский ИЛ, Прохорова ОН, Зиятдинов МН. Риск развития радиационной катаракты у работников атомной промышленности участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Радиация и риск. 2019;28(1):37-46. [Tukov AR, Shafransky IL, Prohorova ON, Ziyatdinov MN. The incidence of cataracts and the radiation risk of their occurrence in liquidators of the Chernobyl accident, workers in the nuclear industry. Radiation and Risk. 2019;28(1):37-46. (In Russ.)].
- Ainsbury EA, Barnard S, Bright S, Dalke C, Jarrin M, Kunze S, et al. Ionizing radiation induced cataracts: Recent biological and mechanistic developments and perspectives for future research. Mutat Res. 2016;770(Pt B):238-61. DOI: 10.1016/j. mrrev.2016.07.010.
- ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions
   / Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Ann. ICRP. 2012;41(1/2):322.
- 5. Микрюкова ЛД, Крестинина ЛЮ, Епифанова СБ. Изучение послойных изменений хрусталика в процессе формирования катаракты у лиц, подвергшихся облучению в результате радиационных инцидентов на Южном Урале. Радиационная гигиена. 2018;11(4):51-63. [Mikryukova LD, Krestinina L Yu, Epiphanova SB. A study of layered lens change in the process of cataract formation in persons exposed to radiation as a result of radiation accidents in the Southern Urals. Rdiation Hygiene. 2018;11(4):51-63. (In Russ.)].
- Hamada N, Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. J Radiat Res. 2014;55(4):629-40. DOI: 10.1093/jrr/ rru019.

- Shore RE. Radiation and cataract risk: Impact of recent epidemiologic studies on ICRP judgments. Mutat Res. 2016;770(Pt B):231-7. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.06.006.
- 8. Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, et al. Cataract in atomic bomb survivors. Int J Radiat Biol. 2004;80(5):339-45. DOI: 10.1080/09553000410001680332.
- 9. Neriishi K, Nakashima E, Minamoto A, Fujiwara S, Akahoshi M, Mishima HK, et al. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors, radiation dose response and threshold. Radiat Res. 2007;168(4):404-8. DOI: 10.1667/RR0928.1.
- 10. NCRP. Guidance on Radiation Dose Limits for the Lens of the Eye. NCRP Commentary No. 26. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements. 2016.
- 11. Azizova TV, Grigoryeva ES, Haylock RGE, Pikulina MV, Moseeva MB. Ischeamic heart disease incidence and mortality in an extended cohort of Mayak workers first employed in 1948-1982. Br J Radiol. 2015;88(1054):20150169. DOI: 10.1259/bjr.20150169.
- 12. Azizova TV, Haylock RGE, Moseeva MB, Bannikova MV, Grigoryeva ES. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak worker cohort 1948-1982. Radiat Res. 2014;182(5):529-44. DOI: 10.1667/RR13680.1.
- 13. Azizova TV, Zhuntova GV, Haylock RGE, Grigoryeva ES, Moseeva MB, Pikulina MV, et al. Chronic bronchitis in the extended Mayak worker cohort: workers first employed between 1948-1982. Occupational and Environmental Medicine. 2017;74(2):105-13. DOI: 10.1136/oemed-2015-103283.
- 14. Azizova TV, Briks KV, Bannikova MV, Grigorieva ES. Hypertension Incidence Risk in a Cohort of Russian Workers Exposed to Radiation at the Mayak Production Association Over Prolonged Periods. Hypertension. 2019;73(6):1174-84. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11719.
- Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, Rybkiba VL, Hamada N. Occupational exposure to chronic ionizing radiation increases risk of Parkinson's disease incidence in Russian Mayak workers. Int J Epidemiol. 2020;49(2):435-47. DOI: 10.1093/ije/dyz230.

- 16. Hill B. The environment and disease: association or causation? J Roy Soc Med. 2015;108(1):32-7. DOI: 10.1177/0141076814562718.
- 17. Sources, effects and risks of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). 2017 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York: United Nations. 2018.
- 18. Azizova TV, Bragin EV, Hamada N, Bannikova MV. Risk of Cataract Incidence in a Cohort of Mayak PA Workers following Chronic Occupational Radiation Exposure. PLoS ONE. 2016;11(10):e0164357. DOI: 10.1371/journal.pone.0164357.
- 19. Руководство по Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. 9 пересмотр. 1975. Женева: BO3, 1980. [Guide to the international statistical classification of diseases, injuries and causes of death. 9 Revision. 1975. Geneva: (In Russ.)].
- 20. Азизова ТВ, Тепляков ИИ, Григорьева ЕС, Власенко ЕВ, Сумина МВ, Дружинина МБ, и др. Медико-дозиметрическая база данных «Клиника» работников ПО «Маяк» и их семей. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2009;54(5):26-35. [Azizova TV, Teplyakov II, Grigorieva EU, Vlasenko EV, Sumina MV, Druzhinina MB, etc. Medical dosimetric database «Clinic» of employees OF PA «Mayak» and their families. Medical Radiology and Radiation Safety. 2009;54(5):26-35. (In Russ.)
- 21. Vasilenko EK, Scherpelz RI, Gorelov MV, Stram DJ, Smetanin MY. External dosimetry reconstruction for Mayak workers. 2010. AAHP Special Session Health Physics Society Annual Meeting. Available from: http://www.hpsl.org/aahp/public/AAHP\_Special\_Session/ 2010\_Salt\_Lake\_City/pm-1.pdf
- 22. Khokhryakov VV, Khokhryakov VF, Suslova KG, Vostrotin VV, Vvedensky VE, Sokolova AB, et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): Assessment of internal alpha-dose from measurement results of plutonium activity in urine. Health Phys. 2013;104(4):366-78. DOI: 10.1097/ HP.Ób013e31827dbf60.
- 23. ICRP Publication 103. 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann. ICRP. 2007;37(2-4):332.
- 24. Preston D, Lubin J, Pierce D, McConney M. Epicure Users
- Guide. Seattle, WA: Hirosoft. 1993. 25. Комаровских ЕН, Полапина АА. Возрастная катаракта: эпидемиология, факторы риска, аспекты катарактогенеза проблемы). Medicus. 2016(2):66-70. [Komarovskikh EN, Polapina AA. Age-Related Cataract: Epidemiology, Risk Factors, Cataractogenesis Aspects (Problem Statement). Medicus. 2016(2):66-7. (In Russ.)].
- 26. Klein BE, Klein R, Linton KL. Prevalence of age-related lens opacities in 3669 a population. The Beaver Dam eye study. Ophthalmol. 1992;99(4):546-52. DOI: 10.1016/ s0161-6420(92)31934-7.
- 27. Vavvas D, Azar NF, Azar DT. Mechanisms of disease: Cataracts. Ophthalmol. Clin. North Am. 2002;15(1):49-60. DOI: 10.1016/s0896-1549(01)00015-3.
- 28. Henderson MA, Valluri S, DesRosiers C, Lopez JT, Batuello CN, Caperell-Grant A, et al. Effect of gender on radiation-induced cataractogenesis. Radiat Res. 2009;172(1):129-33. DOI: 10.1667/RR1589.1.
- 29. Henderson MA, Valluri S, Garrett J, Lopez J.T, Caperell-Grant A, Mendonca MS, et al. Effects of estrogen and gender on

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

- cataractogenesis induced by high-LET radiation. Radiat Res. 2010;173(2):191-6. DOI: 10.1667/RR1917.1.
- 30. Dynlacht JR. The role of age, sex and steroid sex hormones in radiation cataractogenesis. Radiat Res. 2013;180(6):559-66. DOI: 10.1667/RR13549.1.
- 31. Белый ЮА, Терещенко АВ, Романко ЮС, Абакушина Гречанинов ВБ. Молекулярные формирования радиационно-индуцированной катаракты. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2014;14(4):4-9. [Belyy YuA, Tereshchenko AV, Romanko Yu S, Abakushina EV, Gretchaninov VB. The Molecular Mechanisms Involved in Radiation-Induced Cataract Formation. Cataral and Refraction Surgery. 2014;14(4):4-9. (In Russ.)].
- 32. Hamada N. Ionizing radiation sensitivity of the ocular lens and its dose rate dependence. Int J Radiat Biol. 2017;93(10):1024-34. DOI: 10.1080/09553002.2016.1266407.
- 33. Dynlacht JR, Vallury S, Garrett J, Mendonca MS, Lopez JT, Caperell-Grant A, et al. Age and hormonal status as determinants of cataractogenesis induced by ionizing radiation. I. Densely ionizing (high-LET) radiation. Radiat Res. 2011;175(1):37-43. DOI: 10.1667/RR2319.1.
- 34. Dynlacht JR, Tyree C, Valluri S, DesRosiers C, Caperell-Grant A, Mendonca MS, et al. Effect of estrogen on radiation-induced cataractogenesis. Radiat Res. 2006;165(1):9-15. DOI: 10.1667/rr3481.1.
- 35. Dynlacht JR, Valluri S, Lopez J, Greer F, DesRosiers C, Caperell-Grant A, et al. Estrogen protects against radiationinduced cataractogenesis. Radiat Res. 2008;170(6):758-64. DOI: 10.1667/RR1416.1.
- 36. Rahman A, Yahya K, Shaikh A, Fasih U, Zuberi BF. Risk factors associated with pre-senile cataract. Pak J Med Sci. 2011(27):145-8.
- Nakashima E, Neriishi K, Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002, a threshold anal-ysis. Health Phys. 2006;90(2):154-60. DOI: 10.1097/01. hp.0000175442.03596.63.
- 38. Chylack LT Jr, Peterson LE, Feiveson AH, Wear ML, Manuel FK, Tung WH, et al. NASA study 3288 of cataracts in astronauts (NASCA). Report 1: Cross-sectional study of the relationship of exposure to space radiation and risk of lens opacity. Radiat Res. 2009;172(1):10-20. DOI: 10.1667/RR1580.1.
- 39. Worgul BV, Kundiyev YI, Sergiyenko NM, Chumak VV, Vitte PM, Medvedovsky C, et al. Cataracts among Chernobyl cleanup workers, implications regarding permissible eye exposures. Radiat Res. 2007;167(2):233-43. DOI: 10.1667/rr0298.1.
- 40. Rafnsson V, Olafsdottir E, Hrafnkelsson J, Sasaki H, Amarsson A, Jonasson F. Cosmic radiation increases the risk of nuclear cataract in 3984 airline pilots: A population-based case-control study. Arch Ophthalmol. 2005;123(8):1102-3985. DOI: 10.1001/archopht.123.8.1102.
- 41. Hamada N, Sato T. Cataractogenesis following high-LET radiation exposure. Mutat Res. 2016;770(Pt B):262-91. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.08.005.
- 42. Azizova TV, Hamada N, Grigoryeva ES, Bragin EV. Risk of various types of cataracts in a cohort of Mayak workers following chronic occupational exposure to ionizing radiation. Eur J Epidemiol. 2018;33(12):1193-204. DOI: 10/1007/s10654-018-0450-4. 43. Hamada N, Azizova T, Little M. An update on effects
- of ionizing radiation exposure on the eye. Br J Radiol. 2020;93:20190829. DOI: 10.1259/bjr.20190829.

Поступила: 29.07.2020. Принята к публикации: 10.09.2020. Article received: 29.07.2020. Accepted for publication: 10.09.2020.

#### Information about the autors:

Azizova T.V. http://orcid.org/0000-0001-6954-2674 Grigoryeva E.S. http://orcid.org/0000-0003-1806-9922 Bragin E.V. http://orcid.org/0000-0003-0410-5048

#### С.С. Силкин<sup>1</sup>, Л.Ю. Крестинина<sup>1</sup>, А.В. Аклеев<sup>1,2</sup>

## РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СОЛИДНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ У ОБЛУЧЕННОГО НА ТЕРРИТОРИИ ВОСТОЧНО-УРАЛЬСКОГО РАДИОАКТИВНОГО СЛЕДА НАСЕЛЕНИЯ ЗА 1957-2014 гг.

<sup>1</sup> Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск, Россия <sup>2</sup> Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия Контактное лицо: Силкин Станислав Сергеевич, ssilkin@urcrm.ru

#### РЕФЕРАТ

<u>Цель</u>: Оценка риска заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями у населения, облученного на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС) за период наблюдения с 1957 по 2014 гг. с использованием индивидуализированных доз, рассчитанных на основе усовершенствованной дозиметрической системы TRDS.

Материал и методы: Произошедший взрыв в хранилище жидких радиоактивных отходов на территории ПО «Маяк» 29 сентября 1957 г. привел к радиоактивному загрязнению территорий Челябинской и Свердловской областей и образованию ВУРСа, а население, проживающее на его территории, подверглось длительному хроническому внешнему и внутреннему облучению. Анализируемая когорта (КВУРС) насчитывает 21384 человека, 2055 из которых получили дополнительное облучение до аварии 1957 г., проживая в населенных пунктах на реке Тече. Средняя доза облучения желудка для членов КВУРС составила 36 мГр, максимальная — 1,13 Гр. Анализ проведен с использованием программ DATAB и AMFIT (статистический пакет EPICURE). Была использована простая параметрическая модель избыточного относительного риска (ИОР). Статистическая значимость и доверительные интервалы определялись по методу максимального правдоподобия.

<u>Результаты:</u> В результате анализа риска заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в КВУРС за 57-летний период наблюдения при использовании линейной модели и 5-летнем латентном периоде был получен статистически значимый ИОР, равный 0,05/100 мГр (95 % ДИ 0,01-0,10, p=0,02) во всей КВУРС. При исключении из когорты группы лиц, дополнительно облученных на реке Тече до аварии 1957 г., риск заболеваемости становился незначимым. Не было выявлено значимой модификации дозовой зависимости нерадиационными факторами.

Заключение: Полученные результаты хорошо сопоставимы с предыдущими исследованиями облученного населения Южного Урала, проводимых в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины, а также в мире, посвященных изучению эффектов радиационного воздействия на население.

**Ключевые слова:** население, радиационный риск, Восточно-Уральский радиоактивный след (ВУРС), солидные злокачественные новообразования, риск заболеваемости, избыточный относительный риск

Для цитирования: Силкин С.С. Крестинина Л.Ю., Аклеев А.В. Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями у облученного на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа населения за 1957–2014 гг. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):58-64.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-58-64

#### Введение

В середине прошлого столетия на территории Челябинской области в результате деятельности предприятия по переработке и хранению радиоактивных материалов ПО «Маяк» произошло два серьезных радиационных инцидента. Первый связан с длительным бесконтрольным сбросом сточных вод, содержащих радиоактивные элементы, в реку Течу. Загрязнение реки происходило по причине отсутствия технологий хранения и переработки отходов на предприятии в первые годы работы (1949–1956 гг.). Население, проживающее в прибрежных деревнях и активно использующее воду в бытовых и питьевых целях, а также сельскохозяйственные продукты питания, подверглось длительному радиационному воздействию за счет внутреннего и внешнего у-облучения. Долгоживущие <sup>90</sup>Sr и <sup>137</sup>Cs были основными дозообразующими радионуклидами [1-3].

Вторым радиационным инцидентом на Южном Урале стала авария, произошедшая 29 сентября 1957 г. на территории ПО «Маяк». В хранилище жидких радиоактивных отходов произошел тепловой взрыв емкости в результате сбоя в системе охлаждения. В состав радиоактивного облака входили коротко- и долгоживущие радионуклиды. Около 90 % радионуклидов (18 млн Ки) осели на территории ПО «Маяк», примерно 10 % (2 млн Ки) распространились ветром по территориям Челябинской и Свердловской областей.

Загрязненные территории были названы Восточно-Уральским радиоактивным следом (ВУРС, по-англ. — EURT). Протяженность ВУРСа на северовосток составила примерно 350 км от эпицентра взрыва. Основными радионуклидами выброса являлись:  $^{144}$ Ce +  $^{144}$ Pr = 66 %;  $^{90}$ Sr +  $^{90}$ Y = 5,4 %;  $^{95}$ Zr +  $^{95}$ Nb = 24,9 %;  $^{106}$ Ru +  $^{106}$ Rh = 3,7 % [4–6].

В результате аварии население, проживающие на загрязненных территориях, было подвержено хроническому, в основном внешнему у-облучению. Необходимо отметить, что часть жителей населенных пунктов на территории ВУРСа (2055 человек) до аварии 1957 г. уже получила облучение при проживании в селах на реке Тече, превышавшее таковое на ВУРСе. В итоге эта часть населения составила большедозовую группу.

Населенные пункты (19 сел на территории Челябинской области и 3 в Свердловской области), в которых плотность загрязнения по <sup>90</sup>Sr превышала 2 Ки/км², поэтапно переселялись на чистые территории [7]. Деревни с плотностью менее 2 Ки/км² остались не переселенными, из них жители 15 непереселенных деревень были включены в когорту ВУРСа (КВУРС).

Данное исследование является продолжением многолетней работы Уральского научно-практического центра радиационной медицины (УНПЦ РМ) по изучению эффектов облучения на здоровье населения, проживающего на загрязненных радиаци-

ей территориях. В конце 1980-х — начале 1990-х гг. в центре был создан электронный персонализированный регистр облученного на территории ВУРСа населения. Позднее была сформирована когорта людей, облученных на ВУРСе. Первые работы, посвященные изучению отдаленных эффектов влияния радиации на здоровье населения BYPCa, не выявили достоверной зависимости от дозы [6-9]. В 2013 г. нами был проведен анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований (ЗНО) в когорте облученных на территории ВУРСа за 50-летний период наблюдения с использованием индивидуализированных доз (рассчитанных по TRDS-2009), который показал наличие статистически значимой зависимости доза-эффект (ИОР =  $0.67/\Gamma p$ , p = 0.03) [10]. Через несколько лет (в 2017 г.) был проанализирован риск заболеваемости солидными ЗНО в той же когорте за 53-летний период наблюдения с переоцененными индивидуализированными дозами на основе дозиметрической системы TRDS-2016. В результате данного исследования величина ИОР составила 0.05/100 мГр, p = 0.08 [11].

Целью данного исследования является оценка избыточного относительного риска (ИОР) заболеваемости ЗНО в КВУРС с увеличенным на 4 года периодом наблюдения (до 57 лет) с использованием индивидуализированных доз, рассчитанных на основе обновленной дозиметрической системы. Также в работе оценивается влияние на величину риска дополнительного облучения населения при проживании в населенных пунктах на реке Тече, составивших большедозовую группу лиц.

#### Материал и методы

#### Источники информации

Информация для регистра о лицах, облученных на ВУРСе, начала активно собираться на систематической основе с конца 1980-х гг. и ведется в УНПЦ РМ по настоящее время. Основными источниками информации являлись данные адресного бюро Челябинской области, архивов областного ЗАГСа (акты о рождении и смерти, свидетельства о смерти). Для переселенных жителей данные из похозяйственных книг сверялись со списками компенсации за ликвидацию хозяйства. Кроме основных источников информации данные о жизненном статусе членов когорты были получены со слов родственников, из медицинской документации клиники УНПЦ РМ, данных единого компьютерного регистра облученного на Южном Урале населения.

Сотрудниками УНПЦ РМ на протяжении многих лет осуществляется сбор данных о случаях заболеваний ЗНО. Основным источником являются извещения о впервые выявленных случаях ЗНО из Челябинского областного клинического онкодиспансера (ЧОКОД), начиная с 1956 г. Кроме того, дополнительными источниками являются данные медицинской документации клинического отделения УНПЦ РМ, а также выписные эпикризы, амбулаторные карты, истории болезни, выписки радиологических, цитологических журналов ЧОКОД и др. Информация о ЗНО у облученного населения также была получена из заключений заседаний ВТЭК по установлению инвалидности, заседаний экспертного совета УНПЦ РМ. В девяностых годах прошлого века в УНПЦ РМ был сформирован

электронный регистр раковых заболеваний у облученного населения на Южном Урале, который обновляется по настоящее время. С 2007 г. идентификация случаев ЗНО у членов регистра происходит посредством пересечения электронных регистров УНПЦ РМ и ЧОКОД. Информация о случаях смерти от ЗНО из актовых записей областного ЗАГСа и свидетельств о смерти также вносится в регистр.

#### Характеристика КВУРС

В аналитическую КВУРС включены лица, родившиеся и/или проживающие в одном из 34 населенных пунктов (19 переселенных и 15 непереселенных) Челябинской области на ВУРСе в период с даты аварии (29.09.1957) по 31.12.1959. Жители переселенных деревень Свердловской области (Тыгиш, Четыркино и Клюкино) исключены из анализа по причине недоступности данных об истории проживания и заболеваемости (около 1100 человек) на систематической основе. Также критериями исключения из анализа являлись случаи солидных ЗНО у членов когорты до даты начала наблюдения и неточная или противоречивая история проживания, не позволяющая рассчитать индивидуализированные дозы.

В табл. 1 представлены демографические характеристики всей КВУРС для анализа заболеваемости солидными ЗНО, а также когорты при исключении 2055 человек, которые получили дозы дополнительного облучения при проживании в прибрежных селах на реке Тече до аварии 1957 г.

Численность КВУРС по данным на 2019 г. составляет 21384 человек, а при исключении группы лиц, получивших дополнительное облучение в прибрежных пунктах на реке Тече (2055 человека), численность сокращается до 19329 человек. В когорте преобладают женщины — 56 %, лица русской национальности составляют 60 %. По возрасту на 31 декабря 1959 г. преобладают лица молодого возраста (до 20 лет) — 42 %, лица старшей возрастной группы (60 лет и старше) составляют 9 %.

Таблица 1 **Характеристика КВУРС**Characteristic EURT cohort

V	KB	/PC	Без облученных на р. Тече		
Характеристика	Абс.	%	Абс.	%	
		Пол			
Мужчины	9489	44	8582	44	
Женщины	11895	56	10747	56	
	Этнич	еские гру	/ппы		
Татары и башкиры	8474	40	7837	41	
Славяне	12910	60	11492	59	
	Факт	переселе	кин		
Переселенные	8494	40	8433	44	
Непереселенные	12890	60	10896	56	
Во	зраст на	31 декаб	ря 1959 г.		
0-19	8930	42	8159	42	
20-39	7103	33	6344	33	
40-59	3363	16	3017	16	
60 и старше	1988	9	1809	9	
Вся когорта	21384	100	19329	100	

### Территория наблюдения и жизненный статус членов когорты

В регистре УНПЦ РМ постоянно обновляется история проживания каждого члена когорты. В нем есть данные о том, когда человек мигрировал с территории наблюдения и когда на нее вернулся. Наличие такой истории за весь период наблюдения позволяет рассчитать человеко-годы для каждого человека, и включать в анализ только те случаи и годы, в течение которых он проживал на территории наблюдения. В связи с ограниченными возможностями сбора информации о случаях заболеваемости ЗНО до появления электронного регистра территория наблюдения за заболеваемостью (ТНЗ) за период 1957–2014 гг. включала 5 районов Челябинской области, г. Челябинск и г. Озёрск.

К концу периода наблюдения за онкологической заболеваемостью (на 31.12.2014) известно, что 3443 (16 %) членов КВУРС живы, 8810 (41 %) умерли и 6045 (28 %) являются мигрантами с ТНЗ. Для 3086 (14 %) членов КВУРС информация об их проживании известна не на весь период наблюдения, поэтому они считаются потерянными из наблюдения к концу 2014 г. (данная группа участвует в анализе с начала периода наблюдения до последней известной даты их статуса на ТНЗ). На большую часть умерших (92 %) имеется информация о причине смерти (акты и свидетельства о смерти).

#### Информация о случаях заболеваний солидными ЗНО

На территории наблюдения с 1957 по 2014 гг. всего было зарегистрировано 1609 случаев заболеваний солидными ЗНО, исключая немеланомные раки кожи (С44). Обычно ЗНО этой локализации не берутся в анализ в большинстве международных исследований по причине того, что больные с базальноклеточными ЗНО после пятилетней ремиссии снимаются с учета.

Как представлено на рис. 1, в структуре заболеваемости солидными ЗНО у мужчин преобладают раки трахеи, бронхов и легкого (С33–С34) — 32 %, вторыми по частоте встречаемости являются ЗНО желудка (С16) — 18 %, ЗНО кишечника, печени и других отделов брюшной полости (С17–С26) — 14 %. У женщин в КВУРС на первом месте по частоте находятся ЗНО



Рис. 1. Структура солидных ЗНО по полу в КВУРС Fig. 1. Structure of solid malignant neoplasm in EURT cohort

матки (C53–C54) — 20 %, из которых 12,5 % приходится на 3НО шейки матки (C53) и 7,5 % на 3НО тела и неуточненных отделов матки (C54), на втором месте — 3НО кишечника, печени и других отделов брюшной полости (C17–C26) — 17 %, и 3НО желудка (C16) — 16 %, 3НО молочной железы (C50) — 14 % занимают 4 место по частоте.

Распределение случаев заболевания солидными ЗНО по этнической принадлежности показывает более высокий процент ЗНО пищевода (10,8 %) у тюрков, чем у славян (2,7 %), что предположительно можно объяснить особенностями питания. Отмечается также существенное превышение частоты ЗНО шейки матки у русских (7,5 % у славян и 4,3 % у тюрков).

Наблюдается одинаковое распределение случаев ЗНО по полу как во всей КВУРС, так и с исключением членов когорты, получивших дополнительное облучение на реке Тече — по 50 % у мужчин и у женщин. При сопоставлении по этнической принадлежности — у русских случаев ЗНО больше, чем у татар и башкир (61 % против 39 %). По факту переселения: у непереселенных зарегистрировано в 2 раза больше случаев, чем у переселенных (66 % и 34 % соответственно). По возрасту (на 31.12.1959 г.) 79 % случаев ЗНО приходятся на возраст после 20 лет.

На рис. 2 представлена доля подтверждения диагнозов ЗНО разными методами за весь период наблюдения и за последние 25 лет наблюдения.

Качество данных улучшается со временем, что выражается в увеличении доли подтвержденности случаев ЗНО морфологическими и инструментальными методами. В 1990–2014 гг. доля морфологически подтвержденных случаев ЗНО составила 60 % и 78 % без и вместе с инструментальными методами соответственно, а за весь период наблюдения суммарная доля морфологически и инструментально подтвержденных случаев (УЗИ, КТ, МРТ, эндоскопические методы, рентгенография и др.) составила 56 % (рис. 2).

#### Дозы облучения

В данном анализе риска заболеваемости солидными ЗНО используются индивидуализированные дозы, рассчитанные на основе обновленной дозиметрической системы TRDS, которую разработали сотрудники биофизической лаборатории УНПЦ

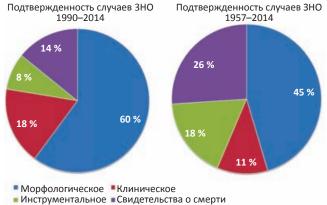


Рис. 2. Верификация случаев ЗНО в КВУРС Fig. 2. Verification of cases of malignant neoplasm in EURT cohort

РМ в сотрудничестве с иностранными коллегами. Оценка доз напрямую связана с историей проживания облученного населения в селах на территории ВУРСа, а также в прибрежных деревнях на реке Тече. Также дозы существенно зависят от пола и возраста. Структура и параметры дозиметрической системы, а также принципы расчета доз и их неопределенностей были подробно описаны в работах коллег [12].

Учитывая то, что самыми частыми локализациями ЗНО в КВУРС были желудок, кишечник, а также легкие, аналогом дозы на мягкие ткани была выбрана доза на желудок. Средняя доза на желудок для членов КВУРС составила 36 мГр, максимальная — 1,13 Гр. При исключении лиц, получивших дополнительное облучение на реке Тече, средняя доза на желудок уменьшилась до 11 мГр, а максимальная составила 121 мГр. Что еще раз подчеркивает факт того, что лица, получившие дополнительную дозу на реке Тече, относятся к наивысшей дозовой группе в КВУРС. На рис. З показано распределение членов КВУРС по дозовым группам во всей когорте и при исключении облученных на реке Тече.

Можно увидеть, что бо́льшая часть когорты (91 %) получила облучение в дозе до 100 мГр. При исключении лиц, дополнительно облучившихся на реке Тече, доля облученных свыше 100 мГр составила всего 2,7 %.

#### Методы анализа

Анализ риска заболеваемости солидными ЗНО проводился с использованием программы AMFIT статистического пакета EPICURE [13]. С его помощью был проведен многофакторный анализ зависимости показателей заболеваемости от радиационных и нерадиационных факторов. С использованием различных моделей (линейной, квадратичной, линейно-квадратичной) была определена форма зависимости дозаэффект. Была использована простая параметрическая модель избыточного относительного риска (ИОР) на основе Пуассоновской регрессии, которую можно представить в виде:

$$\lambda(a,d,z) = \lambda_0(a,z_0)(1 + \rho(d)\varepsilon(z_1)) \tag{1}$$

где: a — достигнутый возраст, d — доза (Гр),  $z_0$  — другие факторы, которые могут влиять на базовые уровни ( $\lambda_0$ ),  $z_1$  — факторы, которые могут модифицировать



Рис. 3. Распределение членов когорты по дозовым группам (TRDS-16)

Fig. 3. Distribution of cohort members by dose groups (TRDS-16)

ИОР. Избыточный риск описывается как произведение функции дозового ответа r(d) на функцию модификации эффекта ( $e(z_1)$ ).

Программа DATAB статистического пакета EPICURE позволила стратифицировать все случаи солидных ЗНО и человеко-годы в таблицы по полу, этническим группам (славяне, тюрки), факту эвакуации, возрасту на начало облучения (по 10 лет от 0 до 60 и старше), достигнутому возрасту (по 5 лет от 0 до 80 и старше), времени после облучения (по 5 лет от 0 до 50 лет и больше), календарным периодам (по 5 лет с 1957 по 2014 гг.), проживанию на территории наблюдения, по году рождения когорты (2 периода: до 1932 г. и после 1932 г.), по дозовым категориям (9 дозовых категорий от 0 до 500 мГр и выше). Стратификация проведена для нескольких латентных периодов: 0, 2, 5, 10 и 15 лет.

Статистическая значимость и доверительные интервалы определялись по методу максимального правдоподобия. Результат считался достоверно значимым при вероятности различия менее 5 %.

#### Результаты

### Оценка зависимости заболеваемости от нерадиационных факторов

Для оценки зависимости базовых уровней заболеваемости солидными ЗНО от нерадиационных факторов программой AMFIT было протестировано влияние на величину риска ряда переменных: пол, национальность, календарный период наблюдения 1, состоящий из двух периодов (до 1986 г. и после), календарный период 2 (три периода наблюдения по 20 лет — 1957–1976, 1977–1996, после 1997), год рождения членов когорты (до 1932 г. и после), факт эвакуации, полоспецифичная степенная зависимость от достигнутого возраста в виде логарифма и квадрата логарифма. Эти переменные проверялись как для всей КВУРС, так и для когорты с исключением лиц, получивших дополнительное облучение на реке Тече.

При работе со всей КВУРС при включении в модель календарного периода 1 (p=0.06), года рождения когорты (p=0.02), пола (p<0.001), национальности (p<0.001), достигнутого возраста, связанного с полом, в виде логарифма и квадрата логарифма (p<0.001) все переменные оставались значимыми.

В когорте с исключением лиц, дополнительно облученных на реке Тече, в итоговую модель для анализа были включены следующие статистически значимые переменные: пол (p < 0,001), национальность (p < 0,001), логарифм и квадрат логарифма достигнутого возраста, связанные с полом (p < 0,001).

#### Оценка зависимости заболеваемости от дозы

Для реализации связанных с радиационным облучением случаев ЗНО необходимо время. По причине того, что острое и хроническое облучение в низких дозах могут различаться по эффекту воздействия на организм, было принято решение проанализировать латентные периоды в 0, 2, 5, 10 и 15 лет после радиационного воздействия.

При тестировании разных латентных периодов в КВУРС с использованием линейной зависимости эффекта от дозы (табл. 2), были получены почти идентичные по значению величины ИОР (0,05 на 100 мГр),

Таблица 2
Зависимость ИОР заболеваемости солидными
ЗНО от латентного периода

Dependence of the ERR of the incidence of solid malignant neoplasm on the latent period

П	Л	Латентный период, лет				
Параметры	2	5	10	15		
	КВУ	PC PC				
ИОР/100 мГр	0,05	0,05	0,05	0,05		
95 % ДИ	0,01-0,10	0,01-0,10	0,01-0,10	0,01-0,11		
p	0,02	0,02	0,02	0,02		
Избыточные случаи	38	37	35	34		
Атрибутивный риск, %	2,3	2,3	2,2	2,1		
КВУРС с искл	ючением о	блученных	на реке Те	ече		
ИОР/100 мГр	0,17	0,16	0,10	0,08		
95 % ДИ	-0,05-0,43	-0,06-0,42	-0,11-0,35	-0,13-0,34		
р	0,13	0,15	0,36	0,47		
Избыточные случаи	25	23	14	11		
Атрибутивный риск, %	1,9	1,7	1,0	0,8		

отличающиеся только четвертым знаком после запятой с одинаковой статистической значимостью (p=0,02). В случае анализа с исключением из КВУРС лиц, получивших дополнительное облучение на реке Тече, ИОР оставался положительным, но статистически незначимым (p>0,05). Большая вероятность причины этого заключается в том, что лица, получившие дополнительное облучение на реке Тече (2055 человек), составляют группу получивших максимальные дозы в КВУРС, и их исключение снижает статистическую значимость эффекта. Для оценки вида зависимости доза—эффект тестировалось две модели при 5-летнем латентном периоде: линейная и квадратичная.

На рис. 4 представлена дозовая зависимость уровня заболеваемости солидными ЗНО в зависимости от модели. Линейная и квадратичная модели располагаются очень близко на графике в диапазоне доз от 0 до 600 мГр. Статистическая значимость для линейной модели (p < 0.02) выше, чем для квадратичной (p = 0.04).

Исходя из линейной модели, увеличивается доля связанных с радиацией случаев заболеваемости солидными ЗНО с увеличением дозы. В дозовых группах от 250 до 500 мГр и выше атрибутивный риск (доля избыточных случаев от суммы избыточных и базовых случаев, рассчитанных по модели) составляет 23 % и более. Согласно линейной модели за весь период наблюдения, могло наблюдаться 37 избыточных случаев, вызванных радиацией, или 2,3 % от всех солидных ЗНО в КВУРС на территории наблюдения.

#### Модификация дозового ответа

Была проведена оценка модификации дозового ответа для линейной модели с 5-летним латентным периодом нерадиационными факторами такими как пол, национальность, возраст к началу облучения, достигнутый возраст и календарный период. Модификация оценена как в КВУРС, так и в когорте с исключением лиц, получивших дополнительное облучение при проживании в селах на реке Тече (табл. 3).

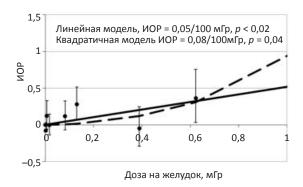


Рис. 4. Модели дозовой зависимости ИОР заболеваемости солидными ЗНО в КВУРС. Сплошная линия — линейная модель, пунктирная линия — квадратичная модель, точки — непараметрическая модель (значения ИОР в дозовых группах с указанием доверительных интервалов)

Fig. 4. Models of the dose dependence of the ERR of the incidence of solid malignant neoplasm in EURT cohort. Solid line — linear model, dotted line — quadratic model, dots — nonparametric

model (ERR values in dose groups with confidence intervals)

Таблица 3

## Оценка модификации дозовой зависимости заболеваемости ЗНО нерадиационными факторами в КВУРС и при исключении получивших дополнительное облучение на р. Тече

Assessment of the modification of the dose dependence of the incidence of malignant neoplasm by non-radiation factors in the EURT cohort and with the exception of those who received additional radiation on the Techa river

	ИОР /100 мГр					
Параметры	КВУРС	Исключая облученных на реке Тече				
Пол						
Мужчины	0,02 (-0,03-0,09)	0,15 (-0,15-0,51)				
Женщины	0,08 (0,02; 0,16)	0,16 (-0,14-0,52)				
	Национальност	,p				
Русские	0,03 (-0,01-0,08)	0,29 (-1,94-0,88)				
Татары/башкиры	0,2 (0,06-0,36)	0,12 (-0,12-0,4)				
I	Зозраст к началу обл	учения				
10 лет	0,05 (0,003-0,13)	0,12 (-0,14-0,44)				
40 лет	0,05 (nf-0,11)	0,18 (-0,07-0,48)				
	Достигнутый возр	раст				
50 лет	0,04 (0,001-0,10)	0,11 (nf*-0,35)				
70 лет	0,06 (0,01-0,12)	0,25 (nf-0,55)				
Календарный период						
до 1986	0,03 (-0,03-0,10)	-0,13 (-0,44-0,26)				
после 1986	0,07 (0,01-0,15)	0,3 (0,02-0,63)				

**Примечание:** \*nf (not found) — граница ДИ не может быть вычислена

При оценке модификации как в КВУРС, так и в когорте с исключением облученных на реке Тече не было выявлено статистически значимой модификации эффекта нерадиационными факторами. Однако в КВУРС были отмечены тенденции к более высоким значениям ИОР на единицу дозы у женщин относительно мужчин, у тюрков относительно русских. Но все эти различия статистически незначимы. Исключение из анализа большедозовой группы облученных на реке Тече существенно снижает дозовую зависимость и

статистическую значимость, что приводит к отрицательным значениям нижней границы доверительного интервала ИОР.

#### Обсуждение и выводы

Данное исследование является продолжением активной работы УНПЦ РМ по оценке эффектов радиационного воздействия на здоровье населения, проживающего на радиоактивно-загрязненных территориях Южного Урала. Работы, проводимые в центре в 1990-е гг. и в начале 2000-х гг. [1, 3, 7, 8, 9], выявляли тенденции к повышенным коэффициентам смертности в КВУРС у облученного населения по сравнению с группой внешнего контроля, однако, не было обнаружено значимых доказательств связи эффекта с дозой. Эти работы охватывали меньший период наблюдения (30 лет), анализ проводился на меньшей выборке (14,5 тыс. человек), для оценки эффекта использовалась доза внешнего гамма-излучения и доза на красный костный мозг.

В 2013 г. был впервые проведен анализ смертности от солидных ЗНО в КВУРС с использованием индивидуализированных органоспецифических доз [10], рассчитанных по дозиметрической системе TRDS-2009. В расчете доз дополнительно были учтены дозы, полученные некоторыми членами КВУРС при проживании в прибрежных селах на реке Тече. Анализ проводился в КВУРС численностью 21,5 тыс., период наблюдения был увеличен на 20 лет (до 50 лет). В этом исследовании был получен статистически значимый ИОР = 0,07/100 мГр (95 % ДИ: 0,006-0,14, p=0,03) смерти от всех солидных ЗНО.

В 2017 г. впервые проведен анализ риска заболеваемости в КВУРС солидными ЗНО [11], в котором был увеличен период наблюдения за облученными до 53 лет и была использована для анализа усовершенствованная дозовая система (TRDS-16). Анализ риска включал 1426 случаев заболеваний солидными ЗНО при 437719 человеко-лет наблюдения и показал наличие значимого ИОР = 0,05 (90 % ДИ: 0,003-0,1, p = 0,08).

В данном исследовании с увеличенным до 57 лет периодом наблюдения (1957–2014 гг.), включающем 1609 случаев заболеваний солидными ЗНО, полу-

чено то же значение избыточного относительного риска, равное 0,05/100 мГр (95 % ДИ 0,01-0,10), но достоверность результатов увеличилась (p = 0.02 в сравнении с p = 0.08) во всей КВУРС, численностью 21384. Результаты хорошо сопоставимы с предыдущими исследованиями, упомянутыми выше [10, 11]. Помимо этого, полученный риск в КВУРС не противоречит результатам исследований в когорте облученных в прибрежных селах на реке Тече: заболеваемость солидными ЗНО с ИОР = 0.08/100 мГр (95 % ДИ: 0.01-0.15) [14] и смертность от солидных ЗНО с ИОР = 0.06/100мГр (95 % ДИ: 0,004-0,13) [15]. В дальнейшем для увеличения статистической силы исследования планируется проведение анализа риска в объединенной когорте облученных на Южном Урале, которая была создана на базе КВУРС и КРТ [16].

Кроме того, полученные величины ИОР не противоречат результатам исследований в японской когорте населения, облученного в результате атомных бомбардировок 1945 г., где ИОР заболеваемости равен 0,06/100 мГр при 95 % ДИ: 0,05–0,06 [17], а также в Объединенной когорте рабочих атомных предприятий из 15 стран (INWORKS), где ИОР заболеваемости равен 0,05/100 мГр при 90 % ДИ: 0,02–0,08 [18].

Еще один важный вывод, который был сделан исходя из результатов данного исследования, — риск заболеваемости солидными ЗНО в КВУРС связан с дополнительной дозой, полученной группой членов когорты (2055 человек) до аварии 1957 г. при проживании в прибрежных селах реки Течи. Именно эти люди получили максимальные дозы в когорте. При проведении анализа с исключением этой группы из когорты риск становился незначимым – ИОР равен  $0.16/100 \, \text{мГр}$  (95 % ДИ: -0.06-0.42, p=0.15).

#### Благодарности

Авторы выражают благодарность коллективу биофизической лаборатории УНПЦ РМ под руководством М.О. Дегтевой за расчет индивидуализированных доз для членов КВУРС, также сотрудникам отдела «База данных "Человек"» под руководством Н.В. Старцева за активное участие в сборе информации о жизненном статусе членов КВУРС.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 4. P. 58-64

Radiation Epidemiology

## Solid Cancer Incidence Risk among the Population Exposed in the East Urals Radioactive Trace over 1957-2014

S.S. Silkin<sup>1</sup>, L.Y. Krestinina<sup>1</sup>, A.V. Akleyev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup> Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

E-mail: ssilkin@urcrm.ru

#### ABSTRACT

<u>Purpose</u>: Assessment of solid cancer incidence risk in the cohort of exposed population on the territory of the East Urals radioactive trace over the period of follow-up from 1957 to 2014 with the use of the individual-doses provided by the latest TRDS dosimetry system.

Material and methods: The explosion of the liquid radioactive waste storage tank at the «Mayak» Production Association on 29 September 1957 led to the pollution of the territories of the Chelyabinsk and Sverdlovsk Regions and the formation of the EURT, and the population residing on its territory was subjected to protracted chronic external and internal exposure. The analyzed cohort includes 21,384 people, 2,055 of whom received additional radiation before the 1957 accident due to residing in one of the Techa River settlements. The mean dose to the stomach for the members of the EURT cohort was 36 mGy, the maximum — 1.13 Gy. The analysis was performed using the DATAB and AMFIT programs (statistical software package EPICURE). A simple parametric

model of excess relative risk (ERR) was used. Statistical significance and confidence intervals were obtained using the maximum likelihood method.

Results: As a result of the analysis of the solid cancer incidence risk in the EURT cohort during the 57-year follow-up period using the linear model and the 5-year latent period, a statistically significant ERR was obtained which equals to 0.052 / 100 mGy (95 % CI 0.01–0.10, p = 0.02) in the entire EURT cohort. When the group of people additionally exposed on the Techa River before the 1957 accident was excluded from the cohort, the risk became insignificant. No significant modification of the dose dependence by non-radiation factors was revealed. The obtained results are compared well with the previous studies of the exposed population in the Southern Urals which were conducted in the Urals Research Center for Radiation Medicine, as well as in the world, devoted to the study of the effects of radiation exposure on population.

**Key words:** population, radiation risk, East Urals radioactive trace (EURT), solid cancer, incidence risk, excessive relative risk

For citation: Silkin SS, Krestinina LY, Akleyev AV. Solid Cancer Incidence Risk among the Population Exposed in the East Urals Radioactive Trace over 1957–2014. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):58-64 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-58-64

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселёва. ФУ «Медбиоэкстрем» при Минздраве РФ. М. 2001. [Medical-biological and ecological impacts of radioactive contamination of the Techa River. Eds.: Akleyev AV, Kiselev MF. Moscow. 2001. 530 p. (In Russ.)].
- 2. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи. Под ред. А.В. Аклеева. Челябинск: Книга. 2016. [Consequences of radioactive contamination of the Techa River. Akleyev AV (ed). Chelvabinsk. 2016. 400 p. (In Russ.)].
- Chelyabinsk. 2016. 400 р. (In Russ.)].

  3. Аклеев АВ, Косенко ММ, Крестинина ЛЮ, Шалагинов СА, Дегтева МО, Старцев НВ. Здоровье населения, проживающего на радиоактивных территориях Уральского региона. М.: РАДЭКОН. 2001. [Akleyev AV, Kosenko MM, Krestinina LYu, Shalaginov SA, Degteva MO, Startsev NV. Health status of population exposed to environmental contamination in the Southern Urals. Moscow. 2001. (In Russ.)].
- 4. Восточно-Уральский радиоактивный след (сборник статей, посвященных последствиям аварии 1957 г. на ПО «Маяк»). Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева. Челябинск. 2012. [East-Urals radioactive trace. Eds.: Akleyev AV, Kiselev MF. Chelyabinsk. 2012. (In Russ.)].
- Булдаков ЛА. Медицинские последствия радиационной аварии на Южном Урале в 1957 г. Медицинская радиология. 1990;35(12):11-6. [Buldakov LA. Medical consequences of the radiation accident in the Southern Urals in 1957. Med Radiology. 1990;35(12):11-6. (In Russ.)].
- 6. Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 г. на ПО «Маяк». Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева. М. 2001. [Ecological and medical consequences of the radiation accident in 1957 at the Mayak PA. Eds.: Akleyev AV, Kiselev MF. Moscow. 2001:186-212. (In Russ.)].
- 7. Бурназян АИ. Итоги изучения и опыт ликвидации последствий аварийного загрязнения территории продуктами деления урана. М.: Энергоатомиздат, 1990. 144 с. [Burnazyan AI. The results of the study and experience of consequences liquidation of emergency contamination of the territory by the fission products of uranium. Moscow. 1990, 144 p. (In Russ.)].
- 8. Kostyuchenko VA, Krestinina LY. Long-term irradiation effects in the population evacuated from the East Urals radioactive trace area. Science Total Environment. 1994;142:119-25.
- 9. Крестинина ЛЮ, Аклеев АВ. Онкологическая смертность при хроническом воздействии малых и средних доз облучения в когорте лиц, облученных на ВУРС. Бюллетень сибирской медицины. 2005;4(2):36-44. [Krestinina LYu, Akleev AV. Cancer mortality under chronic exposure of low and moderate radiation doses in the cohort of persons who were exposed due

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

- to the EURT. Bulletin of Siberian Medicine, 2005;4(2):36-44. (In Russ.)].
- 10. Крестинина ЛЮ, Силкин СС, Епифанова СБ. Анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа за 50-летний период. Радиационная гигиена. 2014;7(1):23-9. [Krestinina LYu, Silkin SS, Epifanova SB. Analysis of solid cancer mortality risk for the population exposed in the territory of East-Urals radioactive trace over a 50-year period. Radiation Hygiene. 2014;7(1):23-9. (In Russ.)].
- (In Russ.)].

  11. Силкин СС, Крестинина ЛЮ, Толстых ЕИ, Епифанова СБ. Анализ риска заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями у населения, облучившегося на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа за период с 1957 по 2009 г. Радиационная гигиена. 2017;10(1):36-46. [Silkin SS, Krestinina LYu, Tolstykh EI, Epifanova SB. Analysis of solid cancer incidence risk among the population exposed in the East Urals Radioactive Trace over 1957–2009. Radiation Hygiene. 2017;10(1):36-46. (In Russ.)]. DOI: 10.21514/1998-426x-2017-10-1-36-46.
- 12. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures. Health Phys. 2019;117(4):378-87.
- Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. Epicure Users Guide. Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation; 1993.
- Davis FG, Krestinina LYu, Preston D, et al. Solid cancer incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956–2007. Radiat Res. 2015;184:56-65. DOI: 10.1667/RR14023.1.
- Schonfeld SJ, Krestinina LYu, Epifanova SB, et al. Solid cancer mortality in the Techa River Cohort (1950-2007). Radiat Res. 2013;179(2):183-9. DOI: 10.1667/RR2932.1.
- 16. Силкин СС, Крестинина ЛЮ, Старцев ВН, Аклеев АВ. Уральская когорта аварийно-облученного населения. Медицина экстремальных ситуаций. 2019;21(3):393-402. [Silkin SS, Krestinina LYu, Startsev VN, Akleev AV. Ural cohort of emergency-irradiated population. Medicine of Extreme Situations. 2019;21(3):393-402. (In Russ.)].
- 17. Preston DL, Sokolnikov ME, Krestinina LYu, Stram DO. Estimates of radiation effects on cancer risks in the Mayak worker, Techa River and atomic bomb survivor studies. Radiat Prot Dosim. 2017;173(1):26-31. DOI: 10.1093/rpd/ncw316.
- 18. Richardson DB, et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). BMJ. 2015;351:5359. DOI: 10.1136/bmj.h5359.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the

Поступила: 14.08.2020. Принята к публикации: 21.08.2020. Article received: 14.08.2020. Accepted for publication: 21.08.2020.

Information about the authors:

Silkin S.S. https://orcid.org/0000-0002-4412-4481 Krestinina L.Y. https://orcid.org/0000-0003-0497-5879 Akleyev A.V. https://orcid.org/0000-0003-2583-5808

#### М.В. Осипов<sup>1</sup>, Е.П. Фомин<sup>2</sup>, М.Э. Сокольников<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИАЦИОННО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО РЕГИСТРА НАСЕЛЕНИЯ Г. ОЗЁРСКА, ОБСЛЕДОВАННОГО ПРИ ПОМОЩИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

<sup>1</sup> Южно-Уральский институт биофизики ФМБА РФ, Челябинская обл., Озёрск <sup>2</sup> Клиническая больница № 71 ФМБА РФ, Челябинская обл., Озёрск Контактное лицо: Михаил Викторович Осипов, osipov@subi.su

#### РЕФЕРАТ

<u>Цель:</u> Оценка влияния малых доз диагностического облучения при проведении компьютерной томографии на развитие канцерогенных эффектов у населения г. Озёрск.

Материал и методы: Описаны результаты анализа данных радиационно-эпидемиологического регистра, созданного в лаборатории радиационной эпидемиологии Южно-Уральского института биофизики г. Озёрска. Регистр содержит информацию о 26 626 рентгенологических обследованиях жителей г. Озёрска всех возрастных групп, включая детей до 1 года, проходивших диагностику при помощи компьютерной томографии в медицинских учреждениях Челябинской области за период с 1993 по 2018 гг.

<u>Результаты:</u> На основании проанализированной медико-дозиметрической информации оценены шансы возникновения злокачественных новообразований среди пациентов, подвергавшихся диагностическому облучению при проведении рентгеновской компьютерной томографии с учётом наличия основных радиационных и нерадиационных факторов (пол, достигнутый возраст, наличие контакта с профессиональным облучением, количество обследований методом КТ, величина накопленной эффективной дозы и DLP).

Заключение: В когорте жителей г. Озёрска, подвергавшихся воздействию малых доз диагностического облучения при компьютерной томографии, получено статистически значимое влияние пола и возраста на шансы возникновения злокачественного новообразования, диагностированного не ранее, чем через 2 года после обследования. Также, обнаружена значимая связь эффективной дозы от диагностического облучения на КТ и вероятностью последующего развития рака. Вместе с этим, как для населения, так и для персонала ПО «Маяк» величина DLP статистически значимо не повышала шансы развития злокачественного новообразования в исследуемой когорте.

**Ключевые слова:** медицинское облучение, рентгеновская компьютерная томография, диагностическое облучение, профессиональное облучение, малые дозы, злокачественные новообразования, радиационный риск

**Для цитирования**: Осипов М.В., Фомин Е.П., Сокольников М.Э. Оценка влияния диагностического облучения с использованием радиационно-эпидемиологического регистра населения г. Озёрска, обследованного при помощи компьютерной томографии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):65-73.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-65-73

#### Введение

Оценка радиационного риска в области малых доз ионизирующего излучения продолжает оставаться предметом научных дискуссий, в которых приоритет отдаётся популяционным исследованиям [1]. Наиболее информативными признаются эпидемиологические исследования, проводимые с использованием когортной методологии и методом случай-контроль с длительным периодом наблюдения [2]. Несмотря на то, что среди научных работ, опубликованных в последние десятилетия и отвечающих этим критериям, появилось достаточное количество исследований, сообщающих об отсутствии значимой связи между малыми дозами диагностического облучения и канцерогенным риском, позиция МКРЗ по данному вопросу остаётся консервативной [3]. Это заставило авторов более детально рассмотреть данный вопрос и предпринять попытку внести свой вклад в решение проблемы. Целью исследования была оценка влияния малых доз диагностического облучения населения г. Озёрска при проведении компьютерной томографии на развитие злокачественных новообразований с использованием данных радиационно-эпидемиологического регистра.

#### Материал и методы Материал

Ретроспективное эпидемиологическое исследование с использованием когортного метода проведено среди населения закрытого административно-терри-

ториального объединения (ЗАТО) г. Озёрска, которое проживает в 10-км зоне от первого в стране предприятия атомной промышленности — производственного объединения «Маяк», персонал которого подвергался воздействию внешнего гамма-излучения и альфа-излучения инкорпорированного плутония [4]. Начало наблюдения в 1993 г. соответствует появлению первых компьютерных томографов в Челябинской области, окончание периода наблюдения — 31 декабря 2018 г. — соответствует дате, до которой мы в настоящее время располагаем сведениями о жизненном статусе, а также об установленных диагнозах онкологических заболеваний у лиц, включенных в исследуемую когорту.

Материалом для проведения настоящего исследования были архивные протоколы кабинетов компьютерной томографии (КТ) Клинической больницы № 71 ФМБА России, а также кабинетов КТ других медицинских учреждений Челябинской области, содержавшие медико-дозиметрическую информацию о проведении обследования, которые были собраны, оцифрованы и объединены в электронную базу данных «Регистр КТ» [5].

Критериями включения в когорту было проживание пациента в ЗАТО г. Озёрск в период с 1993 по 2018 гг. и прохождение диагностического обследования с использованием КТ в одном из медицинских учреждений Челябинской области. Обследования пациентов проводились на КТ-сканерах различных типов разных производителей, как шаговых (использовались в начальный период), так и спиральных (используемых

Таблица 1

#### Период сбора данных и марка использованных КТ-сканеров

Data collection period and brand of CT-scanners

Nº	Модель сканера	Период	Тип скани- рования
1	Phillips Tomoscan CX/Q	1993-2007	Шаговый
2	General Electric CT Max 640	2000-2011	Шаговый
3	Toshiba Aquillion 64	2008-2017	Спиральный
4	General Electric LightSpeed VCT	2008-2017	Спиральный
5	Siemens Somatom Definition Edge	2014-2017	Спиральный
6	GE LightSpeed 16 Cardiac Advantage	2008-2017	Спиральный
7	General Electric BrightSpeed Elite 16	2012-2017	Спиральный
8	General Electric BrightSpeed 16	2011-2018	Спиральный
9	Siemens Biograph 40	2010-2018	Спиральный
10	Siemens Biograph 64	2010-2018	Спиральный
-	Все типы	1993-2018	_

по настоящее время). Модели и типы сканеров, на которых проводились диагностические обследования жителей ЗАТО г. Озёрск, представлены в табл. 1:

Для количественной характеристики изучаемого фактора риска (диагностического облучения) использовались следующие величины: суммарное количество выполненных КТ, суммарная величина dose-length product (DLP) как эквивалент поглощённой дозы с учётом протяжённости области исследования, а также величина эффективной дозы (ЭД), рассчитанная согласно действующим методическим указаниям МУ 2.6.1.2944-11 [6]. Необходимо отметить, что доза облучения, получаемая пациентом при проведении диагностической компьютерной томографии, может варьировать в зависимости от типа использованного сканера, что приводит к различиям в дозовой нагрузке на пациента. К примеру, обследование головного мозга на шаговом томографе будет сопряжено с меньшей дозой облучения, чем при использовании современного многосрезового томографа.

Время под наблюдением в исследуемой когорте вычислялось от момента первого обследования на компьютерном томографе до момента диагностики первого злокачественного новообразования (ЗНО), либо момента смерти, либо момента окончания наблюдения 31.12.2018 г., либо выхода из-под наблюдения в связи с миграцией.

Для учёта фактора профессионального облучения, которому подвергались работники ПО «Маяк», проходившие обследование методом КТ, из регистра персонала, созданного и поддерживаемого в лаборатории эпидемиологии Южно-Уральского института биофизики [4], была получена информация о том, на какое производство был нанят работник (основные или вспомогательные подразделения ПО «Маяк»), а также о контакте с соединениями плутония-239 и внешним гамма-облучением.

Для определения жизненного статуса обследованных, а также заболеваемости населения г. Озёрска,

была получена информация из регистра лиц, проживавших в детском возрасте вблизи ПО «Маяк» [7], а также из Клинической больницы № 71 г. Озёрска и Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦО и ЯМ). Пациенты, не имевшие установленного диагноза онкологического заболевания, информация о жизненном статусе которых не была доступна на дату окончания наблюдения, считались потерянными из наблюдения и были исключены из анализа. Для пациентов, умерших на момент окончания наблюдения, была установлена дата и причина смерти согласно Руководству по кодированию причин смерти ЦНИИОИЗ Росздрава [8].

Заболеваемость ЗНО в исследуемой когорте анализировалась на основании предположения о том, что воздействие малых доз рентгеновского излучения при проведении КТ может являться фактором канцерогенного риска. Наряду с диагностическим облучением пациентов при проведении КТ, оценивались основные нерадиационные факторы (пол, возраст на момент первого обследования, время под наблюдением, предшествующие онкологические заболевания), и радиационные факторы (воздействие профессионального внешнего гамма- и внутреннего альфа-облучения). Для расчета доз диагностического облучения пациентов использован лаг-период, кратный количеству лет наблюдения после даты первого облучения, согласно рекомендациям [9].

В настоящем исследовании учтены проблемы, выявленные в работе [10], связанные с влиянием уже установленного диагноза ЗНО на частоту последующих диагностических обследований, и, как следствие, величину накопленной индивидуальной дозы диагностического облучения, а также влияние предшествующего ЗНО на риск развития вторичного ЗНО [11]. В связи с этим пациенты с диагнозом ЗНО, установленные до первого КТ-обследования, а также случаи онкологической патологии, выявленные либо подтверждённые при помощи КТ, были исключены из анализа.

Для оценки возможного влияния указанных радиационных и нерадиационных факторов был проведен многофакторный анализ с использованием логистической функции для бинарных исходов, реализованной в программном пакете для статистической обработки данных Stata [12]. Множественная логистическая регрессия (Multiple logistic regression) [13] применялась с целью оценки отношения шансов (ОШ) развития заболевания при условии наличия нескольких модифицирующих факторов для случаев ЗНО, вычисленных с различным лаг-периодом. Модель бинарной логистической регрессии имела следующий вид:

$$P = 1/(1 + e^{-y}), (1)$$

где P — вероятность наступления изучаемого эффекта; e — основание натурального логарифма; y — уравнение регрессии.

Использовалось следующее уравнение регрессии:

$$\lambda_{(3HO)|lag} = \beta_0 + \beta_1 \chi_1 + \beta_2 \chi_2 + \beta_3 \chi_3 ... + \beta_n \chi_n,$$
 (2)

где  $\lambda$  — заболеваемость ЗНО, lag — период времени между началом облучения и установлением

диагноза ЗНО;  $\beta_0$ - $\beta_n$  — коэффициенты регрессии,  $\chi_1$ - $\chi_n$  — регрессоры.

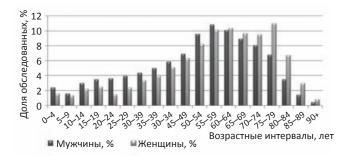
Анализ осуществлялся путём последовательного добавления параметров в модель. Параметры регрессии перед включением в модель предварительно проверялись на автокорреляцию, добавление регрессора допускалось при значении коэффициента корреляции не более 10 % (очень слабая корреляция). Оценка качества подгонки модели осуществлялась по методу максимального правдоподобия (LR-test) на основании критерия  $\chi^2$  (Chi²). Для оценки полученных результатов использовался общепринятый уровень значимости 0,95. Значение вероятности (p), при котором отвергалась гипотеза об отсутствии значимого влияния исследуемого фактора, было принято на уровне 0,05.

#### Результаты

Исследуемая когорта включает 16 658 мужчин и женщин всех возрастов, проживавших в ЗАТО г. Озёрска и подвергшихся воздействию диагностического облучения при проведении компьютерной томографии. Всего за 25-летний период наблюдения пациентам, включённым в исследуемую когорту, было выполнено 26 626 КТ-исследований. На момент окончания наблюдения 30,2 % членов когорты умерло, 50,5 % живы, и 19,4 % потеряно из наблюдения вследствие миграции (выезда с территории ЗАТО г. Озёрска). Распределение пациентов по полу и возрасту первого обследования на КТ представлено на рис. 1.

Согласно рис. 1, в возрастном распределении пациентов наблюдались некоторые различия: мужчины были обследованы в более молодом возрасте, женщины — в более позднем. Наибольшее количество обследований как для мужчин, так и для женщин, приходилось на возраст старше 50 лет, при этом среди обследованных старших возрастных категорий значительно преобладали женщины в возрасте старше 60 лет. Доля лиц детского и подросткового возраста (от 0 до 18 лет) в исследуемой когорте составила 8 %, а лиц от 0 до 21 года включительно — 10 %.

Период наблюдения для обследованных варьировал от 0 до 25 лет, в среднем составляя 3,5 года (станд. откл. 0,03). Общее накопленное количество человеколет наблюдения в когорте на дату окончания наблюдения (31.12.2018 г.) составило 58 858,8. Для 17,6 % пациентов период наблюдения составил менее одного года



Puc. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту на момент первого обследования методом КТ Fig. 1. Distribution of patients by gender and age at the time of the first CT examination

Таблица 2

Распределение обследованных по полу, среднему возрасту на момент обследования и средней величине эффективной дозы, мЗв

Distribution of subjects by gender, average age at the time of examination, and average effective dose, mSv

Пол	Пациентов	%	Средний возраст	ЭД (95 % ДИ), мЗв
Оба пола	16 658	100,0	55,4	5,8 (5,7-6,0)
Мужчины	8 054	48,3	52,7	6,1 (5,9-6,3)
Женщины	8 604	51,7	57,9	5,6 (5,4-5,8)

(55 пациентов умерли после проведения диагностики). Распределение обследованных в зависимости от длительности периода наблюдения (количество дней наблюдения /365,5) представлено на рис. 2.

Средний возраст обследованных в зависимости от пола, а также средняя эффективная доза (ЭД) за одно обследование представлены в табл. 2.

Средняя величина ЭД за одно обследование различалась в зависимости от пола, однако различия не превышали 1 мЗв. Значение ЭД варьировало в зависимости от количества выполненных диагностических обследований. Около 1/3 всех пациентов в исследуемой когорте в течение периода наблюдения были обследованы многократно с максимальным количеством обследований на 1 человека, равным 27. Значение средней суммарной эффективной дозы, а также величины DLP, как эквивалента поглощённой дозы облучения пациента с учётом исследуемой области, с учётом количества выполненных обследований представлено в табл. 3.

Максимальное значение накопленной ЭД в исследуемой когорте за весь период наблюдения у многократно обследованных пациентов достигало 160 мЗв для мужчин, и 152 мЗв для женщин. Среднее значение DLP с учётом количества выполненных сканирований за одну процедуру обследования при помощи компьютерной томографии незначительно различалось в зависимости от пола (1084,6 мГр×см для мужчин и 1032,2 мГр×см для женщин), при этом максимальное значение суммарной величины DLP при количестве обследований пациента, равном 10 и более, как для мужчин, так и для женщин, превышало 10 000 мГр×см.

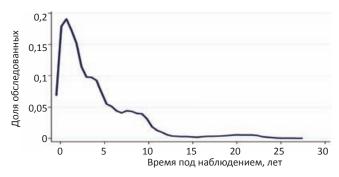


Рис. 2. Доля обследованных в зависимости от длительности периода наблюдения (на 31.12.2018) Fig. 2. Percentage of the surveyed depending on the duration of the observation period (as of 31.12.2018)

#### Таблица 3

#### Распределение обследованных по полу, суммарному количеству КТ-исследований и средней суммарной дозе диагностического облучения

Distribution of patients by gender, total number of CT examinations, and average total dose of diagnostic radiation

Количе- ство КТ	Паци- ентов	Доля,%	ЭД (95 % ДИ), мЗв	DLP (95 % ДИ), мГр×см
1	11331	68,0	3,5 (3,4-3,6)	682,5 (672,5-692,6)
2-3	4303	25,8	8,0 (7,7-8,3)	1646,3 (1612,4–1680,2)
4-5	725	4,4	16,5 (15,2–18,0)	3975,3 (3674,5-4276,0)
6-9	329	2,0	24,4 (21,5-26,9)	5962,9 (5144,3-6414,5)
10 и более	60	0,4	43,5 (34,1–53,0)	10733,0 (8230,9-12187,6)
Всего	16658	100,0	5,5 (5,4-5,6)	1057,6 (1040,4-1074,9)

Доля работников ПО «Маяк» в исследуемой когорте, нанятых в период с 1948 по 2000 гг. на основные и вспомогательные производства, составила 25 %. Из них 29,8 % имели данные о воздействии внутреннего альфа-облучения в результате производственного контакта с соединениями Ри-239 при работе в соответствующих подразделениях ПО «Маяк». Среднее значение эффективной дозы диагностического облучения для персонала ПО «Маяк» за одно КТ-обследование составило 4,0 (0,2-50,2) мЗв, для неоднократно обследованных работников — 5.9 (5.6-6.2) мЗв, при этом максимальное её значение достигало 96,6 мЗв для мужчин и 39,9 мЗв для женщин. Среднее значение DLP с учётом размера исследуемой области и количества выполненных сканирований за одно обследование у работников ПО «Маяк» в зависимости от пола составила 1104,3 мГр×см для мужчин и 1020,6 мГр×см для женщин).

Обследование пациентов при помощи КТ выполнялось по показаниям для диагностики наличия патологических изменений в различных органах и тканях. Как правило, облучению подвергалась отдельная

Таблица 4

Характеристика когорты в зависимости от исследованной анатомической области, %

Characteristics of the cohort depending on the anatomical area studied. %

	-		
Область исследования	Мужчины	Женщины	Всего
Голова	62,4	63,9	63,2
Шея	2,2	2,5	2,3
Грудная клетка	11,8	9,2	10,5
Брюшная полость и малый таз	20,5	20,8	20,7
Остальные локализации*	3,1	3,5	3,3
Всего	100,0	100,0	100,0

**Примечание:**  $^*$  — включая верхние и нижние конечности, множественные локализации

анатомическая область (голова, шея, грудная клетка, брюшная полость и малый таз, нижние конечности) в зависимости от цели исследования. Исключение составляли 2,1 % пациентов, обследованных по протоколу whole body (всё тело), наблюдавшихся в центре позитронной эмиссионной томографии ЧОКЦО и ЯМ. Распределение всех случаев обследований в исследуемой когорте в зависимости от области сканирования представлено в табл. 4.

Наибольшее количество обследований в исследуемой когорте было выполнено для области головы (более 57 % всех обследованных). Также значительную долю исследований составляли сканирования брюшной полости (10,2 %), и грудной клетки (8,9 %), а также различных отделов позвоночника, суммарно составивших 8,9 % обследований.

#### Заболеваемость ЗНО

На момент окончания наблюдения в исследуемой когорте диагноз онкологического заболевания был установлен 2333 пациентам (14,0 % от всех обследованных), 95,1 % из которых составляли солидные опухоли, и 4,9 % — ЗНО кроветворной системы. Половозрастная структура пациентов с диагнозом онкологического заболевания представлена на рис. 3.

Наибольшая доля заболеваний ЗНО в исследуемой когорте как среди мужчин, так и среди женщин приходилась на возраст старше 60 лет. При этом наблюдались различия, связанные с полом, наиболее выраженные в возрастных группах от 45 до 70 лет. Среди персонала ПО «Маяк» установлено 784 случая заболевания ЗНО (33,6 % от всех случаев ЗНО и работников ПО «Маяк», вошедших в исследуемую когорту). Необходимо отметить, что определённая доля случаев заболевания ЗНО в исследуемой когорте (2 %) характерна и для детского возраста (0–18 лет).

Среди обследованных с установленным на дату окончания наблюдения диагнозом онкологического заболевания в исследуемой когорте 1660 диагнозов ЗНО (71,2 %) было установлено до момента первого обследования на КТ. Из оставшихся 673 случаев ЗНО, в 166 случаях (24,7 %) диагноз при направлении на КТ содержал упоминание о подозрении на злокачественный процесс, либо метастазирование. Таким образом, только 507 диагнозов ЗНО (21,7 %) были установлены

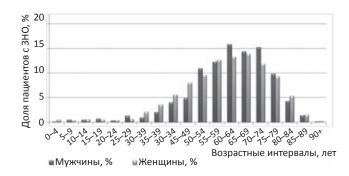


Рис. 3. Доля пациентов с ЗНО в когорте в распределении по возрасту и полу
Fig. 3. Proportion of patients with malignant neoplasms in the cohort by age and gender

Таблица 5

### Структура заболеваемости ЗНО в зависимости от локализации

### The structure of morbidity of malignant tumors depending on the localization

Локализация опухоли	Доля случаев, %
ЗНО головного мозга	8,3
ЗНО брюшной полости	25,6
ЗНО органов дыхания	17,0
ЗНО кожи, костей и соединительной ткани	9,9
ЗНО женской репродуктивной системы	11,6
ЗНО мужской репродуктивной системы	7,3
ЗНО мочевыделительной системы	7,7
ЗНО губы и полости рта	3,2
Другие и неуточнённые локализации ЗНО*	9,5

**Примечание:** \* — включая органы кроветворной системы

после даты обследования на КТ и не содержали упоминания о подозрении на злокачественную опухоль или метастазирование на момент облучения, и были определены как случаи.

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями различных органов и систем для случаев представлена в табл. 5.

Для оценки связи между областью сканирования и долей случаев ЗНО, диагностированных в данной области, было вычислено суммарное количество случаев ЗНО органов и тканей, для которых осуществлялось диагностическое облучение: голова, шея, грудная клетка (ГК), брюшная полость и малый таз (БПМТ). Доля злокачественных новообразований, диагностированных в указанных анатомических областях, соотносилась с долей обследований через коэффициент специфичности k, определяющий выход ЗНО на одно обследование:

$$k = \lambda / \mho$$
,

где  $\lambda$  — доля злокачественных новообразований в данной анатомической области; U — доля обследований в данной проекции среди всех обследований.

Доля диагнозов злокачественных новообразований, доля исследований в каждой анатомической области, значение коэффициента специфичности и среднее значение дозы за одно исследование представлены в табл. 6.

Наиболее значимым был коэффициент специфичности для КТ-обследований органов брюшной полости и малого таза (k=2,3) и органов в проекции грудной клетки (k=1,8). При этом полученное значение коэффициента корреляции с величиной дозовой нагрузки на пациента показало наличие сильной положительной связи между выходом онкологической патологии (k) и эффективной дозой (r=0,88).

Количество случаев и доля ЗНО и диагнозов, предполагавших подозрение на наличие онкологической патологии в зависимости от времени наблюдения до наступления изучаемого события, а также среднее значение суммарной DLP представлены в табл. 7.

#### Таблица 6

## Доля обследований (0), установленных диагнозов ЗНО (λ) и средние значения ЭД и DLP за одно исследование в зависимости от облучаемой области

Percentage of examinations ( $\mho$ ), established diagnoses of malignant tumors ( $\lambda$ ) and average values of ED and DLP per study, depending on the irradiated area

Область	N	υ, %	n	λ, %	k	ЭД, мЗв	DLP, мГр×см
Голова	15 753	59,2	79	15,6	0,3	1,8	719,8
Шея	712	2,7	18	3,6	1,3	3,2	468,5
ГК	3 324	12,5	115	22,7	1,8	4,1	324,3
БПМТ	5 446	20,5	236	46,5	2,3	9,1	911,0
Прочие*	1 391	5,1	59	11,6	2,3	8,1	934,5
Всего	26 626	100	507	100	1,0	3,8	710,9

**Примечание:**  $^*$  — не отнесённые к определённой локализации, а также исследования по протоколу whole body

#### Таблица 7

Количество пациентов с установленным диагнозом ЗНО, а также предположением о его наличии (ПР), и среднее значение DLP в зависимости от длительности периода наблюдения после первого облучения

The number of patients diagnosed with malignant tumors and the average DLP value depending on the duration of the follow-up period after the first radiation exposure

Период	ЗНО	Доля, %	Доля ПР, %	Сред. DLP
0 лет	673	100,0	24,7	926,6
1 год	269	40,0	7,4	724,8
2 года	195	29,0	5,6	702,5
3 года	150	22,3	3,3	693,2
4 года	106	15,8	3,9	736,5
5 лет и >	81	12,0	3,7	816,1
Всего	673	100,0	24,7	926,6

Как следует из табл. 7, 60 % диагнозов онкологических заболеваний было выявлено в течение первого года после проведения КТ, остальные случаи распределились в течение последующих лет (максимальное время от момента первого обследования до даты диагностики ЗНО составило 18 лет). Среднее время под наблюдением составило 3,5 года (1293 дня, минимальное 0 дней, максимальное 9866 дней), и ограничивалось временем дожития для пациентов, умерших на дату окончания наблюдения.

#### Регрессионный анализ

Регрессионный анализ (см. формулу (2)) выполнялся для выборок с различным количеством обследованных:

- всего населения ЗАТО г. Озёрска, включая работников ПО «Маяк» (n = 13716),
- населения, исключая профессионально облученных лиц (n = 10499),
- только персонал ПО «Маяк» (n = 3217).

Результаты регрессионного анализа для всего населения, включая работников ПО «Маяк», а также

#### Таблица 8

#### Регрессионный анализ заболеваемости (все ЗНО) через 2 года после первого КТ-обследования

Regression analysis of morbidity (all malignant tumors)
2 years after the first CT examination

Население, включая персонал ПО «Маяк»; n = 13716						
LR Chi <sup>2</sup> (6) 122,97	Prob > Chi <sup>2</sup> < 0,0001	Pseudo R <sup>2</sup> 0,0756	Log likelihood -751,58			
Фактор риска	ОШ	[95 % ДИ]	р			
Пол (мужчины) (β <sub>1</sub> )	1,744	1,234-2,465	0,002			
Возраст (β2)	1,041	1,029-1,053	< 0,0001			
$\gamma$ -облучение ( $\beta_3$ )	1,324	0,854-2,053	0,210			
Контакт с Ри-239 (β <sub>4</sub> )	2,038	1,329-3,124	0,001			
DLР суммарная (β <sub>5</sub> )	0,999	0,999-0,999	0,001			
Время наблюдения (β <sub>6</sub> )	1,118	1,081-1,155	< 0,0001			
Население, исклю	очая персона	п ПО «Маяк»:	n = 10499			
LR Chi <sup>2</sup> (4) 58,12	Prob > Chi <sup>2</sup> < 0,0001	Pseudo R <sup>2</sup> 0,060	Log likelihood -455,3			
Фактор риска	ОШ	[95 % ДИ]	р			
Пол (мужчины) (β <sub>1</sub> )	2,174	1,193-3,395	0,001			
Возраст (β2)	1,043	1,029-1,057	< 0,0001			
DLР суммарная (β <sub>5</sub> )	0,999	0,999-0,999	0,039			
Время наблюдения (β <sub>6</sub> )	1,112	1,063-1,163	< 0,0001			

населения за исключением профессионально облученных с известным на дату окончания наблюдения жизненным статусом, с использованием двухлетнего лаг-периода для случаев ЗНО всех локализаций представлены в табл. 8.

Полученное значение Prob > Chi² для каждой исследуемой подгруппы (p < 0,0001) статистически значимо при заданном уровне значимости  $\alpha$  = 0,05, поэтому мы можем отвергнуть нулевую гипотезу и заключить, что коэффициенты в модели отличаются от 0, и следовательно, выбранная модель адекватно описывает данные. При этом для отдельных коэффициентов ( $\beta$ 3) статистическая значимость не была достигнута.

При анализе выборки, включавшей только персонал ПО «Маяк» (n=3217), при удовлетворительной сходимости модели в целом (p=0,0237) статистическая значимость не была достигнута ни для одного из указанных факторов риска (p>0,05), за исключением переменной, отвечающей за наличие производственного контакта с Pu-239 (ОШ = 2,032; p=0,032). При этом шансы возникновения ЗНО для параметров пол (ОШ = 1,14), возраст (ОШ = 1,02) и воздействие внешнего гамма-облучения (ОШ = 2,0) оставались повышенными.

При оценке суммарной величины эффективной дозы в качестве меры радиационного риска получено статистически значимое (p < 0,001) повышение шансов возникновения ЗНО как для всей когорты (ОШ = 1,024), так и для населения за исключением персонала ПО «Маяк» (ОШ = 1,032).

#### Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии статистически значимой связи заболеваемости ЗНО в исследуемой когорте и факторов радиационной и нерадиационной природы. Влияние пола (мужчины) статистически значимо повышало шансы заболевания ЗНО (ОШ = 1,74-2,17) в исследуемой группе с учётом принятых ограничений (наличие известной информации о жизненном статусе, отсутствие на момент диагностики состояний, связанных с наличием опухолевого процесса, установление диагноза ЗНО не ранее, чем через 2 года после даты первого обследования на КТ). Влияние возраста на момент первого обследования также статистически значимо увеличивало шансы возникновения заболевания ЗНО, диагностированного не менее чем через 2 года после первого облучения на КТ (ОШ = 1,017) при учёте действия других факторов, из которых наиболее значимым радиационным фактором являлось воздействие профессионального внутреннего альфа-облучения для лиц, являющихся работниками ПО «Маяк». Также статистически значимо на шансы возникновения ЗНО влияло время наблюдения после первого обследования на КТ  $(O \coprod = 1,12).$ 

У пациентов, часто обследуемых методом КТ, вероятность установления диагноза ЗНО также была более высока: ОШ для обследованных с наличием нескольких КТ составило 1,38 (95 % ДИ 1,29–1,50) при хорошей сходимости модели (p=0,0001), что подтверждает полученные результаты для пациентов, обследованных в Челябинской областной клинической больнице [14], статистическая значимость которых ранее не была достигнута.

Полученные результаты согласуются с результатами объединённого европейского ретроспективного когортного исследования ЕРІ-СТ [15-17], выполненного среди лиц детского и подросткового возраста, обследованных методом КТ до наступления 22 лет, общей численностью 1 170 186 человек. Как и в настоящем исследовании, преобладающей областью сканирования являлась голова и шея (более 50 % обследований), большинство пациентов (около 75 %) были обследованы однократно, а среднее количество обследований на пациента составляло 1,5. В исследовании сообщается о наличии связи заболеваемости опухолями центральной нервной системы и лейкозами с дозой диагностического облучения на КТ. С учётом возможного влияния обратной причинно-следственной связи (reverse causation), т.е. влияния наличия заболевания на частоту последующих обследований, избыточный относительный риск для ЗНО ЦНС составил 0,016 на 1 Гр. При этом так же, как и в настоящем исследовании, было учтено наличие состояний, предшествующих диагнозу ЗНО на момент КТ-диагностики, однако исследование в рамках программы ЕРІ-СТ [16] показало, что влияние данного фактора в анализируемой когорте маловероятно и не могло вызывать значимого смещения оценок риска. Поскольку возрастной состав когорты в исследовании ЕРІ-СТ и в настоящем исследовании различаются (доля лиц детского и подросткового возраста в нашем исследовании составила менее 10 %), прямое сравнение полученных результатов ограничено.

Использование величины эффективной дозы в качестве фактора риска в настоящем исследовании показало статистически значимое повышение ОШ заболевания ЗНО всех локализаций с коэффициентом 1,024 (95 % ДИ 1,01-1,04; p = 0,0001). Это согласуется с результатами исследования в когорте из 3 387 703 пациентов из базы данных National Health Insurance (NHI) Тайваня [18], проходивших обследования методом КТ в период с 2000 по 2013 гг. и проанализированных с применением условной логистической регрессии. Так же, как и в настоящей работе, в исследование не включались случаи с предшествующими ЗНО и случаи, на момент установки диагноза наблюдавшиеся менее 3 лет. Согласно данным [18], у диагностически облученных в различных диапазонах доз пациентов было показано повышение риска рака щитовидной железы (ОШ = 2,55;95 % ДИ 2,36-2,75) и лейкозы (ОШ = 1,55; 95 % ДИ 1,42-1,68) соответственно. В отличие от полученных нами результатов, шансы заболевания ЗНО были статистически значимо выше в более молодом возрасте (до 45 лет), хотя лица, которым на момент диагноза было менее 25 лет, были исключены из анализа, как более радиочувствительная группа. В отличие от настоящего исследования, логистическая регрессия применялась для однофакторного сравнения внутри подгрупп, стратифицированных по полу, возрасту и уровням дозы облучения.

В настоящем исследовании влияние суммарной величины DLP, использованной в качестве эквивалента поглощённой дозы облучения, статистически значимо (р < 0,0001) не повышало шансы возникновения заболевания среди диагностически облученных пациентов (ОШ = 0,999), наблюдавшихся не менее двух лет после первого эпизода облучения (в среднем 5 лет, максимум 27 лет). Учитывая статистически значимое влияние величины эффективной дозы на изучаемый эффект, это свидетельствует о том, что ЭД является мерой популяционного риска, в то время как величина поглощённой дозы (или её эквивалент в виде DLP) представляет меру лучевой нагрузки на пациента при проведении рентгеновского исследования.

При этом значительное влияние может оказывать выбранный лаг-период, увеличение которого позволяет уменьшать неопределённость, связанную с учётом ЗНО, вызванных нерадиационными факторами. Так, в исследовании [19] в когорте из 178 604 пациентов моложе 22 лет, обследованных методом КТ в период с 1985 по 2002 гг., показано повышение избыточного относительного риска для опухолей головного мозга  $(ИОР/\Gamma p = 0.023)$  и лейкозов  $(ИОР/\Gamma p = 0.036)$ . Оценки ИОР для опухолей ГМ и лейкозов были произведены с использованием величины накопленной поглощённой дозы в головном мозге и красном костном мозге с лагом в 5 и 2 года соответственно, а лаг-период для случаев возникновения опухолей ГМ был не менее 5 лет. Использование же лаг-периода для солидных опухолей в 5 и более лет в настоящем исследовании существенно снижало количество случаев (табл. 7), что приводило к ухудшению параметров сходимости модели. Это объясняется относительно коротким периодом наблюдения для тяжело больных, что приводит к отсутствию вторичного онкологического процесса, развитию которого могло способствовать воздействие ионизирующего облучения при КТ-сканировании. В частности, это относится к группе онкологических пациентов [20, 21], в которой не выявлено статистически значимого влияния количества выполненных сканирований на смертность от ЗНО.

#### Достоинстива и недостатки исследования

Данные, полученные в настоящем ретроспективном исследовании, предоставляют дополнительную информацию для изучения отдалённых эффектов воздействия малых доз ионизирующего излучения на организм человека. Основным достоинством исследования является полный охват периода времени с начала действия изучаемого фактора (диагностической КТ) в исследуемой когорте. Длительный период наблюдения позволил достичь хорошей статистической мощности исследования, что реализуется в возможности регулировки параметров при моделировании при сохранении статистической значимости. Подробно собранная информация о жизненном статусе, заболеваемости ЗНО населения ЗАТО г. Озёрска также является дополнительным преимуществом настоящего исследования. Отличительной особенностью исследуемой когорты является наличие данных как об однократном, так и многократном (эпизодическом) облучении при прохождении диагностических КТ-обследований, а также наличие профессионально облученных лиц из когорты персонала ПО «Маяк». Суммарная эффективная доза диагностического КТ-облучения пациентов не превышает 200 мГр, что относит настоящее исследование к области малых доз, оценки риска в которой являются предметом научной дискуссии.

Вместе с этим, интерпретация полученных результатов может быть сопряжена с ограничениями, связанными со следующими факторами:

- регистр персонала основных производств ПО «Маяк», использованный в настоящем исследовании, не включает тех лиц, которые могли в действительности подвергаться воздействию производственного облучения за счёт работы на вспомогательных производствах в связи с трудностью регистрации индивидуальных доз облучения. Поэтому вклад дозы от него в исследуемой когорте мог быть учтён не полностью, о чём свидетельствует полученная низкая статистическая значимость для коэффициента (β<sub>3</sub>), отвечающего за дозу внешнего гамма-облучения. Тем не менее, у лиц, включённых в регистр персонала, доза облучения является, безусловно, более высокой, чем у работников вспомогательных производств;
- в связи с развитием системы коммерческих услуг в медицине, некоторая доля лиц, проживавших в ЗАТО г. Озёрска, могла проходить обследования в кабинетах КТ частных медицинских центров и клиник Челябинской области и Российской Федерации, а также за её пределами. Информация о таких случаях не была доступна в настоящем исследовании, хотя предполагается, что такие неучтённые случаи были достаточно редки;

- возможное наличие предыдущей истории облучения при проведении конвенциальной рентгенодиагностики в случае, когда доза облучения пациента при указанных исследованиях могла достигать уровней, сравнимых с облучением при КТ;
- поглощённая доза (DLP), измеренная в фантоме, не отражает индивидуальную поглощённую дозу в органах пациента. Для более корректной оценки риска требуется реконструкция поглощённых органных доз, как это реализовано в исследовании [17];
- для оценки эффекта использовались случаи заболевания всеми солидными опухолями, но для отдельных локализаций ЗНО анализ не был проведён.

#### Перспективы дальнейшего развития исследования

Настоящее исследование является продолжающимся. Дальнейшее наблюдение за когортой позволит выявлять отдалённые эффекты воздействия ионизирующего излучения на организм человека в течение длительного времени после облучения, а также оценивать канцерогенные риски у пациентов молодого и детского возраста. Увеличение периода наблюдения позволит снизить долю лиц с неустановленным на дату окончания настоящего наблюдения жизненным статусом.

#### Заключение

По результатам проведённого исследования в когорте населения г. Озёрск, подвергавшегося воздействию малых доз диагностического облучения при компьютерной томографии, получено статистически значимое влияние пола и возраста на шансы возникновения злокачественного новообразования, диагностированного не ранее, чем через 2 года после обследования. Выявлена статистически значимая связь величины эффективной дозы при проведении диагностического облучения на КТ с вероятностью последующего развития злокачественного новообра-

зования. Вместе с этим, как для населения, так и для персонала ПО «Маяк» величина DLP, характеризующая лучевую нагрузку на пациента с учётом протяжённости области исследования, статистически значимо не повышала шансы развития злокачественного новообразования в исследуемой когорте.

Исследование содержит уникальный фактический материал и представляет интерес для фундаментальной биологии в плане изучения закономерностей воздействия ионизирующих излучений на живые организмы, а также в области прикладной эпидемиологии в целях радиационно-гигиенического нормирования. Созданный радиационно-эпидемиологический регистр является источником информации для проведения проспективных эпидемиологических исследований эффектов малых доз диагностического облучения на организм человека в результате использования современных методов лучевой диагностики. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о целесообразности дальнейшего наблюдения за когортой.

#### Благодарность

Авторы выражают искреннюю благодарность за содействие в проведении исследования коллективам отделений и кабинетов компьютерной томографии медицинских учреждений Челябинской области, в частности, сотрудникам клинической больницы Nº 71 (г. Озёрск); коллективу кабинета компьютерной томографии городской больницы им. А.П. Силаева (г. Кыштым), отделению компьютерной томографии диагностического центра Челябинской областной клинической больницы; коллективу Челябинского областного центра онкологии и ядерной медицины, и персонально главному врачу ЧОКЦО и ЯМ, академику РАН, д.м.н., проф. Важенину Андрею Владимировичу, а также директору Южно-Уральского института биофизики, члену МКРЗ, к.б.н. Романову Сергею Анатольевичу.

Radiation Epidemiology

Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 4. P. 65-73

## Evaluation of Effects of Diagnostic Exposure Using Data from Epidemiological Registry of Ozyorsk Population Exposed to Computed Tomography

M.V. Osipov<sup>1</sup>, E.P. Fomin<sup>2</sup>, M.E. Sokolnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia <sup>2</sup> Clinical Hospital No. 71, Ozyorsk, Russia E-mail: osipov@subi.su

#### **ABSTRACT**

<u>Purpose</u>: To assess the contribution of low doses of diagnostic radiation due to computed tomography to carcinogenic risk among population of Ozersk.

Material and methods: The study describes the results of the analysis of data from the radiation-epidemiological register created in the laboratory of radiation epidemiology of the Southern Urals Biophysics Institute of Ozersk. The register contains information on 26,626 CT examinations of Ozersk residents of all age groups, including children under 1 year old, carried out in medical departments of the Chelyabinsk region during the period from 1993 to 2018.

Results: Based on the analyzed medical and dosimetric information from the CT Register database, the chances of malignant neoplasms among patients exposed to diagnostic irradiation during computed tomography were assessed taking into account the presence of the main radiation and non-radiation factors (age, sex, occupational exposure, number of CT examinations, effective dose and DLP).

Conclusion: In a cohort of Ozersk residents who were exposed to low doses of diagnostic radiation during computed tomography, a statistically significant effect of sex and age attained to malignant neoplasm was obtained. Also, a significant relationship was found between the effective dose from diagnostic CT and the likelihood of subsequent cancer development

diagnosed no earlier than 2 years after the first CT examination. At the same time, the DLP did not statistically significantly increase the chances of developing a malignant neoplasm in the study cohort for both the population and the personnel of the Mayak PA.

**Key words:** medical exposure, computed tomography, diagnostic exposure, occupational exposure, low doses, cancer, radiogenic risk

**For citation:** Osipov MV, Fomin EP, Sokolnikov ME. Evaluation of Effects of Diagnostic Exposure Using Data from Epidemiological Registry of Ozyorsk Population Exposed to Computed Tomography. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):65-73 (In Russ.). DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-65-73

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Shultz CH, Fairley R, Murphy L, Doss M. The risk of cancer from CT scans and other sources of low-dose radiation: a critical appraisal of methodologic quality. Prehospital and Disaster Medicine. 2020;35(1):3-16. DOI: 10.1017/ S1049023X1900520X.
- 2. Stanton A. Glantz. Primer of Biostatistics. Seventh Edition. The McGrow-Hill Medical, 2012. 327 p.
- 3. Rùhm W, Harrison RM. High CT doses return to the agenda. Radiat Environ Biophys. 2020;59:3-7. DOI: 10.1007/s00411-019-00827-9.
- Koshurnikova NA, Shilnikova NS, Okatenko PV, Kreslov VV, et al. Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex. Radiat Res. 1999;152(4):352-63.
- Fomin EP, Osipov MV. Pooled database of Ozyorsk population exposed to computed tomography. REJR. 2019;9(2):234-9. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-234-239.
- 6. Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований: Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 38 с. [Control of effective doses to patients during medical x-ray studies: guidelines. M.: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor. 2011. 38 p. (In Russ.)].
- 7. Кошурникова НА, Кабирова НР, Болотникова МГ. и др. Характеристика регистра лиц, проживавших в детском возрасте вблизи ПО «Маяк». Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2003;2:27-34. [Koshurnikova NA, Kabirova NR, Bolotnikova MG, et al. Characteristics of the register of persons living in childhood near PA Mayak. Medical Radiology and Radiation Safety. 2003;2:27-34. (In Russ.)].
- 8. Руководство по кодированию причин смерти. Ред. С.А. Леонов. М.: ЦНИИОИЗ. 2008. 74 с. [Guidance on coding of causes of death. Ed. Leonov S.A. Moscow. 2008. 74 p. (In Russ.)].
- 9. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: UNSCEAR 2012 report to the General Assembly. Scientific Annexes. New York United Nations. 2015. 320 p.
- 10. Осипов МВ, Сокольников МЭ. Проблемы оценки канцерогенного риска медицинского облучения в когорте персонала предприятия ядерно-промышленного комплекса. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015;60(6):60-6. [Osipov MV, Sokolnikov ME. Problems of assessing the carcinogenic risk of medical exposure in a cohort of personnel of a nuclear industrial complex enterprise. Medical Radiology and Radiation Safety. 2015;60(6):60-6. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской полдержки.

Financing. The study had no sponsorship.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

- 11. Осипов МВ, Сокольников МЭ. Предшествующее злокачественное новообразование как фактор риска второго рака в когорте работников предприятия ядерно-промышленного комплекса. Российский онкологический журнал. 2016;21(4):190-4. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-190-194 [Osipov MV, Sokolnikov ME. A previous malignant neoplasm as a risk factor for a second cancer in a cohort of employees of a nuclear industrial complex enterprise. Russian Oncological Journal. 2016;21(4):190-4 (In Russ.)].
- 12. Kohler U, Kreute F. Data analysis using Stata. USA, Texas. Statapress. 2005. 378 p.
- 13. Hosmer D, Lemeshev S. Applied Logistic Regression. Second Edition. Wiley, New York. 2000. 392 p.
- 14. Осипов МВ, Сокольников МЭ. Компьютерная томография как фактор радиационного риска у населения г. Озёрска в период 1993-2004 гг. Диагностическая и интервенционная радиология. 2020;14(2):20-7. DOI: 10.25512/DIR2020.14.2.02 [Osipov MV, Sokolnikov ME. Computed tomography as a factor of radiation risk in the population of Ozersk in the period 1993—2004. Diagnostic and Interventional Radiology. 2020;14(2):20-7. (In Russ.)].
- 15. Bernier M, Baysson H, Pearce M, et al. Cohort Profile: the EPI-CT study: a European pooled epidemiological study to quantify the risk of radiation-induced cancer from pediatric CT. Int J Epidemiol. 2019;48(2):379-81. DOI: 10.1093/ije/dyy231.
- 16. Meulepas J M, Ronckers C M, Smets A, et al. Radiation Exposure From Pediatric CT Scans and Subsequent Cancer Risk in the Netherlands. J Natl Cancer Inst. 2019;111(3):256-63. DOI: 10.1093/jnci/djy104.
- 17. Thierry-Chef I, Dabin J, Friberg EG, et al. Assessing Organ Doses from Paediatric CT Scans A Novel Approach for an Epidemiology Study (the EPI-CT Study). Int J Environ Res. Public Health. 2013;10:71728. DOI: 10.3390/ijerph10020717.
- 18. Shao Yu-H, Tsai K, Kim S, et al. Exposure to Tomographic Scans and Cancer Risks. JNCI Cancer Spectrum. 2020;4(1):72.
- 19. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumors: a retrospective cohort study. Lancet. 2012;380:499-505.
- 20. Osipov MV, Vazhenin AV, Domozhirova AS, Chernova ON, Aksenova IA. Computed tomography as a risk factor in cancer patients with occupational exposure. REJR. 2019;9(1):142-7. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-1-142-147.
- Osipov M, Vazhenin A, Kuznetsova A, Aksenova I, Vazhenina D, Sokolnikov M. PET-CT and Occupational Exposure in Oncological Patients. SciMedicine Journal. 2020;2(2):63-9. DOI: 10.28991/SciMedJ-2020-0202-3.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 21.08.2020. Принята к публикации: 28.08.2020. Article received: 21.08.2020. Accepted for publication: 28.08.2020.

## Information about the autor:

Osipov M.V. http://orcid.org/0000-0002-0732-0379

## И.С. Кузнецова<sup>1</sup>, М. Гиллис<sup>2</sup>

## РАДИАЦИОННЫЙ РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ ЛЕЙКОЗА В ОБЪЕДИНЕННОЙ КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ АТОМНОЙ ОТРАСЛИ РОССИИ И ВЕЛИКОБРИТАНИИ

1 Южно-Уральский институт биофизики, Озерск;

<sup>2</sup> Центр радиационной, химической и экологической опасности общественного здравоохранения Великобритании, Оксфорд Контактное лицо: Кузнецова Ирина Сергеевна, kuznetsova@subi.su

#### РЕФЕРАТ

<u>Цель:</u> Оценка радиационного риска заболеваемости и смертности от лейкоза при профессиональном облучении. <u>Материал и методы:</u> Исследование проведено в объединенной когорте из 45817 работников двух предприятий атомной промышленности: 22774 работника, нанятых в 1948–1982 гг. на основные производства ПО «Маяк» (г. Озёрск, РФ) и 23443 работника, нанятых в 1947–2002 гг. на предприятие в г. Селлафилд (Великобритания). Период наблюдения был

ограничен 2008 г. для лиц, продолжающих жить в г. Озёрске и 2005 г. для остальных членов когорты.

Результаты: Получены сопоставимые оценки радиационного риска заболеваемости и смертности от лейкоза среди работников ПО «Маяк» и Селлафилда как во всем диапазоне доз, так и в отдельных дозовых интервалах. Усредненная по возрасту оценка избыточного относительного риска на 1 Гр внешнего γ-облучения при использовании линейной зависимости составила 3,0 (95 % ДИ: 1,3–6,3). Наилучшее качество подгонки данных было получено при использовании квадратичной модели зависимости от дозы внешнего облучения с модификацией эффекта по достигнутому возрасту. Статистически значимый избыточный риск найден в области накопленных доз от 0,15 Гр. Не обнаружено зависимости лейкомогенной заболеваемости и смертности от дозы внутреннего α-облучения от инкорпорированного Рu-239.

<u>Заключение:</u> Анализ данных продемонстрировал возможность проведения и результативность исследовательского проекта по изучению канцерогенных радиационных рисков в объединенной когорте работников ПО «Маяк» и Селлафилда. Данное исследование позволило получить дополнительное подтверждение уже установленной зависимости между внешним у-облучением и риском возникновения лейкоза, однако оно не позволило подтвердить наличие или отсутствие связи с облучением плутонием.

**Ключевые слова:** профессиональное облучение, радиационный риск, заболеваемость, смертность, лейкоз, Россия, Великобритания, объединенная когорта

**Для цитирования:** Кузнецова И.С., Гиллис М. Радиационный риск заболеваемости и смертности от лейкоза в объединенной когорте работников атомной отрасли России и Великобритании. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):74-86.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-74-86

#### Ввеление

Все страны, имеющие радиационно-опасные производства, тратят значительные усилия на эпидемиологические исследования медицинских последствий профессионального радиационного воздействия.

В России создано несколько регистров работников предприятий атомной промышленности: Национальный радиационно-эпидемиологический регистр, предназначенный для оценки радиологических последствий аварии на ЧАЭС [1], медико-дозиметрические регистры персонала «Производственного объединения Маяк» [2], Сибирского химического комбината [3], Горно-химического комбината [4]. Основным источником оценок радиационного риска при профессиональном облучении является регистр работников ПО «Маяк» (№ свидетельства о государственной регистрации: 2020620210), созданный в конце 1980-х гг. и поддерживаемый до настоящего времени.

В Великобритании в 1976 г. создан Национальный регистр радиационных работников [5].

На основе накопленных в регистрах данных получают оценки радиационных рисков, в частности смертности от злокачественных новообразований, которые в свою очередь используются для определения и подтверждения пределов уровней облучения при работе с источниками ионизирующего излучения.

В настоящей статье представлены результаты совместного российско-английского исследования

радиационного риска заболеваемости и смертности от лейкоза в объединенной когорте работников ПО «Маяк» (Россия) и Селлафилда (Великобритания), проведенного в рамках Европейского проекта «Эпидемиологические исследования облученных популяций на Южном Урале» в 2012–2015 гг.

#### Материал и методы

Анализ был проведен в объединенной когорте (далее PuWC — Plutonium Worker Cohort) работников ПО «Маяк» (далее MWC — Mayak Worker Cohort) и работников производственного комплекса г. Селлафилд (далее SWC — Sellafield Worker Cohort). Методы сбора данных и источники информации в данной работе не представлены. Материалы по этой тематике, касающиеся SWC, были представлены ранее в [5], для МWС — в [2, 6].

## Критерии включения в исследуемую когорту

Когорта работников Селлафилда (SWC) состоит из сотрудников компании BNFL (компания по производству ядерной энергии и топлива), Управления по атомной энергетике Великобритании (UKAEA) и Министерства снабжения (MoS), когда-либо работавших на предприятии Селлафилда и в отношении которых проводился мониторинг профессионального облучения. Данная когорта включает работников, впервые трудоустроенных на предприятии Селлафилда в период 1947–2002 гг. Исключены работ-

Таблица 1

## Pacпределение работников по полу и году найма Distribution of workers by gender and year of employment

		MWC			SWC			PuWC	
Годы найма	M	Ж	Оба пола	M	Ж	Оба пола	M	Ж	Оба пола
1947-1953	5485	2919	8404	2332	76	2408	7817	2995	10812
1954-1958	3233	658	3891	1826	148	1974	5059	806	5865
1959-1972	5417	1188	6605	3693	347	4040	9110	1535	10645
1973-1982	2552	922	3474	4702	503	5205	7254	1425	8679
1982-2002	_	_	_	8037	1779	9816	8037	1779	9816
1947-2002	16687	5687	22374	20590	2853	23443	37277	8540	45817

Таблица 2

## Pаспределение работников по полу и возрасту на момент найма Distribution of workers by gender and age of employment

Возраст найма,		MWC			SWC			PuWC	
годы	M	Ж	Оба пола	M	Ж	Оба пола	M	Ж	Оба пола
< 20	5997	933	6930	3251	663	3914	9248	1596	10844
< 20-24	5708	2007	7715	5338	898	6236	11046	2905	13951
< 25-29	2302	1007	3309	3371	441	3812	5673	1448	7121
30+	2680	1740	4420	8630	851	9481	11310	2591	13901
Все возраста	16687	5687	22374	20590	2853	23443	37277	8540	45817

Примечание: для SWC использован возраст на момент первой регистрации дозы внешнего ү-облучения

ники, не контактировавшие с радиацией. Таким образом, в SWC содержатся данные на 23443 человека.

Когорта работников ПО «Маяк» (МWС) включает людей, трудоустроенных на основных производствах ПО «Маяк» в 1948–1982 гг. К основным заводам ПО «Маяк» были отнесены реакторные и радиохимический завод, а также завод по производству оружейного плутония. Критериям для включения в когорту соответствует 22377 работников. Однако для 3 работников были обнаружены противоречивые данные, касающиеся жизненного статуса и профессионального маршрута, поэтому они были исключены из когорты. Таким образом, МWС состоит из 22374 человек.

Объединенная когорта работников (PuWC) включает данные о 45817 работниках.

## Характеристика исследуемой когорты

Одна пятая часть работников, включенных в PuWC — женщины. Доля женщин в SWC и MWC различна и зависит от года найма. Женщины составляют четверть членов МWC в течение всего периода работы, однако в первые годы деятельности предприятия (1948-1953 гг.) их доля достигала 35 % вследствие демографической и кадровой ситуации послевоенного периода. Ужесточение требований по трудоустройству женщин детородного возраста в более поздние периоды привело к значительному снижению процентного вклада женщин (до 15-20 %). В SWC ситуация отличается: наблюдается постоянный рост доли женщин в зависимости от года найма с 3 % в первые годы (1947-1953 гг.) до 18 % в 1980-е гг. и позднее (табл. 1 и следующие таблицы). За весь период наблюдения в SWC женщины составляют 12 % работников.

Межкогортные различия также наблюдаются относительно количества работников, нанятых

в различные периоды: более половины работников из МWС были наняты в первые 10 лет деятельности предприятия (1948–1958 гг.), в то время как доля нанятых в этот же период в SWC составляет только 19 % (табл. 1) вследствие того, что количество работников на производстве в г. Селлафилде росло и достигло пика только в 1980-х гг.

Средний возраст найма в МWС ниже —  $25,0 (\pm 7,5)$  лет, более того, только 20~% лиц достигли 30-летнего возраста к моменту найма на работу (табл. 2). В SWC 40~% работников были наняты в возрасте 30 лет и старше, средний возраст найма составлял  $31,2 (\pm 11,0)$  года. Минимальный и максимальный возраст найма отличался незначительно и составил 16 лет, 66 лет и 16 лет, 69 лет в SWC и MWC соответственно.

Демографическая ситуация и численность персонала являлась основным фактором межкогортного различия по году рождения работников: большинство членов МWC родились в 1920–1939 гг., а SWC — в 1950–1984 гг. (табл. 3).

Таблица 3
Распределение работников по году рождения
Distribution of workers by year of birth

Год	MWC		SV	VC	Pu	PuWC	
рождения	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	
1884-1909	592	2,6	941	4,0	1533	4,0	
1910-1919	1595	7,1	1434	6,1	3029	6,1	
1920-1929	6122	27,4	2704	11,5	8826	11,5	
1930-1939	7056	31,5	3103	13,3	10159	13,2	
1940-1949	3883	17,4	3261	13,9	7144	13,9	
1950-1959	2551	11,4	4324	18,5	6875	18,4	
1960-1984	575	2,6	7676	32,7	8251	32,7	
Все года	22374	100,0	23443	100,0	45817	100,0	

Среднее значение длительности работы на ПО «Маяк» составляло 18,3 ( $\pm 14,0$ ) лет, более чем 40 % членов когорты МWC проработали на производстве более 20 лет, в SWC средняя длительность работы оказалась немного ниже — 13,0 ( $\pm 11,1$ ) лет, только 25 % членов SWC работали более 20 лет (табл. 4).

### Период наблюдения

Наблюдение за работниками было начато в день трудоустройства за исключением анализа заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО), поскольку данные по ЗНО в SWC доступны только с 1971 г., поэтому период наблюдения для анализа онкологической заболеваемости в SWC начинается с 1971 г. Конец периода наблюдения определялся следующим образом:

- для анализа смертности наиболее раннее из следующих событий:
  - смерть (дата смерти);
  - потеря для наблюдения (дата последнего контакта);
  - 31 декабря 2005 г. для SWC;
  - 31 декабря 2005 г. для членов когорты, покинувших г. Озёрск;
  - 31 декабря 2008 г. для жителей г. Озёрска;
- для анализа заболеваемости наиболее раннее из следующих событий:
  - диагностика первого случая злокачественного новообразования за исключением немеланомного рака кожи (дата постановки диагноза);

- переезд члена МWС из г. Озёрска (год отъезда из г. Озёрска);
- смерть (дата смерти);
- потеря из-под наблюдения (дата последнего контакта);
- 31 декабря 2008 г. для жителей г. Озёрска;
- 31 декабря 2005 г. для SWC.

Характеристика исследуемой когорты в зависимости от жизненного статуса приведена в табл. 5.

Качество собранных данных о жизненном статусе в SWC и MWC очень высокое: 98 % и 95 % лиц с известным жизненным статусом соответственно. Только 1590 (3,5 %) человек потеряны из-под наблюдения: для жителей г. Озёрска собрана полная информация за весь период наблюдения; 1111 человек из МWC потеряны из-под наблюдения после выезда из г. Озёрска; лишь 57 человек из SWC не найдены (период наблюдения за ними ограничен окончанием их работы на предприятии); 442 человека мигрировали из Великобритании, окончание наблюдения за ними совпадает с датой выезда из страны.

Доля умерших в MWC и SWC отличается в два раза (53,8 %, 21,2 %), что можно объяснить различным распределением работников по году рождения (табл. 3). В MWC 41,3 % лиц выехали из г. Озёрска, что является существенным ограничением для анализа заболеваемости, т.к. данные по заболеваемости доступны только за период проживания работника в г. Озёрске. По этой причине период наблюдения при анализе заболеваемости ограничен годом выезда из

Таблица 4

Распределение работников по полу и длительности работы на производстве

Distribution of workers by gender and duration of employment

Длительность, MWC		VC	SV	VC	PuWC		
годы	M	Ж	M	Ж	M	Ж	
< 2	368-2,2 %	89-1,5 %	3928-19,1 %	508-17,8 %	4296-11,5 %	597-7,0 %	
< 2-4	2892-17,3 %	845-14,9 %	3605-17,5 %	664-23,3 %	6497-17,4 %	1509-17,1 %	
< 5-19	6534-39,2 %	2350-41,3 %	7465-36,2 %	1391-48,7 %	13999-37,6 %	3741-43,8 %	
20+	6893-41,3 %	2403-42,3 %	5592-27,2 %	290-10,2 %	12485-33,5 %	2693-31,5 %	
Bce	16687-100 %	5687-100 %	20590-100 %	2853-100 %	37277-100 %	8540-100 %	

Таблица 5 Характеристика исследуемой когорты в зависимости от жизненного статуса Vital status in the study cohort

	MWC	SWC	PuWC
Количество работников	22374	23443	45817
Количество человеко-лет наблюдения (анализ смертности)	842538	602311	1444849
Известный жизненный статус (% от общего количества работников)	21263 (95,0 %)	22964 (98,0 %)	44227 (96,5 %)
живых (% от известных)	9816 (46,2 %)	18087 (78,8 %)	27903 (63,1 %)
умерших (% от известных)	11447 (53,8 %)	4877 (21,2 %)	16324 (36,9 %)
Потерянных из-под наблюдения (% от общего количества работников)	1111 (5,0 %)	479 (2,0 %)	1590 (3,5 %)
Не выезжавших из г. Озерска (% от общего количества работников)	13144 (58,7 %)	_	_
Выехали из г. Озёрска (% от общего количества работников)	9230 (41,3 %)	_	_
Количество лиц, включенных в анализ заболеваемости	22373	22808	45181
Количество человеко-лет наблюдения (анализ заболеваемости)	561774	496148	1057922
Количество лиц с диагнозом ЗНО	2853	2611	5464

Таблица 6

Структура причин смерти
Structure of the death causes

	MWC	SWC	PuWC
Общее количество смертей	11447	4877	16324
Причина смерти	483	5	488
неизвестна <sup>1</sup>	(4,2 %)	(0,1 %)	(3,0 %)
Причина смерти известна <sup>1</sup>	10964	4872	15836
	(95,8 %)	(99,9 %)	(97,0 %)
Злокачественные новообразования <sup>2</sup>	2772	1455	4227
	(25,3 %)	(29,9 %)	(26,7 %)
Все лейкозы3	102 (3,7 %)	38 (2,6 %)	140 (3,3 %)
хлл	15	9	24
Лейкозы без ХЛЛ	87	29	116
Болезни системы кровообращения <sup>2</sup>	5123	2322	7 45
	(46,7 %)	(47,7 %)	(47,0 %)
Внешние причины <sup>2</sup>	1674	215	1889
	(15,3 %)	(4,4 %)	(11,9 %)
Другие заболевания <sup>2</sup>	1395	880	2275
	(12,7 %)	(18,1 %)	(14,4 %)

**Примечание:**  $^1$  — процент от всех случаев смерти;  $^2$  — процент от случаев смерти с известной причиной;  $^3$  — процент от случаев смерти от злокачественных новообразований

города. Один работник из MWC имел диагноз 3HO до поступления на работу, данные о нем были исключены из анализа.

В целом в объединенной когорте (PuWC) накоплено около 1,5 млн человеко-лет наблюдения для анализа смертности и более 1 млн — для анализа онкологической заболеваемости.

Таблица 7

# Количество случаев смерти от Л\_ХЛЛ и грубые показатели смертности (случаев на 10<sup>5</sup> человеко-лет)

Number of leukemia excl. CLL deaths and crude rates (cases per 10<sup>5</sup> person-years)

	Мух	кчины	Женщины		
Когорта	Случаи	Показатель смертности	Случаи	Показатель смертности	
MWC	67	67 11,1		8,4	
SWC	27	5,0	2	3,3	
PuWC	94 8,2		22	7,4	

## Таблица 8

# Количество случаев заболевания Л\_ХЛЛ и грубые показатели заболеваемости (случаев на 10<sup>5</sup> человеко-лет)

Number of leukemia excl. CLL cases and crude rates (cases per 10<sup>5</sup> person-years)

	N	Лужчины	Женщины		
Когорта	Случаи	Показатель заболеваемости	Случаи	Показатель заболеваемости	
MWC	48	12,1	12	7,3	
SWC	32	7,3	2	3,6	
PuWC	80	9,5	14	6,4	

### Исследуемые показатели

Проведен анализ риска смертности и заболевае-мости лейкозом (код по МКБ–10: С91-95) за исключением хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) (код МКБ–10: С91.1). Далее для удобства группа лейкозов за исключением ХЛЛ обозначена как Л\_ХЛЛ.

Анализ смертности проводился на основе имеющихся данных об основных причинах смерти. На конец периода наблюдения в объединенной когорте умерли 16324 работника, что составляет 36,9 % всех членов когорты с известным жизненным статусом (табл. 6). Из умерших работников только для 488 (3 %) человек причина смерти неизвестна или не установлена.

В рамках данного исследовательского проекта оценка радиационного риска, связанного со смертностью от  $\Pi_X\Pi\Pi$ , основывалась на 116 случаях, 87 из которых имели место в MWC и 29 — в SWC.

Грубые показатели смертности от  $\Pi_X\Pi\Pi$  (табл. 2) указывают на значительные различия между когортами. Наблюдаемая частота в SWC (4,8 случая на  $10^5$  человеко-лет) была в 2 раза ниже, чем в MWC (10,3 случая на  $10^5$  человеко-лет), разница в показателях  $\Pi_X\Pi\Pi$  между SWC и MWC статистически значима (SWC / MWC: 0,47; 95 %  $\Pi$ M: 0,30–0,70).

Анализ данных о заболеваемости за весь период наблюдения основан на 5616 заболеваниях ЗНО. Напомним, что для МWC учитывались только случаи заболевания, выявленные в период проживания в г. Озёрске, а для SWC имеются данные только за период 1971–2005 гг.

В анализе заболеваемости Л\_ХЛЛ учитывались данные о первом ЗНО, диагностированном у работника. При определении первого ЗНО не принимались в расчет случаи немеланомного рака кожи, поскольку учет этих заболеваний неполон. Таким образом, в исследование были включены 94 случая Л\_ХЛЛ, включая 14 случаев, диагностированных у женщин. Грубые показатели заболеваемости Л\_ХЛЛ представлены в табл. 8.

## Внешнее облучение

Таблица 9

Органные дозы внешнего  $\gamma$ -облучения для членов обеих когорт были оценены на основе индивидуальной дозиметрии [2, 7]. Для всех работников имелись данные о дозах внешнего  $\gamma$ -облучения. В рамках исследовательского проекта была проведена работа по сравнению принципов и методов измерения и после-

Накопленная доза внешнего γ-облучения в зависимости от года найма (H<sub>p</sub>(10) мЗв)

Accumulated external gamma-dose by year of employment  $(H_p(10),\,mSv)$ 

Год найма	MWC	SWC	PuWC
1947-1953	959,2	178,6	785,3
1954-1958	488,2	140,6	371,2
1959-1972	189,4	105,4	157,5
1973-1982	89,6	75,7	81,3
1982-2002	_	22,7	22,7
1947-2002	515,0	74,7	289,7

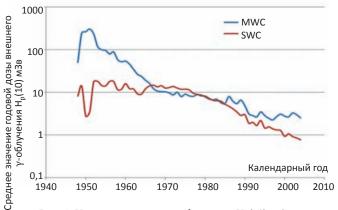


Рис. 1. Уровни внешнего  $\gamma$ -облучения  $H_p(10)$ , мЗв Fig. 1. External gamma-exposure levels  $H_p(10)$ , mSv



Рис. 2. Распределение количества работников по уровню накопленной дозы внешнего γ-облучения Fig. 2. Number of workers by accumulated external gamma-dose

## Таблица 10

### Характеристика накопленных доз внешнего γ-облучения External gamma-doses

Доза	Когорта	Среднее значение	10 % перцентиль	Медианное значение	90 % перцентиль	Максимальное значение
H <sub>p</sub> (10), мЗв	MWC	515,0	7,9	202,1	1516,7	8434,3
г	SWC	74,7	1,2	17,4	214,7	1875,8
Доза в красном	MWC	389,2	5,2	145,4	1154,1	6969,7
костном мозге, мГр	SWC	69,3	1,0	15,5	199,3	1767,5

дующей оценки дозиметрических данных, которая показала их сопоставимость.

В исследовании использовались дозы в красном костном мозге (ККМ), а для общей характеристики облучения (динамики средней годовой дозы, изменения средней накопленной дозы по периоду найма работников, распределения количества работников по уровню накопленной дозы) использован эквивалент дозы, определяемой на глубине 10 мм  $H_p(10)$ .

Годовые дозы в МWС в ранний период деятельности ПО «Маяк» на порядок превышали значения в SWC (рис. 1). Как следствие, накопленные дозы за весь период наблюдения у работников МWС, нанятых в первые годы работы ПО «Маяк», были значительно выше, чем у аналогичных лиц из SWC (табл. 9). Для членов МWС значение средней годовой дозы снижается в течение всего периода наблюдения. В SWC плавное снижение наблюдается с 1980-х гг. К 1970-м гг. годовые значения полученных доз в МWC и SWC становятся сопоставимыми.

Доля работников с накопленными у-дозами  $H_p(10)$  выше 1 Зв в PuWC составляет 8,6 % (3920 работников). Только 56 человек из данной субкогорты относятся к SWC, все остальные — работники ПО «Маяк». Максимальные накопленные дозы  $H_p(10)$  составили 8,4 и 1,9 Зв в MWC и SWC соответственно (табл. 4). В диапазоне низких доз (накопленные дозы  $H_p(10)$  ниже 100 мЗв) количество работников SWC было в 2,4 раза выше MWC (рис. 2).

Дозы на ККМ были несколько ниже, чем значение  $H_p(10)$ : соотношение между средними оценками доз в ККМ и  $H_p(10)$  составило 0,76 и 0,92 в МWС и

Таблица 11

## Распределение работников по периоду первого обследования на содержание Pu-239 и достоверности измерений

Distribution of workers by the period of the first Pu-239 examination and validity of results

Год найма	MWC, %	SWC, %	PuWC, %					
Количество обследо- ванных работников	7499–100	12192-100	19691-100					
Период	первого обсл	іедования						
Во время работы на предприятии	5207-69,4	12192-100	17399-88,4					
После увольнения с предприятия	2292-30,6	0	2292-11,6					
Все и	Все измерения ниже ПДА							
Да	2804-37,4	6017-49,4	8821-44,8					
Нет	4695-62,6	6175-50,6	10870-55,2					

SWC соответственно, а характер изменений с течением времени был одинаковым (табл. 10).

Для обеих когорт доступны данные о нейтронном воздействии, однако в настоящем исследовании они не были использованы.

## Внутреннее облучение

Помимо внешнего облучения, работники обоих предприятий подвергались (или могли подвергаться) внутреннему облучению вследствие вдыхания соединений плутония, преимущественно, плутония-239. Содержание Pu-239 в организме работников оценивалось на основе его содержания в моче.

На ПО «Маяк» систематическая программа по обследованию работников началась в 1970 г. Как

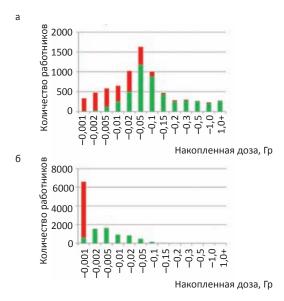


Рис. 3. Количество работников из MWC (а) и SWC (б) по уровню накопленной в ККМ дозы от Pu-239 и достоверности использованных измерений активности плутония в моче (зеленый столбик — имелись измерения выше ПДА; красный столбик — все измерения ниже ПДА)

Fig. 3. Number of workers in MWC (left panel) and SWC (right panel) by accumulated Pu doses in the red bone marrow and validity of measurements of Pu activity in urine (green bar — with measurements above LOD; red bar — all measurements under LOD)

следствие, только 42 % лиц, работавших на местах с потенциальной возможностью поступления плутония (радиохимический завод и завод по производству оружейного плутония) были обследованы. Более того, одна треть из них была впервые обследована только после увольнения с производства (табл. 11).

Все члены SWC, работавшие в местах контакта с плутонием, регулярно подвергались обследованию, начиная с первого года работы предприятия.

Методы обследования, обработки данных и оборудование менялись с течением времени как на ПО «Маяк», так и на производствах Селлафилда. Эти изменения влияли на качество измерений и оценки содержания плутония, в том числе на уровень минимальной детектируемой активности или предел детектирования (ПДА). Несмотря на то, что значение ПДА уменьшалось со временем, для членов MWC оно всегда было выше, чем для SWC. Тем не менее, доля работников с оценками доз, основанными только на измерениях ниже ПДА, ниже в MWC (37,4 %), чем в SWC (49,4 %). Это противоречие объясняется значительно более низкими уровнями поступления плутония на предприятиях г. Селлафилде, чем на ПО «Маяк» (табл. 11, рис. 3). В объединенной когорте 45 % лиц имеют оценки доз, основанные только на измерениях ниже ПДА.

Оценки доз для членов обеих субкогорт были получены на основе разработанной единой методологии. Для моделирования активности Pu-239 в различных органах и тканях была использована модифицированная версия модели из Публикаций МКРЗ 60 и 30 [8, 9]. Использованные дозиметрические модели соответствовали рекомендуемым МКРЗ [10].

Таблица 12

## Характеристика накопленных доз облучения Pu-239 в красном костном мозге

Accumulated Pu-239 dose in the red bone marrow

Когорта	Среднее значе- ние, мГр	10 % пер- центиль, мГр	Медиан- ное зна- чение, мГр	90 % пер- центиль, мГр	Макси- мальное значение, мГр
MWC	39,7	0,3	6,7	78,2	3130,2
SWC	2,1	0,01	0,25	5,03	1281,23

Одним из главных различий при оценке параметров моделей поведения плутония на основе данных МWС и волонтеров Великобритании была скорость медленного всасывания нитрата плутония в легком [11]. Исследователи в области дозиметрии не смогли прийти к единому мнению, поэтому было создано два набора данных, соответствующих результатам оценки параметра по данным о работниках ПО «Маяк» ( $s_s = 2,5 \times 10^{-4} \text{ сут}^{-1}$ ) и английским данным ( $s_s = 2,2 \times 10^{-3} \text{ сут}^{-1}$ ). Значение данного параметра оказывает незначительное влияние на величину дозы Pu-239 в ККМ, поэтому все результаты, касающиеся оценки влияния плутония на лейкомогенный риск, представлены только исходя из оценок доз, полученных с использованием первого значения.

Статистические характеристики доз представлены в табл. 12. Дозы от  $\alpha$ -частиц плутония, накопленные работниками MWC, были на порядок выше доз, накопленных в SWC.

#### Методы анализа данных

Цель эпидемиологического анализа состояла в том, чтобы оценить уровень смертности и заболеваемости от  $\Pi_X\Pi\Pi$  в зависимости от дозы внутреннего  $\alpha$ -облучения от инкорпорированного Pu-239 и внешнего  $\gamma$ -облучения с учетом известных нерадиационных факторов.

Для проведения анализа данные были собраны в многомерную таблицу и распределены по категориям каждого потенциального фактора. В каждой ячейке содержатся данные о количестве накопленных человеко-лет наблюдения и количестве случаев, а также средние значения факторов риска.

Для оценки радиационного риска использовалась модель избыточного относительного риска (ИОР). Полностью параметрические, полупараметрические и стратифицированные модели использовались при моделировании функции спонтанного (фонового) риска.

В целях оценки риска от внешнего γ-облучения использовались данные всей когорты; при оценке зависимости от дозы внутреннего α-облучения от плутония — только лиц, обследованных на содержание плутония, и лиц, которые не подвергались воздействию плутония. Лица, которые, как считается, не подвергались воздействию плутония, — это работники реакторных заводов ПО «Маяк», и все работники Селлафилда, которые никогда не проходили обследования на содержание в организме плутония. Доза

внутреннего облучения этих работников приравнивалась к нулю.

В модели избыточного относительного радиационного риска суммируются три компонента: избыточный риск от дозы внешнего облучения, от дозы внутреннего облучения и от внутреннего облучения для необследованных работников [6].

Следует отметить, что при анализе канцерогенных эффектов среди членов МWC работник считался не обследованным до даты первого обследования на содержание плутония. Кроме того, из-за предположения, что некоторые работники МWC были обследованы вследствие подозреваемых заболеваний, обследованные работники считались не обследованными в течение двух лет после первой даты обследования.

Анализ был проведен с использованием 2-летнего лаг-периода.

Форма кривой зависимости доза-эффект была подробно исследована только в отношении внешнего γ-облучения. Были рассмотрены линейные, квадратичные и линейно-квадратичные модели связи риска заболеваемости и смертности от лейкоза с накопленной дозой внешнего гамма-облучения.

Для получения результатов использовался метод пуассоновской регрессии с применением программы AMFIT, которая является частью пакета EPICURE [12]. Все статистические тесты были двусторонними, а для определения статистической значимости параметров модели применялся уровень значимости 0,05, границы 90 %, 95 % доверительных интервалов были основаны на непосредственном исследовании профиля функции правдоподобия [12].

## Результаты

Окончательная модель, используемая для оценки радиационного риска, имела следующий вид:

 $\Lambda = \lambda_0(\cosh, ata, sex) \cdot [1 + ERR(D_{v.}ata)],$ 

где  $\Lambda$  — уровень смертности/заболеваемости  $\Pi_{-}$  ХЛЛ;  $\lambda_{0}$  — уровень спонтанной смертности/заболеваемости  $\Pi_{-}$  ХЛЛ как функция когорты (coh — MWC, SWC), достигнутого возраста (ata), пола (sex); ERR — избыточный относительный риск как функция достигнутого возраста (ata) и накопленной дозы внешнего гамма-облучения ( $D_{\nu}$ ).

#### Спонтанный уровень

Было установлено, что фоновый уровень смертности от  $\Pi_X\Pi\Pi$  статистически значимо зависит от достигнутого возраста (p < 0,001) (рис. 4). Разница между фоновыми показателями по полу для PuWC находится на грани статистической значимости (p = 0,06). Эта гендерная разница обусловлена значительными различиями в MWC (Ж/М: 0,60-95 % ДИ: 0,35-0,98). В SWC не было признаков влияния пола (Ж/М: 1,37-95 % ДИ: 0,21-5,04), хотя было выявлено только 2 случая смерти от  $\Pi_X\Pi\Pi$  среди женщин, поэтому мощность данных для выявления эффекта была очень мала. Результаты параметрического моделирования фоновых уровней с использованием

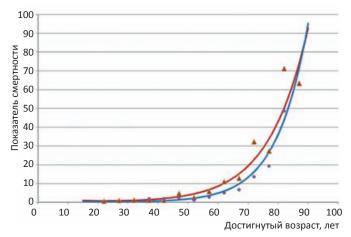


Рис. 4. Повозрастные показатели фоновой смертности от  $\Pi_{-}$  ХЛЛ у мужчин в MWC (красная линия и точки) и SWC (синяя линия и точки). Линией показаны результаты моделирования с использованием функциональной зависимости; точками —

с использованием непараметрической оценки
Fig. 4 Age-specific background rates of leukemia excl. CLL
mortality among males in MWC (red line and points) and SWC
(blue line and points). Line shows results of parametric function,
dots — nonparametric

линейно-квадратичной функции логарифма достигнутого возраста согласуются с результатами, полученными при использовании категориального подхода для обеих когорт (рис. 4).

Учет года рождения (p=0,07) и календарного года (p=0,28) в модели спонтанной смертности статистически незначимо улучшил качество подгонки данных. Тем не менее, риск смертности от  $\Pi_{-}X\Pi\Pi$  уменьшается с увеличением значений этих факторов как для MWC, так и для SWC, и такая же картина наблюдается для заболеваемости в MWC.

Было обнаружено, что другие изученные нерадиационные факторы, а именно миграционный статус в MWC (p=0,5) и статус обследования на содержание плутония (p>0,5), не влияют на фоновый уровень смертности ни в объединенной когорте, ни в MWC и SWC по отдельности.

Анализ данных о заболеваемости показал, что те же факторы были важны при моделировании фоновых показателей заболеваемости Л ХЛЛ.

Таким образом, окончательная модель показателей фоновой заболеваемости и смертности от Л\_ХЛЛ в объединенной когорте включала такие факторы как достигнутый возраст (линейно-квадратичная функция логарифма достигнутого возраста) и пол.

В отличие от грубых показателей, которые отличаются в два раза между МWС и SWC (табл. 7 и 8), разница между фоновыми показателями не является статистически значимой (SWC/MWC: 0,70; 95 % ДИ: 0,42–1,16 — для смертности и 0,82; 95 % ДИ: 0,47–1,42 — для заболеваемости), после того как модель была стратифицирована по полу и достигнутому возрасту.

## Радиационный риск: внешнее у-облучение

Распределение случаев  $\Pi_{X}\Pi$  (смертность и заболеваемость) в когортах MWC и SWC по категори-

Таблица 13
Избыточный относительный риск (ИОР) смертности от лейкоза в зависимости от уровня и на 1 Гр накопленной дозы внешнего γ-облучения на красный костный мозг
Excess relative risk (ERR) of leukemia mortality by levels and per 1 Gy of accumulated gamma-dose in the red bone marrow

	MWC			SWC	PuWC		
Накопленная ү-доза на ККМ, Гр	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	
-0,0051	6	0	3	0	9	0	
-0,15	16	0,1 (NA-NA)	14	0,1 (NA-NA)	30	0,1 (NA-NA)	
-0,75	27	1,3 (0,2-4,3)	12	1,5 (0,1-5,6)	39	1,3 (0,3-4,1)	
-1,50	19	3,3 (1,2-9,3)	0	_	19	2,9 (1,0-8,2)	
-3,00	12	4,7 (1,6-13,6)	0	_	12	4,4 (1,5-12,8)	
3,00+	7	36,0 (12,8-101,4)	0	_	7	34,4 (12,5-97,0)	
Весь диапазон доз (ИОР/Гр)	87	3,4 (1,8-6,3)	29	3,6 (0,2-10,6)	116	3,4 (1,8-6,3)	
С поправкой на облучение Ри (ИОР/Гр)		3,8 (2,0-7,3)		4,2 (0,4-12,4)		3,8 (2,0-7,1)	

**Примечание:**  $^{1}$  — категория сравнения; NA — оценка невозможна

Таблица 14
Избыточный относительный риск (ИОР) заболеваемости лейкозом в зависимости от уровня и на 1 Гр накопленной дозы внешнего у-облучения на красный костный мозг

Excess relative risk (ERR) of leukemia incidence by levels and per 1 Gy of accumulated gamma-dose in the red bone marrow

		MWC		SWC	PuWC		
Накопленная ү-доза на ККМ, Гр	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	
$-0,005^{1}$	4	0	5	0	9	0	
-0,15	13	0,3 (NA-NA)	17	0,5 (NA-NA)	30	0,4 (NA-NA)	
-0,75	14	0,8 (NA-NA)	12	1,9 (0,2-6,8)2	26	1,2 (0,05-4,1)	
-1,50	14	3,9 (1,1-11,6)	0	_	14	3,3 (0,9-10,1)	
-3,00	10	6,3 (1,9–18,6)	0	_	10	5,9 (1,7-17,6)	
3,00+	5	55,30 (15,9–171,1)	0	_	5	53,0 (15,1-164,7)	
Весь диапазон доз (ИОР/Гр)	60	3,2 (1,6-6,0)	34	2,7 (-0,3-9,0)	94	3,1 (1,6-6,0)	
С поправкой на облучение Ри (ИОР/Гр)		3,2 (1,4-6,4)		3,0 (-0,2-10,3)		3,2 (1,4-6,5)	

**Примечание:** 1 — категория сравнения; 2 — 90 % доверительный интервал; NA — оценка невозможна

ям дозы внешнего у-облучения в ККМ представлено в табл. 13 и 14, также показаны линейные оценки ИОР/Гр во всем диапазоне доз и оценки ИОР в каждой дозовой категории относительно контрольной категории (работники, подвергшиеся воздействию накопленной дозы внешнего гамма-излучения менее 5 мГр). Результаты свидетельствуют, что большинство случаев как смерти, так и заболеваний относятся к MWC (75 % случаев смерти и 64 % случаев заболевания). Более того, при дозах свыше 1,5 Гр в SWC отсутствуют случаи заболевания и смерти от лейкоза, все случаи сосредоточены в диапазоне низких (накопленных доз менее 0,15 Гр) и «умеренных» (0,15-0,75 Гр) доз. Напротив, значительная часть случаев, диагностированных в MWC, была обнаружена у работников с накопленными дозами, превышающими 750 мГр (44 % случаев смерти и 48 % случаев заболевания).

Категориальный анализ заболеваемости и смертности от Л\_ХЛЛ по отношению к дозе внешнего облучения показал, что оценки ИОР увеличивались последовательно с увеличением категории дозы как в МWC, так и в SWC. Анализ выявил хорошую сопоставимость оценок относительного риска в диа-

пазоне «умеренных» доз между двумя когортами: ИОР в МWС составил 1,1–1,2, а в SWС — 1,3–1,7. В объединенной когорте относительный риск лейкоза работников, облученных в «умеренных» дозах, был в 2–2,5 раза выше, чем для работников, подвергшихся внешнему  $\gamma$ -облучению в дозах менее 5 мГр (ИОР = 1,2 при 95 % ДИ: 0,3–3,9 — для смертности). В диапазоне более высоких доз в SWС не было случаев заболевания, но в МWС наблюдалось стабильное увеличение оценок риска. Статистически значимая оценка ИОР наблюдалась как при высоких дозах, так и в диапазоне «умеренных» доз.

Во всем диапазоне доз оценки ИОР/Гр с использованием простой линейной зависимости были схожи как в МWС, так и в SWC как с учетом, так и без учета корректировки на наличие воздействия плутония. Оценка ИОР/Гр в объединенной когорте (PuWC) составила около 2,7–3,0 на Гр. Стоит отметить, что учет в модели фонового уровня заболеваемости и смертности для  $\Pi_{X}\Pi$  года рождения, несмотря на то, что не приводит к статистически значимому улучшению качества подгонки данных, снижает оценку радиационного риска примерно на 20 % в объединен-

Таблица 15

## Параметры различных моделей радиационного риска смертности от $\Pi_X \Pi$ в зависимости от накопленной дозы внешнего $\gamma$ -облучения (95 % $\Pi$ ДИ)

Parameters of the radiation (external gamma-dose) risk model for leukemia excl. CLL mortality (95% CI)

	MWC	SWC	PuWC	PuWC*				
Линейная модель								
Линейный параметр	3,4 (1,8-6,3)	3,6 (0,2-10,6)	3,4 (1,8-6,3)	3,8 (2,0-7,1)				
Дисперсия	1 68	86,1	1 686,1	1 683,0				
Квадрати	ичная модель							
Квадратичный параметр	1,0 (0,5-1,8)	2,0 (NA-NA)	1,0 (0,5-1,8)	1,1 (0,6-2,0)				
Дисперсия	1 68	88,1	1 688,3	1 685,7				
Линейно-квад	дратичная моде	ПЬ						
Линейный параметр	1,4 (-0,3-4,3)	2,4 (-0,3-7,8)	1,6 (-0,07-4,5)	1,9 (0,03-5,1)				
Квадратичный параметр	0,6 (-0,3-1,6)	_	0,5 (-0,4-1,4)	0,5 (-0,4-1,6)				
Дисперсия	1 68	84,4	1 684,8	1 681,7				
Линейно-квадратичная модел	ь с учетом дост	игнутого возрас	га					
Линейный показатель при достигнутом возрасте 60 лет	_	1,1 (-0,5-3,8)	_	_				
Квадратичный параметр при достигнутом возрасте 60 лет	0,5 (0,1-1,1)	_	0,4 (0,1-1,0)	0,5 (0,1-1,1)				
Эффект возраста	-3,8 (-6	5,1; -2,0)	-4,0 (-6,3; -2,1)	-4,0 (-6,2; -2,1)				
Дисперсия	16	70,3	1 670,9	1 668,3				

**Примечание:** \*— с поправкой на облучение от Pu; NA — оценка невозможна

Таблица 16

## Параметры различных моделей радиационного риска заболеваемости Л\_ХЛЛ в зависимости от накопленной дозы внешнего у-облучения (95 % ДИ)

Parameters of the radiation (external gamma-dose) risk model for leukemia excl. CLL incidence (95% CI)

	MWC	SWC	PuWC	PuWC*				
Линейная модель								
Линейный параметр	3,2 (1,6-6,0)	2,7 (-0,3-9,0)	3,1 (1,6-6,0)	3,2 (1,4-6,5)				
Дисперсия	1 39	93,1	1 393,1	1 389,0				
Квадрат	ичная модель							
Квадратичный параметр	1,6 (0,8-2,9)	1,6 (NA-NA)	1,6 (0,8-2,9)	1,6 (0,8-2,9)				
Дисперсия	1 3	88,8	1 388,8	1 385,2				
Линейно-ква	дратичная моде	ль						
Линейный параметр	0,3 (-1,6-3,3)	1,9 (NA-NA)	0,7 (-1,1-3,7)	0,7 (-1,2-3,9)				
Квадратичный параметр	1,6 (0,3-3,3)	_	1,4 (0,1-2,8)	1,4 (0,05-2,9)				
Дисперсия	1 3	87,4	1 388,4	1 384,9				
Линейно-квадратичная моде.	пь с учетом дост	игнутого возрас	та					
Линейный показатель при достигнутом возрасте 60 лет	_	0,4 (NA-NA)	_					
Квадратичный параметр при достигнутом возрасте 60 лет	0,4 (0,06-1,2)	_	0,5 (0,1-1,2)	0,4 (0,1-1,2)				
Эффект возраста	-4,3 (-8	5,2; -2,2)	-4,8 (-8,5-2,8)	-5,1 (-8,1; -3,0)				
Дисперсия	1 3	57,8	1 364,8	1 360,4				

**Примечание:**  ${}^*-$  с поправкой на облучение от Pu; NA - оценка невозможна

ной когорте. Еще более существенное влияние учет года рождения оказывает на оценки в SWC: лейкомогенный риск заболеваемости уменьшился в 1,5 раза и составил 1,7 (95 % ДИ: -0,4-5,7).

Результаты исследования нелинейности зависимости доза-эффект приведены в табл. 15 и 16. Добавление квадратичного члена к простой линейной модели улучшило подгонку данных в МWC (p < 0,01). Чисто квадратичная модель описывала данные так же, как и линейно-квадратичная (p > 0,5). В SWC не было выявлено нелинейности, хотя мощность для выявления таких эффектов в диапазоне

«умеренных» и более высоких доз в SWC была очень низкой. В объединенной когорте (PuWC) оценка коэффициента ИОР/1  $\Gamma$ р<sup>2</sup> для заболеваемости составила 1,6 (95 % ДИ: 0,8–2,9).

Значение ИОР/Гр определяется МWC, поскольку бо́льшая часть случаев и все случаи в высоких дозах приходятся на МWC. Вследствие небольших уровней облучения и небольшого числа случаев в SWC (29 случаев смерти и 34 случая заболевания), изучение изменения оценки радиационного риска в зависимости от нерадиационных показателей возможно только в МWC.

Для лейкозов основным фактором, модифицирующим радиационный риск, является фактор времени, прошедшего с момента облучения. В случае с хроническим облучением в качестве зависящей от времени величины выступает также достигнутый возраст. Добавление в модель ИОР модификации риска по достигнутому возрасту статистически значимо улучшило качество подгонки данных. Оценка ИОР на 1  $\Gamma p^2$  резко уменьшается с увеличением достигнутого возраста. Так, оценки параметров модели с учетом достигнутого возраста (табл. 13, 14) показывают, что в MWC радиационный риск заболеваемости лейкозом при дозе в 1 Гр равен 7,9 в возрасте 30 лет и 0,4 в возрасте 60 лет при том, что большинство работников были наняты на производство в возрасте до 25 лет (табл. 2).

### Внутреннее облучение

Оценки доз внутреннего облучения от Pu-239 имеются для всех членов SWC. Тем не менее, около половины смертей от лейкозов в SWC (16 из 34 случаев) наблюдались в субкогорте работников, не подвергавшихся облучению Pu-239, поэтому они считались членами когорты с нулевой дозой. Только в двух случаях заболеваемости лейкозом в SWC накопленная доза плутония на красный костный мозг превысила 0,01 Гр.

В МWС 60 % работников с диагнозом лейкоза (36 из 60 человек) были обследованы на содержание плутония в организме. Однако первое обследование у 19 лиц проводилось после постановки диагноза или в течение двухлетнего периода, предшествующего постановке диагноза. Такие люди были отнесены к категории «не обследованных». Работники ПО "Маяк", не контактировавшие с плутонием (работники реакторных заводов), относились к группе обследованных с нулевой дозой (см. раздел Материал и методы). Таким образом, риск заболеваемости лейкозом в зависимости от дозы α-частиц Рu-239 в МWС был рассчитан на основе 25 случаев: 8 — с нулевой дозой и 17 — с положительными оценками дозы. Число случаев смерти в МWС несколько больше (36 смертей), в

Таблица 17

Избыточный относительный риск (ИОР) смертности от лейкоза на 1 Гр в зависимости от уровня накопленной дозы внутреннего α-облучения от Pu-239 в красном костном мозге Excess relative risk (ERR) of leukemia mortality per 1 Gy by levels of accumulated Pu-239 dose in the red bone marrow

Накопленная	N	<b>MWC</b>	SWC		
α-доза в ККМ, Гр	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	
0*	16	0	15	0	
-0,01	11	2,1 (0,5-4,9)	12	<0	
-0,2	9	NA	2	0,8 (NA-NA)	
0,2+	0	_	0	_	
Весь диапа- зон доз	36	<0	29	19,3 (NA-NA)	

**Примечание:** NA — оценка невозможна

основном из-за того, что наблюдение продолжалось и после отъезда работника из г. Озёрска, однако число случаев с положительными дозами от плутония лишь немного выше (20 смертей), чем для заболеваемости. Накопленные дозы были значительно выше, чем в SWC, при этом примерно в 30 % случаев накопленные дозы были в диапазоне 0,01-0,2 Гр.

Таким образом, число случаев лейкоза в объединенной когорте с положительными дозами от плутония было низким (34 случая смерти и 35 случаев заболевания), а диапазон доз был относительно небольшим, поэтому мощность для выявления значимых эффектов довольно мала и, очевидно, что мощность для выявления различий между когортами также недостаточна.

Анализ риска вследствие облучения от Pu-239 проводился с учетом результатов, полученных для внешнего у-облучения. Интервалы доз, используемые в анализе, были довольно широкими (менее 0,01, 0,01–0,2 и 0,2 и более, Гр) из-за разреженности данных. Полученные оценки относительного риска были положительными для некоторых категорий доз. Однако сравнение оценок между интервалами доз или между когортами было невозможно из-за несходимости моделей при оценке границ доверительных интервалов для большинства параметров. При использовании данных всего диапазона доз для смертности или заболеваемости не было получено статистически значимых оценок ИОР/Гр (табл. 17, 18).

## Обсуждение

Анализ радиационного риска заболеваемости и смертности от лейкоза в объединенном наборе данных когорт работников ПО «Маяк» и Селлафилда в рамках совместного российско-английского научного проекта выполнялся параллельно с исследованием заболеваемости и смертности от рака легкого [13] и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Основная цель первого этапа исследования, результаты которого представлены в настоящей работе, состояла в том, чтобы оценить возможность дальнейшего определения радиационного риска,

Таблица 18

Избыточный относительный риск (ИОР) заболеваемости лейкозом на 1 Гр в зависимости от уровня накопленной дозы внутреннего α-облучения от Pu-239 в красном костном мозге Excess relative risk (ERR) of leukemia incidence per 1 Gy by levels of accumulated Pu-239 dose in the red bone marrow

Накопленная	N	<b>MWC</b>	SWC		
α-доза в ККМ, Гр	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	
0*	8	0	16	0	
-0,01	9	1,2 (NA-NA)	16	1,0 (NA-NA)	
-0,2	8	<0	2	1,8 (NA-NA)	
0,2+	0	_	0	_	
Весь диапа- зон доз	25	0,7 (NA-NA)	34	15,7 (NA-NA)	

**Примечание:** NA — оценка невозможна

главным образом, вследствие профессионального воздействия Pu-239. Лейкоз был выбран по следующим причинам: во-первых, тщательно изучен риск в отношении внешнего γ-облучения, во-вторых, отсутствуют убедительные доказательства риска при ингаляции Pu-239.

Исследуемая объединенная когорта (PuWC) является мощной когортой работников радиационноопасных производств (45817 человек), как с точки зрения качества имеющихся данных, так и их полноты: жизненный статус известен для значительной части как MWC (95 %), так и SWC (98 %). К концу периода наблюдения умерли 36 % объединенной когорты. Доля умерших в MWC была выше 50 % (11447 человек), в то время как в SWC она составляла менее 30 % (4877) человек) из-за более низкого среднего достигнутого возраста на конец периода наблюдения. Что касается информации о радиационном воздействии, объединенная когорта содержит большое количество данных, основанных на индивидуальных измерениях: дозы внешнего ү-облучения доступны практически для 100 % когорты, доля лиц с индивидуально рассчитанными дозами внутреннего α-облучения от Pu-239 — 43 % (19691 человек). Методы измерения и оценки доз хорошо согласуются между когортами, более того, дозы от Ри-239 были рассчитаны с использованием единой методологии.

Исследование было основано на данных о заболеваемости и смертности. С точки зрения оценок радиационного риска каждый показатель имеет свои преимущества (заболеваемость — точный диагноз, гистологическая верификация; смертность — более высокая статистическая мощность данных в МWС, благодаря информации о членах когорты, выехавших из г. Озёрска) и недостатки (заболеваемость — ограниченный период наблюдения с 1971 г. в SWС и до года выезда из г. Озёрска в МWС; смертность — более низкое качество данных). Тем не менее, в результате анализа удалось получить сопоставимые оценки радиационных рисков от дозы внешнего у-облучения с использованием как данных о смертности, так и заболеваемости.

При планировании исследования предполагалось, что основной целью проекта станет изучение радиационного риска от внутреннего α-облучения от Pu-239. Однако из имеющихся данных ясно, что статистической мощности для изучения влияния облучения плутонием на риск как заболеваемости, так и смертности от лейкоза в объединенной когорте недостаточно. Оценки доз были сделаны только для 59 работников с диагнозом лейкоза (за исключением ХЛЛ) (25 — в MWC; 34 — в SWC). Количество случаев было немного больше при анализе смертности (65 Л\_ХЛЛ). Разреженность данных и широкий диапазон доз означали, что для оценки рисков можно было использовать только простую модель, и даже тогда проблемы сходимости модели не позволяли получить оценки риска для всех дозовых интервалов. Никаких статистически значимых оценок ИОР/Гр не было получено во всем диапазоне доз ни для смертности, ни для заболеваемости. Как и в других исследованиях,

текущий проект не предоставляет каких-либо убедительных доказательств отсутствия или наличия вза-имосвязи между воздействием плутония и лейкомогенным риском.

Основными результатами проведенного исследования были статистически значимые оценки избыточного относительного риска (ИОР) с использованием линейной зависимости, приблизительно составившие 3,0 на Гр накопленной дозы внешнего у-облучения в красном костном мозге, и статистически значимые оценки ИОР с учетом нелинейной формы кривой доза-эффект и изменения радиационного риска в зависимости от достигнутого возраста (табл. 15 и 16). Оценки радиационного риска были очень схожи в MWC и в SWC, и не было выявлено неоднородности риска между когортами; хотя следует отметить, что из-за более низкой статистической мощности в SWC только радиационные риски, полученные с помощью усредненной по возрасту линейной модели, значительно отличались от нуля. При оценке эффекта во всем диапазоне доз явно преобладает влияние данных MWC, а SWC имеет очень небольшое влияние. Этот эффект обусловлен как гораздо более высокими дозами у-излучения в MWC (средняя накопленная доза γ-облучения в ККМ: 389 мГр по сравнению с 69 мГр в SWC), так и большим достигнутым возрастом в MWC (почти 50 % членов когорты умерли). Более того, нелинейность зависимости эффекта в объединенных данных основывалась только на информации из MWC. Однако добавление данных SWC привело к увеличению количества информации в диапазоне «умеренных» и более низких доз, что позволило получить статистически значимую оценку избыточного относительного риска на основе данных о заболеваемости в диапазоне доз 0,15-0,75 Гр. Сопоставимость оценок в диапазоне «умеренных» доз, полученных в МWC и SWC по отдельности, свидетельствует об отсутствии порога эффекта в этой области.

Сравнение полученных в данном исследовании оценок радиационного риска и результатов предыдущих исследований когорт работников ПО «Маяк» и Селлафилда, в основном, свидетельствует о хорошей сопоставимости результатов, любые наблюдаемые различия в основном вызваны различными дозиметрическими оценками, использованными в исследованиях. Так, анализ в исследовании [2] был основан на показаниях дозиметров (архивная доза), в исследованиях работников Селлафилда использовался амбиентный эквивалент дозы  $H_p(10)$  [5, 13]. Последний анализ лейкомогенного риска в когорте радиационных работников Великобритании (NRRW) [13] включал данные о 173081 работниках, период наблюдения был ограничен 2011 г., а средняя накопленная доза на поверхности тела составила 25,5 мЗв. Полученная в [13] оценка ИОР/Зв — 1,38 (90 % ДИ: 0,04-3,34) сопоставима с оценками настоящего исследования в диапазоне «умеренных» доз (от 100 до 1000 мЗв): оценка риска смертности от лейкоза, полученная на основе линейно-квадратичной модели, в объединенной когорте (PuWC) для дозы 100 мГр составляет 0,16 против 0,14 — в NRRW, и значительная ниже в области больших доз: ИОР при 1,5 Гр составляет 3,5 в PuWC против 2,1 в NRRW. Однако, как и в случае анализа данных о работниках производства г. Селлафилда (SWC), низкие накопленные дозы работников, включенных в исследование [13], не позволили выявить нелинейную зависимость. Более того, данные о радиационных работниках Великобритании свидетельствуют об отсутствии высокого радиационного риска в первые годы после начала облучения и, в отличие от настоящего исследования, других исследований MWC, а также LSS (когорты лиц, переживших атомные взрывы в Японии), где лаг-период оценивался в 2 года, оптимальным значением лаг-периода в [13] считается 20–25 лет.

Оценка избыточного относительного лейкомогенного риска, связанного с дозой  $\gamma$ -облучения, полученная в ходе самого большого исследования работников радиационно-опасных производств [14], была несколько ниже, чем в текущей работе, однако имела бо́льшую неопределенность и не была статистически значимой (ИОР/Гр: 1,93, 90 % ДИ: < 0–7,14, p=0,13). Положительная связь между лейкомогенным риском и профессиональным внешним радиационным воздействием была также найдена в объединенной когорте работников Европы и США INWORKS [15,

16] (ИОР/Гр: 2,96, 90 % ДИ: 1,17–5,21), объединенной когорте работников Франции [17] (ИОР/Гр: 3,96, 90 % ДИ: < 0–16,82) и США (ИОР/Гр: 1,7, 90 % ДИ: –0,22–4,7).

#### Заключение

Первый анализ данных когорты работников атомной промышленности России и Великобритании продемонстрировал возможность объединения когорт для изучения радиационных рисков при профессиональном облучении. Увеличение количества данных в диапазоне «умеренных» и более низких доз позволило получить статистически значимые результаты при более низких уровнях по сравнению с результатами исследования когорты работников ПО «Маяк». Сопоставимые оценки радиационного риска в области «умеренных» доз свидетельствуют об отсутствии порогового эффекта. Однако, как показывает настоящее исследование, при работе с редкими заболеваниями, такими как лейкоз, очевидно, что даже этой объединенной когорты недостаточно для изучения связи заболевания и уровня облучения от Pu-239. Таким образом, настоящее исследование предоставляет дополнительные доказательства уже хорошо обоснованной связи между воздействием внешнего у-излучения и лейкомогенным риском, однако не дает каких-либо твердых доказательств отсутствия или наличия связи с инкорпорацией плутония.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 4. P. 74–86

Radiation Epidemiology

## Radiation Risk of Leukemia Incidence and Mortality in the Pooled Cohort of Nuclear Industry Workers of Russia and Great Britain

## I.S. Kuznetsova<sup>1</sup>, M. Gillies<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia
<sup>2</sup> Centre for Radiation Chemical and Environmental Hazards, Public Health England, Oxford, UK
E-mail: kuznetsova@subi.su

### **ABSTRACT**

<u>Purpose:</u> The estimation of the radiation risk of leukemia incidence and mortality for occupational exposure.

Material and methods: The study was conducted in the pooled cohort comprised 45,817 workers from the two enterprises; 23,443 radiation workers first employed in 1947–2002 from the Sellafield plant (Great Britain) and 22,774 workers from the Mayak PA (Russia) first employed at the main plants in 1948–1982. The period of follow-up was terminated at the end of 2008 for Mayak workers who were Ozyorsk city residents, and at the end of 2005 for Sellafield workers and Mayak workers who had migrated from Ozyorsk.

Results: Comparable radiation risk estimates of leukemia incidence and mortality were found among Mayak PA and Sellafield workers as for the whole dose range and separate dose intervals. Averaged by attained age estimate of excess relative risk per 1 Gy of external gamma-dose was 3.0 (95 % CI: 1.3–6.3) under the assumption of the linear dose–effect model. The quadratic model with attained age modification showed the best quality of fit. Risk estimates were statistically significant in the dose range 0.15–1.5 Gy. There was no evidence of any relationship between leukemia risks and accumulated red bone marrow dose of internal alpha-exposure due to incorporated Pu-239.

<u>Conclusion:</u> Preliminary analysis of the pooled cohort data has demonstrated the feasibility and efficiency of a research project looking at leukemia risks in a joint cohort of Mayak and Sellafield workers. The current study provides further evidence about the already well established link between external-gamma exposure and leukemia risk. However, it fails to provide any firm further evidence about the absence or presence of relationship between plutonium exposure and leukemia risk.

Key words: occupational exposure, radiation risk, incidence, mortality, leukemia, Russia, Great Britain, pooled cohort

For citation: Kuznetsova IS, Gillies M. Radiation Risk of Leukemia Incidence and Mortality in the Pooled Cohort of Nuclear Industry Workers of Russia and Great Britain. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):74-86 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-74-86

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1. Цыб АФ, Иванов ВК. Радиационно-эпидемиологические исследования в системе Российского национального Чернобыльского регистра. Изв. ВУЗов. 1994(2)3:44-53. [Tsyb AF, Ivanov VK. Radiation-epidemiological studies in Russian National Chernobyl registry. News of Inst. 1994(2)3:44-53. (In Russ.)].
- Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, et al. Cancer mortality risk among workers at the Mayak Nuclear Complex. Radiat Res. 2003;159:787-98. DOI: 10.1667/0033-8587(2003)159[0787:cmra wa]2.0.co;2.
- 3. Тахауов РМ, Карпов АБ, Зеренков АГ, и др. Медикодозиметрический регистр персонала Сибирского химического комбината — база для оценки эффектов хронического облучения. Радиационная биология. Радиоэкология. 2015(5):467-73. DOI: 10.7868/S0869803115050124. [Tahauov RM, Karpov AB, Zerenkov AG, et al. Medical-dosimetry registry of personnel at Sibirian chemical enterprise — database for estimation of effects of prolonged radiation exposure. Radiat Biology. Radioecol. 2015(5):467-73. (In Russ.)].
- 4. Трикман ОП, Ломакин АИ, Жилкина ЛА, и др. Медико-дозиметрический регистр персонала основных предприятий горно-химического комбината. Оценка значимости радиационного фактора по заболеваемости лейкозами и смертности от них среди персонала и населения ЗАТО г. Железногорск. Вестник КБ №51. 2015;5(2):24-30. [Trikman OP, Lomakin AI, Zhilkina LA, et al. Medical-dosimetry registry of personnel at mining and chemical enterprise. The estimation of radiation significance influence on leukemia morbidity and mortality among workers and population of town Zheleznogorsk. News CH № 51. 2015;5(2):24-30. (In Russ.)].
- Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, et al. Third Analysis
  of the National Registry for Radiation Workers: Occupational
  Exposure to Ionising Radiation in Relation to Mortality and
  Cancer Incidence. Health Protection Agency. 2009:1-156.
- Sokolnikov M, Preston D, Gilbert E, et al. Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers Other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948-2008. PLoS ONE. 2015;10(2):e0117784. DOI: 10.1371/journal.pone.0117784.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

- 7. Napier BA, Efimov A. Baker SC. The Mayak worker dosimetry system (MWDS2013) for external irradiation. 2018.
- 8. ICRP Publication 66. Human respiratory tract model for radiological protection. Ann ICRP. 1994;24(1-3).
- 9. ICRP Publication 30 (part 1). Limits of intakes of radionuclides by workers. Ann ICRP. 1978;2(3-4).
- 10. Birchall A, Vostrotin V, Puncher M, et al. SOLO Sub-project 3, Work Package 3.1 — Deliverable 3.1.5: Internal dosimetry protocol for the Proposed Mayak-Sellafield Worker Epidemiological Study, 2013.
- 11. Riddell AE, Birchall A, Puncher M, et al. SOLO Sub-project 3, Work Package 3.3 Deliverable 3.3.1: report on the development and validation of plutonium dose assessment systems for epidemiological research, 2015.
- 12. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. Epicure, release 2.10. HiroSoft: Seattle, WA, USA, 1998.
- 13. Gillies M, Haylock R, Hunter N, Zhang W. Risk of Leukemia Associated with Protracted Low-Dose Radiation Exposure: Updated Results from the National Registry for Radiation Workers Study. Radiat Res. 2019;192(5):527-37. DOI: 10.1667/ RR15358.1
- 14. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risk. Radiat Res. 2007;167:396-416. DOI: 10.1667/RR0553.1.
- Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiationmonitored workers (INWORKS): an international cohort study. Lancet Haematol. 2015:2(7):e276-81. DOI: 10.1016/ S2352-3026(15)00094-0.
- 16. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Bertke SJ, et al. Cancer mortality through 2005 among a pooled cohort of U.S. nuclear workers exposed to external ionizing radiation. Radiat Res. 2015;183:620-31. DOI: 10.1667/RR13988.1.
- 17. Metz-Flamant C, Laurent O, Samson E, et al. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. Occup Environ Med. 2013;70:630-8. DOI: 10.1136/oemed-2012-101149.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 21.08.2020. Принята к публикации: 27.08.2020. Article received: 21.08.2020. Accepted for publication: 27.08.2020.

#### Information about the autor:

Kuznetsova I.S. https://orcid.org/0000-0002-1214-295X

## Т.В. Азизова, М.В. Банникова, Е.С. Григорьева, Г.В. Жунтова, М.Б. Мосеева, Е.В. Брагин

## РЕГИСТР ХРОНИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ КОГОРТЫ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК», ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Южно-Уральский институт биофизики, Россия, Челябинская область, Озерск Контактное лицо: Азизова Тамара Васильевна, clinic@subi.su

#### РЕФЕРАТ

<u> Цель</u>: Представить описательную характеристику, структуру и перспективы использования регистра хронической лучевой болезни (ХЛБ).

<u>Материал и методы:</u> В Южно-Уральском институте биофизики ФМБА России в рамках структуры медико-дозиметрической базы данных «Клиника» создан регистр ХЛБ, установленной у работников предприятия атомной промышленности производственного объединения (ПО) «Маяк» за период наблюдения 1948–2018 гг.

Результаты: Регистр ХЛБ включает 2068 случаев: 1517 случаев (73,4 %) у мужчин и 551 случай (26,6 %) у женщин. Почти все (97,9 %) работники, у которых установлена ХЛБ, были наняты на ПО «Маяк» в период с 1948 по 1954 гг., и подверглись хроническому внешнему и/или внутреннему облучению. К моменту установления диагноза ХЛБ средняя суммарная поглощенная в красном костном мозге (ККМ) доза внешнего гамма-излучения у мужчин составила  $1,1\pm0,66$  Гр, у женщин —  $1,0\pm0,58$  Гр; средняя годовая доза —  $0,46\pm0,33$  Гр и  $0,38\pm0,22$  Гр, максимальная годовая доза —  $0,67\pm0,46$  Гр и  $0,55\pm0,34$  Гр соответственно. Частота ХЛБ в когорте работников ПО «Маяк» статистически значимо увеличивалась с увеличением суммарной и среднегодовой поглощенной в ККМ дозы внешнего гамма-излучения. В то же время, частота ХЛБ не зависела от дозы нейтронного облучения и от дозы внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония.

Заключение: Созданный регистр ХЛБ, включающий полную и качественную демографическую, медицинскую и дозиметрическую информацию, а также наличие биологических образцов, позволит в будущем уточнить зависимости доза — эффект и доза — время — эффект, определить латентный период, риск и дозовый порог с присущими им неопределенностями для развития ХЛБ и отдельных тканевых реакций лимфоидной и кроветворной тканей, а также лучше понять механизмы их развития с учетом нерадиационных факторов.

**Ключевые слова:** хроническое гамма-облучение, хроническая лучевая болезнь, красный костный мозг, профессиональное облучение, ПО «Маяк»

Для цитирования: Азизова Т.В., Банникова М.В., Григорьева Е.С., Жунтова Г.В., Мосеева М.Б., Брагин Е.В. Регистр хронической лучевой болезни когорты работников ПО «Маяк», подвергшихся профессиональному облучению. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):87-96.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-87-96

#### Введение

Хроническая лучевая болезнь (ХЛБ) — это радиобиологический детерминированный эффект, развивающийся при хроническом внешнем и/или внутреннем облучении в дозах, превышающих порог, при достижении которого возникают тканевые реакции в критических органах и системах организма (кроветворной, иммунной и нервной) [1, 2]. Как было показано ранее, ХЛБ характеризуется комплексом синдромов, развивающихся в кроветворной, нервной, сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной и пищеварительной системах, тяжесть которых зависит от мощности дозы и суммарной дозы облучения. ХЛБ формируется медленно, и продолжительность латентного периода ХЛБ обратно пропорциональна мощности дозы облучения критических органов (красный костный мозг и нервная система) [1-5].

ХЛБ как отдельная нозологическая форма впервые установлена российскими учеными Г.Д. Байсоголовым и А.К. Гуськовой в 1950-е гг. при наблюдении за работниками первого предприятия атомной промышленности — производственного объединения (ПО) «Маяк», введенного в эксплуатацию в июне 1948 г., вблизи г. Озёрск на Южном Урале [1, 2, 6]. Первый диагноз ХЛБ установлен в 1949 г. у работника, подвергшегося хроническому внешнему гамма-облучению в суммарной дозе 2,2 Гр за 10 мес. В последующем была подробно описана клиническая картина, классификация,

диагностика, принципы лечения, а также отдаленные последствия и исходы ХЛБ [3–5, 7–17].

Следует отметить, что все работники до найма на ПО «Маяк» в обязательном порядке проходили предварительное медицинское обследование, а после найма — ежегодные медицинские обследования по стандартной программе в течение всего периода наблюдения [18, 19]. Эта программа включала осмотры врачей разных специальностей (терапевт, невролог, гематолог, дерматолог, окулист, отоляринголог, хирург и др.); лабораторные, функциональные, инструментальные и другие обследования, а также регулярные опросы об образе жизни, семейном статусе, привычках и др. Накопленные за длительный период наблюдения первичные медицинские и другие данные были использованы при создании уникального регистра ХЛБ в когорте работников ПО «Маяк», подвергшихся профессиональному хроническому облучению с низкой мощностью дозы.

В настоящей работе представлена структура, описательная характеристика и перспективы использования регистра ХЛБ.

## Материал и методы

Регистр ХЛБ является частью медико-дозиметрической базы данных «Клиника», содержащей демографическую, медицинскую, дозиметрическую и другую информацию о работниках ПО «Маяк», их семьях и потомках [18]. Как и во многих других исследованиях

[20-24], изучаемая когорта включала всех работников, впервые нанятых на один из основных заводов ПО «Маяк» (реакторы, радиохимический и плутониевый заводы) в период 1948-1982 гг. (22377 человек, 25,4 % женщины). Период наблюдения за когортой начинался от даты найма на один из основных заводов и продолжался до первого из следующих событий: даты смерти; 31 декабря 2018 г. для живых работников, проживающих в г. Озёрске (резиденты); даты «последней медицинской информации» для работников-резидентов с неизвестным жизненным статусом и для работников, выехавших из г. Озёрска на другое постоянное место жительства (мигранты). Подробная характеристика изучаемой когорты работников ПО «Маяк» представлена во многих работах ранее [20–24]. Кратко следует отметить, что жизненный статус на конец периода наблюдения известен для 95,3 % работников изучаемой когорты; из них 67,3 % умерли, 32,7 % живы. Причина смерти известна у 99,7 % умерших членов когорты.

Система оценки доз профессионального облучения для изучаемой когорты работников ПО «Маяк» претерпела несколько существенных изменений, и в настоящем исследовании была использована последняя улучшенная версия дозиметрической системы работников ПО «Маяк»-2013 (ДСРМ-2013) [25]. Оценки доз внешнего гамма-облучения доступны для всех работников изучаемой когорты. Оценки доз внутреннего альфа-облучения имеются у 47,1 % работников (от всех, кто потенциально мог подвергнуться воздействию альфа-активных аэрозолей), у которых измерена альфа-активность в биосубстратах (в основном, в образцах суточной мочи). В отличие от доз внутреннего альфа-облучения, нейтронные дозы были рассчитаны для всех работников, которые потенциально могли подвергаться нейтронному облучению (4083 человека, составляющих 18,2 % изучаемой когорты) [26]. Средняя ± стандартное отклонение (СО) суммарная поглощенная в красном костном мозге (ККМ) доза внешнего гамма-излучения в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» составила 0,41 ± 0,59 Гр у мужчин и  $0.33 \pm 0.50$  Гр у женщин; средняя суммарная поглощенная в ККМ нейтронная доза облучения составила 0,0008 ± 0,0024 Гр у мужчин и 0,0009 ± 0,0029 Гр у женщин. Средняя суммарная поглощенная в ККМ доза внутреннего альфа-облучения на конец периода наблюдения составила 0,04 ± 0,14 Гр у мужчин и  $0.07 \pm 0.34$  Гр у женщин.

Средние годовые поглощенные в ККМ дозы внешнего гамма-излучения в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» составили 0,048  $\pm$  0,106 Гр у мужчин и 0,044  $\pm$  0,085 Гр у женщин; средние годовые поглощенные в ККМ дозы нейтронного облучения — 0,00009  $\pm$  0,00028 Гр у мужчин и 0,00011  $\pm$  0,00028 Гр у женщин. На конец периода наблюдения средние годовые поглощенные в ККМ дозы внутреннего альфа-излучения составили 0,0010  $\pm$  0,0041 Гр у мужчин и 0,0019  $\pm$  0,0109 Гр у женщин.

Некоторые работники могли подвергаться воздействию других радиоактивных соединений, включавших короткоживущие продукты деления и другие альфа-излучающие нуклиды, например америций-241.

Но основной вклад в дозу внутреннего альфа-облучения в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» приходился на долю инкорпорированного плутония  $^{239}$ Pu (более 90 %) [27].

Статистический анализ данных проведен с использованием стандартного пакета STATISTICA. Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение (СО). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости (р) ниже 0,05 [28].

## Результаты

Регистр ХЛБ по состоянию на 31.12.2018 г. включал 2068 случаев: 1517 (73,4 %) случаев у мужчин и 551 (26,6 %) случай у женщин.

Структура регистра ХЛБ состоит из следующих основных блоков первичных данных: идентификационные, паспортные и демографические данные; профессиональный маршрут; годовые дозы внешнего облучения, включая сменные и месячные дозы на некоторых работников (26,5 %); годовые дозы нейтронного облучения; годовые дозы внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония-239; клинические данные за весь период наблюдения, включая сведения об исходном состоянии здоровья, перенесенные заболевания за весь период наблюдения; причины смерти; информацию о нерадиационных и других факторах. Подробное описание первичных данных, включенных в регистр ХЛБ, представлено в работах [18, 29].

Анализ показал, что почти все работники (97,9 %), у которых установлена ХЛБ, были наняты на один из основных заводов ПО «Маяк» в период с 1948 по 1954 гг., т.е. в период наиболее неблагоприятных производственных условий [30]. Распределение работников с ХЛБ в зависимости от типа производства представлено в табл. 1. У преобладающего большинства работников (71,1 %) ХЛБ была установлена во время их работы на радиохимическом заводе. Большинство (78,8 %) работников начали работу на предприятии в возрасте до 30 лет; средний возраст на момент найма у мужчин составил 26,0 ± 6,8 лет, у женщин — 23,6 ± 5,1 лет.

Таблица 1

# Распределение работников с ХЛБ в зависимости от типа производства до момента установления диагноза

Distribution of employees with CRS depending on the type of production until the diagnosis is made

	Мужч	ины	Жени	цины	Оба пола	
Тип производства	Число	%	Число	%	Число	%
Реакторы	248	16,35	24	4,36	272	13,15
Радиохимический завод	1049	69,15	420	76,23	1469	71,04
Плутониевый завод	112	7,39	80	14,51	192	9,28
Смешанный профмаршрут	108	7,12	27	4,90	135	6,53
Всего	1517	100	551	100	2068	100

**Примечание**: ХЛБ — здесь и далее — хроническая лучевая болезнь

Таблица 2
Распределение работников с ХЛБ в зависимости от возраста на момент установления диагноза
Distribution of employees with CRS according to age at the time of diagnosis

D	Мужчины		Жені	цины	Оба пола	
Возраст, лет	Число	%	Число	%	Число	%
< 20	28	1,85	10	1,81	38	1,84
20-24	528	34,81	237	43,01	765	36,99
25-29	537	35,40	191	34,66	728	35,20
30+	424	27,94	113	20,52	537	25,97
Всего	1517	100	551	100	2068	100

Продолжительность работы в условиях воздействия ионизирующего излучения до даты установления диагноза ХЛБ у преобладающего большинства работников (85,9 %) составила от 1 до 3 лет; средняя продолжительность у мужчин —  $2,4 \pm 0,84$  лет, у женщин 2,7 ± 1,0 лет. Распределение работников в зависимости от возраста на момент установления диагноза ХЛБ представлено в табл. 2; средний возраст у мужчин составил 27,8  $\pm$  7,0 лет, у женщин — 26,1  $\pm$  5,0 лет. Преобладающее большинство работников (88,3 %) после установления диагноза ХЛБ были переведены на другие рабочие места внутри предприятия без контакта с источниками ионизирующего излучения, либо уволены. Ранее было показано, что рациональное трудоустройство с прекращением воздействия ионизирующего излучения было основным и наиболее эффективным принципом реабилитации работников с ХЛБ [31].

Жизненный статус по состоянию на 31.12.2018 г. был известен у 1945 (94,1 %) работников с ХЛБ (у резидентов — 99,8 %); из них умерли 1682 (86,5 %) человека, живы 263 (13,5 %) человека (у резидентов — 93,6 % и 6,4 % соответственно). Доля умерших мужчин (85,1 %) была больше доли умерших женщин (71,0 %; p < 0,05), что можно объяснить, главным образом, большей продолжительностью жизни у женщин по сравнению с мужчинами. Средний возраст на момент смерти у мужчин составил  $66,9 \pm 13,2$  лет, у женщин —  $72,0 \pm 13,4$  лет. Распределение работников с ХЛБ в зависимости от возраста на момент смерти представлено в табл. 3.

Причина смерти известна у 99,8 % умерших работников с ХЛБ. Причины смерти закодированы согласно Международной классификации болезней 9 пересмотра [32]. В структуре причин смерти болезни системы кровообращения (VII класс МКБ-9) составили 44,4 % (43,8 % у мужчин и 46,6 % у женщин); новообразования (II класс МКБ-9) — 31,1 % (31,2 % у мужчин и 30,1 % у женщин); травмы и отравления (XVII класс МКБ-9) — 8,1 % (9,1 % у мужчин и 4,9 % у женщин). Следует отметить, что лишь у 4 человек (0,24 %) основной причиной смерти была ХЛБ, сформировавшаяся при хроническом внешнем гамма-облучении в сум-

Таблица 3
Распределение работников с ХЛБ в зависимости от возраста на момент смерти

Distribution of employees with CRS according to age at the time of death

D	Мужчины		Жені	цины	Оба пола				
Возраст, лет	Число	%	Число	%	Число	%			
< 40	55	4,26	10	2,56	65	3,86			
40-49	73	5,65	16	4,09	89	5,29			
50-59	188	14,56	43	11,00	231	13,73			
60-69	360	27,89	64	16,37	424	25,21			
70-79	421	32,61	136	34,78	557	33,12			
80+	194	15,03	122	31,20	316	18,79			
Всего	1291	100	391	100	1682	100			

марной поглощенной в ККМ дозе более 4,0 Гр (годовые дозы более 2,5 Гр). Аутопсия проведена у 76,9 % умерших в г. Озёрске работников с ХЛБ (во всей когорте доля аутопсии составила 34,5 %).

Как было указано выше, на 31.12.2018 г. живы 13,5 % работников с ХЛБ; средний возраст мужчин — 89,9  $\pm$  3,7 лет, женщин — 89,6  $\pm$  3,1 лет. Средняя суммарная поглощенная в ККМ доза внешнего гамма-излучения у живых по состоянию на 31.12.2018 г. работников составила 0,91  $\pm$  0,56 Гр у мужчин и 0,86  $\pm$  0,48 Гр у женшин.

Следует отметить, что 1074 (51,9 %) работников с ХЛБ выехали из г. Озёрска на другое постоянное место жительства (мигранты), причем преобладающее большинство (69,7 %) из них выехали в период 1948–1958 гг., а 24,4 % работников выехали в период 1959–1969 гг.; и в большинстве случаев это было связано с прекращением работы на ПО «Маяк» после установления диагноза ХЛБ.

Распределения работников с ХЛБ в зависимости от суммарной и среднегодовой поглощенной в ККМ дозы внешнего гамма-излучения представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Pаспределение работников с ХЛБ в зависимости от суммарной поглощенной в ККМ дозы гамма-излучения к дате установления диагноза Distribution of employees with CRS depending on the total absorbed dose of gamma radiation in the RBM by the date of diagnosis

Гамма-	Мужчины		Жені	цины	Оба пола	
доза, Гр	Число	%	Число	%	Число	%
0,1-0,5	278	18,33	111	20,14	389	18,81
0,5-1,0	597	39,35	225	40,84	822	39,75
1,0-2,0	499	32,89	183	33,22	682	32,98
2+	115	7,58	29	5,26	144	6,96
Неизвестно	28	1,85	3	0,54	31	1,50
Всего	1517	100	551	100	2068	100

Таблица 5

## Распределение работников с ХЛБ в зависимости от среднегодовой поглощенной в ККМ дозы внешнего гамма-излучения до даты установления диагноза

Distribution of employees with CRS depending on the average annual absorbed dose of external gamma radiation in the RBM before the date of diagnosis

Среднегодовая	Муж	чины	Женщины		Оба пола	
доза гамма-до- за, Гр	Число	%	Число	%	Число	%
0,1-0,2	222	14,64	117	21,24	339	16,39
0,2-0,3	287	18,92	128	23,24	415	20,07
0,3-0,4	271	17,86	103	18,69	374	18,09
0,4-0,5	232	15,29	76	13,79	308	14,89
0,5-0,6	147	9,69	49	8,89	196	9,48
0,6-0,7	84	5,54	24	4,36	108	5,22
0,7-0,8	78	5,14	22	3,99	100	4,83
0,8 +	168	11,07	29	5,26	197	9,53
Неизвестно	28	1,85	3	0,54	31	1,5
Всего	1517	100	551	100	2068	100

Суммарная поглощенная в ККМ доза внешнего гамма-излучения (к моменту установления диагноза) у преобладающего большинства (81,2 %) работников с ХЛБ была более 0,5 Гр; средняя суммарная доза у мужчин составила  $1,1 \pm 0,7$  Гр, у женщин —  $1,0 \pm 0,6$  Гр. Годовые дозы внешнего гамма-облучения (до момента установления диагноза) у 53,1 % лиц с ХЛБ были 0,2-0,5 Гр, а у 30,6 % превышали 0,5 Гр (табл. 5); средняя годовая доза у мужчин составила 0,46 ± 0,33 Гр, у женщин —  $0.38 \pm 0.22$  Гр; средние максимальные годовые поглощенные в ККМ дозы внешнего гамма-излучения составили 0,67 ± 0,46 Гр у мужчин и 0,55 ± 0,34 Гр у женщин. Следует отметить, что средняя годовая и максимальная годовая поглощенные в ККМ дозы внешнего гамма-излучения хорошо коррелировали между собой (R = 0.90, p < 0.00001). На рис. 1 представлены средние годовые поглощенные в ККМ дозы внешнего гаммаизлучения у работников с ХЛБ в различные календарные периоды.

Следует отметить, что только 10,2 % работников, у которых была диагностирована ХЛБ, подвергались также нейтронному облучению. Средние суммарные поглощенные в ККМ дозы нейтронного излучения составили  $0,001 \pm 0,002$  Гр у мужчин и  $0,001 \pm 0,002$  Гр у женщин.

Распределение работников с ХЛБ в зависимости от суммарной поглощенной в ККМ дозе внутреннего альфа-излучения от инкорпорированного плутония представлено в табл. 6. Следует отметить, что 42,5 % работников с ХЛБ в процессе профессионально-производственной деятельности подвергались ингаляции альфа-активных аэрозолей. Средняя суммарная поглощенная в ККМ доза внутреннего альфа-облучения составила  $0,006 \pm 0,025$  Гр у мужчин и  $0,019 \pm 0,073$  Гр у женщин.

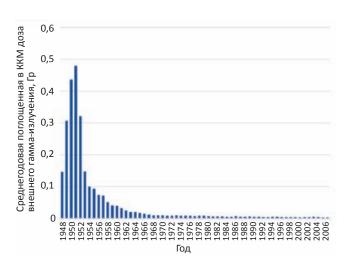


Рис. 1. Среднегодовая поглощенная в ККМ доза внешнего гамма-излучения у работников с ХЛБ в различные годы

Fig. 1. Average annual absorbed dose of external gamma radiation in CRS for employees with RBM in different years

#### Таблица 6

## Распределение работников с ХЛБ в зависимости от поглощенной в ККМ дозы внутреннего облучения от плутония

Distribution of employees with CRS depending on the internal radiation dose absorbed in the RBM from plutonium

Доза внутренне-	Муж	чины	Жені	цины	Оба пола	
го альфа-облуче- ния на ККМ, Гр	Число	%	Число	%	Число	%
< 0,001	365	24,06	174	31,58	539	26,06
0,001-0,005	147	9,69	69	12,52	216	10,44
0,005-0,1	71	4,68	28	5,08	99	4,79
0,1+	8	0,53	17	3,09	25	1,21
Не подвергались воздействию плутония	192	12,66	15	2,72	207	10,01
Не измерено	734	48,38	248	45,01	982	47,49
Всего	1517	100	551	100	2068	100

В табл. 7 и 8 представлено сравнение основных характеристик работников изучаемой когорты с ХЛБ и без ХЛБ.

Как и ожидалось, доля работников, подвергшихся хроническому внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной в ККМ дозе выше 1,0 Гр (72,9 %), а также средняя суммарная доза облучения  $(1,53 \pm 0,80 \,\Gamma p)$  были значимо выше в группе работников с ХЛБ по сравнению с работниками без ХЛБ (13,63 % и  $0,27 \pm 0,39$  Гр соответственно, p < 0,05). Напротив, средняя суммарная поглощенная в ККМ доза внутреннего альфа-излучения была значимо ниже в группе работников с ХЛБ при сравнении с работниками без ХЛБ  $(0.01 \pm 0.05 \ \Gamma p \ против \ 0.03 \pm 0.13 \ \Gamma p, \ p < 0.05)$ . Средняя

Таблица 7

## Сравнение изучаемых групп работников с ХЛБ и без ХЛБ Comparison of the studied groups of employees with and without CRS

Параметр	Работники с ХЛБ (2068 чел.)		Работники без ХЛБ (20309 чел.)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Число (доля) мужчин	1517	73,36	15197	74,83
Число (доля) мигрантов	1074	51,93	8213	40,44*
Число (доля) работников только реакторов	272	13,15	5114	25,18*
Число (доля) работников радиохимического завода	1469	71,04	6859	33,77*
Число (доля) работников завода по производству плутония	192	9,28	6277	30,91*
Число (доля) лиц, умерших на 31.12.2018	1682	81,33	12681	62,44*
Число (доля) лиц, для которых были проведены вскрытия (из общего числа работников, которые умерли)	581	28,09	4269	21,02*
Число (доля) лиц, умерших от БСК (из общего числа работников, которые умерли)	747	36,12	5693	28,03*
Число (доля) лиц, умерших от злокачественных заболеваний (из общего числа работников, которые умерли)	523	25,29	2860	14,08*
Число (доля) лиц, когда-либо куривших	1296	62,67	11144	54,87*
Число (доля) лиц, отнесенных к категории «злоупотребление алкоголем»	284	13,73	3695	18,19*
Число (доля) лиц с ИМТ выше 25	248	11,99	3422	16,85*
Число (доля) лиц, для которых в ДСРМ-2013 были оценены дозы внутреннего облучения на основе измерений альфа-активности плутония в моче до установления диагноза ХЛБ	879	42,5	7114	35,03*
Число (доля) лиц с доза внешнего гамма-облучения на ККМ выше 1 Гр (за весь период наблюдения)	1508	72,92	1262	6,21*

**Примечание:** \* — обозначает p < 0.05

Таблица 8

## Сравнение изучаемых групп работников с ХЛБ и без ХЛБ Comparison of the studied groups of employees with and without CRS

Параметр	Работники с ХЛБ (2068 чел.)	Работники без ХЛБ (20309 чел.)	
	Средняя ± CO	Средняя ± CO	
Средняя суммарная гамма-доза в ККМ за весь период работы, Гр	$1,53 \pm 0,8$	$0,27 \pm 0,39^*$	
Средняя суммарная альфа-доза в ККМ за весь период работы, Гр	$0,01 \pm 0,05$	0,03 ± 0,13*	
Средняя продолжительность профессионального гамма-облучения до установления диагноза ХЛБ или за весь период работы, лет	2,49 ± 0,89	15,17 ± 12,85*	
Средняя продолжительность профессионального альфа-облучения до установления диагноза ХЛБ или за весь период работы, лет	3,06 ± 1,19	42,25 ± 11,64*	
Средний (± CO) возраст на момент смерти, лет	68,11 ± 13,4	64,1 ± 14,14*	
Средний (± CO) возраст живых работников на 31.12.2018, лет	79,85 ± 6,14	69,61 ± 9,6*	
Средний (± CO) возраст начала работы, лет	25,36 ± 6,47	24,88 ± 7,57*	

**Примечание:** \* — означает p < 0,05; CO — стандартное отклонение

продолжительность работы в контакте с источниками гамма- и альфа-излучений была значимо ниже у работников с ХЛБ (2,49  $\pm$  0,89 лет и 3,06  $\pm$  1,19 лет соответственно) по сравнению с работниками без ХЛБ (15,17  $\pm$  12,85 лет и 42,25  $\pm$  11,64 лет соответственно, p < 0,05). Также следует отметить, что среди работников с ХЛБ доли тех, кто умер от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований (36,12 и 25,29 % соответственно в общей структуре смертности), были значимо выше по сравнению с работниками без ХЛБ (28,0 % и 14,1 % соответственно,

p < 0,05), что, главным образом, обусловлено значимыми различиями достигнутого возраста в сравниваемых группах.

Частота ХЛБ в различных диапазонах суммарных и средних годовых поглощенных в ККМ доз внешнего гамма-излучения представлена на рис. 2 и 3. Анализ показал, что частота ХЛБ зависела как от суммарной, так и от средней годовой дозы облучения. Частота ХЛБ увеличивалась от 0,09 % в группе работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной в ККМ дозе менее 0,2 Гр, до 95,2 %

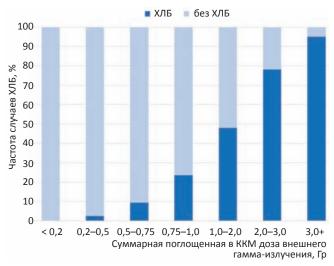


Рис. 2. Частота случаев ХЛБ в зависимости от суммарной поглощенной в ККМ дозы внешнего гамма-излучения Fig. 2. The incidence of CRS depending on the total absorbed in RBM doses of external gamma radiation

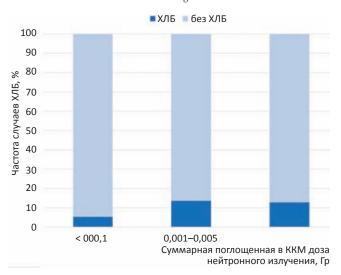


Рис. 4. Частота случаев ХЛБ в зависимости от суммарной поглощенной в ККМ дозы нейтронного излучения Fig. 4. The incidence of CRS depending on the total absorbed dose in RBM neutron radiation

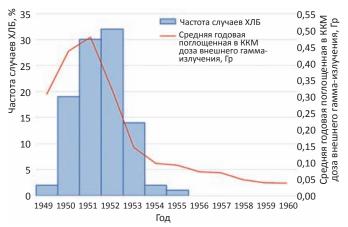


Рис. 6. Среднегодовая поглощенная в ККМ доза внешнего гамма-излучения в динамике за период 1949-1960 (по годам) и соответствующий процент случаев ХЛБ, установленных в эти годы

Fig. 6. The average annual absorbed dose of external gamma radiation in the RBM over the period 1949-1960 (by years) and the corresponding percentage of CRS cases detected in these years

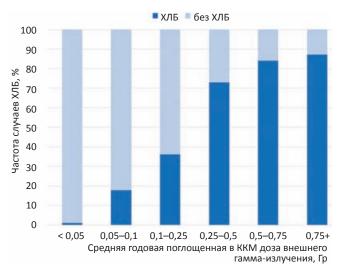


Рис. 3. Частота случаев ХЛБ в зависимости от средней годовой поглощенной в ККМ дозы внешнего гамма-излучения Fig. 3. The incidence of CRS depending on the average annual absorbed into the RBM dose of external gamma radiation

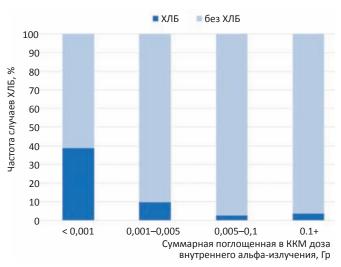


Рис. 5. Частота случаев ХЛБ в зависимости от суммарной поглощенной в ККМ дозы внутреннего альфа-излучения Fig. 5. The incidence of CRS depending on the total absorbed dose in the RBM internal alpha radiation

в группе работников, подвергшихся облучению в дозе более 3,0 Гр (p < 0,001). Частота ХЛБ увеличивалась от 1,35 % в группе работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в средней годовой поглощенной в ККМ дозе менее 0,05 Гр/год, до 87,3 % в группе работников, подвергшихся облучению в средней годовой дозе более 0,75 Гр/год (p < 0,001). При этом частота ХЛБ не зависела от суммарной поглощенной в ККМ дозы нейтронного облучения (рис. 4). Также частота ХЛБ не зависела от суммарной поглощённой в ККМ дозы внутреннего альфа-излучения у работников с измеренной в биосубстратах альфа-активностью (рис. 5).

На рис. 6 представлены среднегодовые поглощенные в ККМ дозы хронического внешнего гамма-излучения и количество зарегистрированных случаев ХЛБ в изучаемой когорте работников в динамике за период 1949–1960 гг. Следует отметить, что облучение работ-

ников высокими среднегодовыми дозами в первые, наиболее неблагоприятные по радиационной обстановке, годы (1950–1953 гг.), привела к формированию большого числа случаев ХЛБ, и, напротив, при снижении среднегодовых доз облучения до уровня менее 0,05  $\Gamma$ р/год частота ХЛБ среди работников существенно уменьшилась.

## Обсуждение

Регистр ХЛБ, созданный в клиническом отделе ЮУрИБФ, включает 2068 случаев ХЛБ, установленных у работников ПО «Маяк» вследствие хронического внешнего гамма-облучения. Все случаи ХЛБ, включенные в регистр, подтверждены в процессе ретроспективной верификации экспертами-профпатологами. Принципы и этапы ретроспективной экспертизы и верификации эффектов облучения подробно описаны ранее [18, 29]. В результате ретроспективной экспертизы архивной медицинской документации, в которой представлены полные данные результатов регулярных медицинских осмотров и обследований, которые проходили все работники ПО «Маяк», лишь 2,1 % установленных ранее случаев ХЛБ не были подтверждены [29], в отличие от исследования ХЛБ в когорте жителей реки Течи, в ходе которого были подтверждены лишь 7,02 % случаев ХЛБ, а 92,98 % случаев не были подтверждены [5]. Следует отметить, что работники ПО «Маяк». в отличие от населения, проживающего вдоль реки Течи, подвергались облучению в существенно более высоких дозах. Кроме того, работники ПО «Маяк» проходили обязательное предварительное (перед приемом на работу) медицинское обследование и обязательные регулярные медицинские обследования по единой стандартной программе не менее одного раза в год. У каждого работника ПО «Маяк» был индивидуальный пленочный дозиметр, который регистрировал дозы внешнего гамма-излучения во время работы в контакте с источниками ионизирующего излучения. Непрерывный контроль профессионального облучения и регулярные медицинские осмотры, обязательные для каждого работника, позволяли своевременно и корректно устанавливать диагноз ХЛБ. Диагноз ХЛБ у работников ПО «Маяк» устанавливала врачебная комиссия на основании результатов регулярных медицинских осмотров и углубленного медицинского обследования в специализированном стационаре, применяя клинические критерии, разработанные А.К. Гуськовой и Г.Д. Байсоголовым [1, 2], учитывая санитарно-гигиенические характеристики условий работы (место работы, род деятельности, дозы облучения и др.).

Следует отметить, что 99,9 % всех случаев ХЛБ было диагностировано до того, как работник выехал из г. Озёрска на другое постоянное место жительства, и лишь 20 случаев (0,01 %) были установлены после того, как работник переехал. Как отмечалось выше, 51,9 % работников после установления диагноза ХЛБ уехали из г. Озёрска в связи с тем, что в 1948–1969 гг.

было очень сложно найти другую работу по своей специальности в городе.

Настоящий анализ показал, что частота ХЛБ зависела как от суммарной, так и годовой дозы внешнего гамма-облучения, и не зависела от дозы нейтронного облучения и дозы внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония. Полученные данные хорошо согласуются с результатами исследования уровня заболеваемости ХЛБ среди персонала первых российских промышленных атомных реакторов [33], в котором было показано, что заболеваемость ХЛБ зависела как от суммарной, так и от максимальной годовой дозы облучения. Более того, согласно МКРЗ [34], ХЛБ развивалась вследствие продолжительного облучения при годовых дозах внешнего гамма-облучения 0,7-1,0 Гр и суммарных дозах свыше 1,0 Гр. Как было показано ранее А.К. Гуськовой и Г.Д. Байсоголовым [1, 2], Л.А. Ильиным [4], и А.В. Аклеевым [5], ХЛБ могла возникать также вследствие внутреннего облучения, например, от инкорпорированного трития, который равномерно распределялся по организму человека, и облучал весь ККМ, в отличие от инкорпорированных альфа-активных нуклидов плутония, которые накапливались в органах основного депонирования (легкие, печень, скелет), обладая низкой проникающей способностью и коротким пробегом альфа-частиц [35]. Однако работники, которые подверглись поступлению в организм трития, были исключены из изучаемой когорты работников ПО «Маяк». Также в монографии А.В. Аклеева [5] были представлены результаты долгосрочного наблюдения жителей прибрежных сел реки Течи, свидетельствующие о том, что в этой когорте случаи ХЛБ были вызваны внешним гамма-облучением (в основном, от цезия-137), а также внутренним облучением от стронция-90 и цезия-137 (бета/гамма-частицы).

В настоящем исследовании показано, что доля лиц, умерших от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований, была выше в группе работников с ХЛБ по сравнению с другими группами работников изучаемой когорты. Увеличение числа смертей от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований в группе работников с ХЛБ объясняется, в первую очередь, значимыми различиями достигнутого возраста и распределением работников в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения между группами. В группе работников с ХЛБ доля лиц, родившихся до 1940 г. (100 %), была значимо выше (р < 0,005) по сравнению с работниками без ХЛБ (65,5 %). Также, как было показано выше, 97,9 % работников с ХЛБ были наняты на работу на ПО «Маяк» в 1948–1954 гг., когда условия труда были наименее благоприятными, и работники подвергались облучению в очень больших дозах и с большей мощностью дозы. В предыдущих эпидемиологических исследованиях когорты работников ПО «Маяк» были показаны статистически значимые зависимости смертности от злокачественных новообразований и болезней системы кровообращения от внешнего гамма-облучения [20, 21, 36, 37]. Полученные результаты хорошо согласуется с результатами других исследований работников ПО «Маяк». Так, в работе [38] было показано, что показатели смертности от рака у работников с ХЛБ были статистически значимо выше, чем показатели смертности от рака у тех, кто начал работу на предприятии в тот же период (1948–1958 гг.), но у кого не была установлена ХЛБ. Авторы предположили, что это увеличение, главным образом, возникало за счет смертности от лейкоза и рака легкого, и не имело отношения к самой ХЛБ, а было связано с высокими дозами внешнего и внутреннего облучения.

Как было описано в литературе [1, 2, 4, 5, 39], основными клиническими синдромами ХЛБ, развившейся вследствие внешнего гамма-облучения, являлись костномозговой синдром, синдром вегетативной дисфункции, астенический синдром и неврологический синдром. Костномозговой синдром характеризовался снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови и, при тяжелой форме, гипоплазией костного мозга и устойчивой цитопенией в периферической крови. Вегетативная дисфункция сопровождалась устойчивой артериальной гипотонией. Астенический синдром проявлялся слабостью, повышенной утомляемостью, сонливостью, снижением работоспособности. Неврологический синдром (или синдром органических изменений центральной нервной системы) развивался при хронического внешнем гамма-облучении в суммарных дозах выше 4,0 Гр и при годовых дозах 1,5-2,0 Гр. Основными проявлениями неврологического синдрома были рефлекторные двигательные расстройства.

Следует отметить, что для всех указанных синдромов у работников с ХЛБ в медико-дозиметрической базе данных «Клиника» [18] содержится подробная медицинская информация. Источниками медицинской информации являлись архивные и текущие медицинские карты, истории болезней, протоколы аутопсии, акты судебно-медицинской экспертизы, журналы регистрации результатов различных обследований, журналы скорой медицинской помощи и др. Также следует отметить, что главными преимуществами изучаемой когорты работников ПО «Маяк», в т.ч. лиц с ХЛБ, является длительный период наблюдения (более 70 лет); полные данные обо всех перенесенных заболеваниях за весь период наблюдения; результаты осмотров врачей и различных обследований (лабораторные, функциональные, инструментальные и др.); информация о нерадиационных факторах (статус и индекс курения (99,5 %), статус употребления алкоголя (99,4 %), индекс массы тела (99,2 %), артериальное давление (99,8 %), образование (99,9 %) и др.) и другие первичные данные. Полнота информации о нерадиационных факторах риска особо важна для корректной оценки как ближайших тканевых реакций, так и отдаленных стохастических эффектов хронического

облучения. Следует особо отметить, что результаты общих анализов периферической крови (эритроциты, гемоглобин, ретикулоциты, лейкоциты, тромбоциты, базофилы, эозинофилы, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, скорость оседания эритроцитов) за весь период наблюдения доступны для всех работников с ХЛБ (72,34  $\pm$  1,06 анализов на 1 человека), а также результаты исследования пунктатов ККМ для 38,5 % работников с ХЛБ (3,0  $\pm$  2,5 пунктата на 1 человека). Кроме этого, у 35,0 % работников с ХЛБ собраны различные биологические образцы (кровь и ее компоненты, ДНК, различные ткани).

Как было показано ранее, ХЛБ является детерминированным эффектом, характеризующимся дозовым порогом и увеличением степени тяжести с увеличением дозы облучения [34]. Однако до сих пор не описаны зависимости доза-эффект и доза-время-эффект для формирования ХЛБ и отдельных ее синдромов; латентный период формирования ХЛБ с учетом дозы и мощности дозы хронического облучения; оценка риска развития ХЛБ и дозовый порог для заболеваемости ХЛБ и для развития отдельных тканевых реакций (клинических синдромов) при формировании ХЛБ и др. Кроме того, наличие биологических образцов различных тканей, которые хранятся в Российском радиобиологическом репозитории тканей человека Южно-Уральского института биофизики [40], позволит изучить и лучше понять механизмы развития тканевых реакций у работников, подвергшихся хроническому внешнему гамма-облучению с низкой мощностью дозы, и разработать биологическую модель развития радиационно-индуцированных злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной тканей с учетом нерадиационных факторов.

## Заключение

Создан регистр хронической лучевой болезни в составе медико-дозиметрической базы данных «Клиника», включающий 2068 случаев ХЛБ (1517 (73,4 %) у мужчин и 551 (26,6 %) у женщин). Почти все (97,9 %) работники, у которых установлена ХЛБ, были наняты на ПО «Маяк» в период с 1948 по 1954 гг. Частота ХЛБ в когорте работников ПО «Маяк» статистически значимо увеличивалась с увеличением суммарной и средней годовой поглощенной в ККМ дозы внешнего гамма-излучения. Созданный регистр ХЛБ, включающий полную и качественную демографическую, медицинскую и дозиметрическую информацию, а также наличие биологических образцов, позволят в будущем уточнить зависимости доза — эффект и доза — время — эффект, определить латентный период, риск и дозовый порог с присущими им неопределенностями для развития ХЛБ и отдельных тканевых реакций лимфоидной и кроветворной тканей, а также лучше понять механизмы их развития с учетом нерадиационных факторов.

## Registry for Chronic Radiation Sickness in a Cohort of Mayak PA Workers Exposed to Ionizing Radiation

## T.V. Azizova, M.V. Bannikova, E.S. Grigoryeva, G.V. Zhuntova, M.B. Moseeva, E.V. Bragin

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia E-mail: clinic@subi.su

#### **ABSTRACT**

<u>Purpose</u>: To present descriptive characteristics, and structure of the chronic radiation sickness (CRS) registry prospects of suse.

<u>Materials and methods</u>: A registry for CRS diagnosed in workers of the nuclear production facility Mayak Production Association (PA) throughout the follow-up period of 1948–2018 was established within a medical and dosimetry database 'Clinic' of the Southern Urals Biophysics Institute.

Results: The CRS registry includes 2068 cases: 1517 (73.4%) in males and 551 (26.6%) in females. Almost all workers (97.9%) with CRS were hired at the Mayak PA in 1948–1954 and chronically externally and/or internally exposed to ionizing radiation. At a date of CRS diagnosis the mean cumulative red bone marrow absorbed dose of external exposure to gamma rays was  $1.1 \pm 0.7$  Gy in males and  $1.0 \pm 0.6$  Gy in females; the mean annual dose was  $0.46 \pm 0.33$  Gy and  $0.38 \pm 0.22$  Gy in males and females, respectively; maximum annual dose was  $0.67 \pm 0.46$  Gy and  $0.55 \pm 0.34$  Gy in males and females, respectively. The CRS frequency in the Mayak PA worker cohort significantly increased with the cumulative and mean annual RBM absorbed dose of external exposure to gamma rays. In the meantime, the CRS frequency was not associated either with a dose of external neutron exposure or with a dose of internal exposure to alpha particles from incorporated plutonium.

<u>Conclusion:</u> The established CRS registry providing complete high quality demographical, medical and dosimetry information, together with available biological specimens, in future will allow: the updating of dose-response and dose-time-response relationships; the estimation of latent periods, risks and dose thresholds and associated uncertainties for CRS development; certain tissue reactions in lymphoid and haematopoietic tissues; and a better understanding of their development patterns and mechanisms, taking into account non-radiation factors.

**Key words:** chronic gamma-ray exposure, chronic radiation sickness, red bone marrow, occupational radiation exposure, Mayak PA

For citation: Azizova TV, BannikovaV M, Grigoryeva ES, Zhuntova GV, Moseeva MB, Bragin EV. Registry for Chronic Radiation Sickness in a Cohort of Mayak PA Workers Exposed to Ionizing Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):87-96 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-87-96

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1. Гуськова АК, Байсоголов ГД. Лучевая болезнь человека. М.: Медицина. 1971. 382 [Guskova AK, Baisogolov GD. Human Radiation Syndrome (Sketches). Moscow. Medicine. 1971. 382 p. (In Russ.)].
- Guskova A, Baisogolov GD. Radiation Sickness in Man (Outlines). New York. United Nations. 1971.
- Guskova AK, Gusev IA, Okladnikova ND. Russian concepts of chronic radiation disease in man. BJR. Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. Ed. T.M. Fliedner, L.E. Feinendegen, Y.W. Hopewell. 2002;Suppl. 26:19-23.
- Радиационная медицина. Под ред. Л.А. Ильина. М.: ИздАт. 2002. [Radiation Medicine. Ed. L.A. Ilyin. Moscow: IzdAT. 2002. (In Russ.)].
- Akleyev AV. Chronic Radiation Syndrome. New York. Springer. 2014. 425 p. DOI: 10.1007/978-3-642-45117-1
- 6. Kruglov A. The History of the Soviet Atomic Industry. London: Taylor and Francis. 2002. 288 p.
- 7. Байсоголов ГД. Клиническая картина хронической лучевой болезни в различные периоды ее течения. Бюлл. радиац. медицины. 1960;(1a):50-65. [Baisogolov GD. Clinical pattern of chronic radiation syndrome in different periods of its progression. Radiat Med Bull. 1960;(1a):50-65. (In Russ.)].
- 8. Гуськова АК. Неврологические синдромы хронической лучевой болезни. Бюлл. радиац. медицины. 1960;(1a):65-73 [Guskova AK. Neurological syndromes of chronic radiation syndrome. Radiat Med Bull. 1960;(1a):65-73. (In Russ.)].
- 9. Байсоголов ГД, Дощенко ВН, Юрков НН. и др. Поздние проявления хронической лучевой болезни у челове-ка. Бюллетень радиационной медицины. 1968;(2):3-7. [Baisogolov GD, Doschenko VN, Yurkov NN, Bedeneev DS, Kislovskaya IL, Kudryavtseva VN, et al. Late signs of chronic radiation syndrome in Humans. Radiat Med Bull. 1968;(2):3-7. (In Russ.)].
- Окладникова НД, Пестерникова ВС, Сумина МВ, и др. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная внеш-

- ним гамма-облучением (отдаленный период). Вестник AMH. 1992;(2):22-6. [Okladnikova ND, Pesternikova VS, Sumina MV, Kabasheva NY, Azizova TV. Chronic radiation syndrome in humans induced by external gamma-ray exposure (late period). Bull. Acad Med Sci. 1992;(2):22-6. (In Russ.)].
- 11. Kossenko MM, Akleyev AV, Degteva MO, Kozheurov VP, Degtyaryova RG. Analysis of chronic radiation sickness cases in the population of the Southern Urals. AFRRI Contract Report. Bethesda, Maryland, USA: Armed Forces Radiobiology Institute. 1994. 94 p.
- 12. Okladnikova ND, Pesternikova VS, Sumina MV, Doshchenko VN. Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in the USSR. Sci. Total Environ. 1994;142(1-2) 9-17. DOI: 10.1016/0048-9697(94)90067-1.
- 13. Reeves GI, Ainsworth EJ. Description of the chronic radiation syndrome in humans irradiated in the former Soviet Union. Radiat Res. 1995;142(2):242-4.
- 14. Kossenko MM, Nikolayenko LA, Yepifanova SB, Ostroumova Y.V. Chronic radiation sickness among techa riverside residents. AFRRI Contract Report. Bethesda, Maryland, USA: Armed Forces Radiobiology Research Institute. 1998. 54 p.
- 15. Claycamp HG, Okladnikova ND, Azizova TV, Belyaeva ZD, Boecker BB, Pesternikova VS, et al. Deterministic effects from occupational radiation exposures in a cohort of Mayak PA workers: data base description. Health Phys. 2000;79(1):48-54. DOI: 10.1097/00004032-200007000-00009.
- 16. Claycamp HG, Sussman NB, Okladnikova ND, Azizova TV, Pesternikova VS, Sumina MV, Teplyakov II. Classification of chronic radiation sickness cases using neural networks and classification trees. Health Phys. 2001;81(5):522-9. DOI: 10.1097/00004032-200111000-00006.
- 17. Okladnikova ND, Pesternikova VS, Azizova TV. Deterministic effects of occupational exposure to chronic radiation. BJR. Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. Ed. TM Fliedner, LE Feinendegen, YWHopewell. 2002;Supplement 26:26-31.

- 18. Azizova TV, Day RD, Wald N, Muirhead CR, O'Hagan JA, Sumina MV, et al. The "Clinic" Medical-Dosimetric Database of Mayak Production Association Workers: Structure, Characteristics and Prospects of Utilization. Health Phys. 2008;94(5):449-58. DOI: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2.
- 19. Azizova T, Briks K, Bannikova M, Grigoryeva E. Hypertension Incidence Risk in a Cohort of Russian Workers Exposed to Radiation at the Mayak Production Association Over Prolonged Periods. Hypertension. 2019;73(6):1174-84. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11719.
- 20. Azizova TV, Grigorieva ES, Hunter N, Pikulina MV, Moseeva MB. Risk of mortality from circulatory diseases in Mayak workers cohort following occupational radiation exposure. J Radiol Prot. 2015;35(3):517-38. DOI: 10.1088/0952-4746/35/3/517.
- 21. Azizova TV, Grigoryeva ES, Haylock RGE, Pikulina MV, Moseeva MB. Ischaemic heart disease incidence and mortality in an extended cohort of Mayak workers first employed in 1948-1982. Br J Radiol. 2015;88(1054):20150169. DOI: 10.1259/bjr.20150169.
- 22. Azizova TV, Zhuntova GV, Haylock RGE, Moseeva MB, Grigoryeva ES, Bannikova MV, et al. Chronic bronchitis incidence in the extended cohort of Mayak workers first employed during 1948-1982. Occup Environ Med. 2017;74(2):105-13. DOI: 10.1136/oemed-2015-103283.
- 23. Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, Rybkina VL. Risk of malignant skin neoplasms in a cohort of workers occupationally exposed to ionizing radiation at low dose rates. Plos One. 2018;13(10):e0205060. DOI: 10.1371/journal.pone.0205060.
- 24. Azizova TV, Hamada N, Grigoryeva ES, Bragin EV. Risk of various types of cataracts in a cohort of Mayak wokers following chronic occupational exposure to ionizing radiation. Eur J Epidemiol. 2018;33(12):1193-204. DOI: 10.1007/s10654-018-0450-4.
- 25. Napier BA. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2013): an introduction to the documentation. Radiat Prot Dosimetry. 2017;176(1-2):6-9. DOI: 10.1093/rpd/ncx020.
- 26. Василенко ЕК, Сметанин МЮ, Александрова ОН, и др. Верификация индивидуальных доз внешнего облучения работников ПО «Маяк» (методы и результаты). Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2001;46(6):37-57. [Vasilenko EK, Smetanin MU, Aleksandrova ON, Gorelov MV, Knyazev VA, Teplyakov II, et al. Verification of individual doses from external radiation exposure to workers of PA 'Mayak' (methods and results). Medical Radiology and Radiation Safety. 2001;46(6):37-57. (In Russ.)].
- 27. Vasilenko EK, Khokhryakov VF, Miller SC, Fix JJ, Eckerman K, Choe DO, et al. Mayak worker dosimetry study: an overview. Health Phys. 2007;93(3):190-206. DOI: 10.1097/01. HP.0000266071.43137.0e.
- 28. Zar JH. Biostatistical Analysis. New Jersey: Prentice Hall. 1999. 929 p.
- 29. Азизова ТВ, Сумина МВ, Семенихина НГ, и др. Регистр острой лучевой болезни. Вопросы радиационной безопасности. 2007;(3):78-83. [Azizova TV, Sumina MB, Semenikhina NG, Stetsenko LA, Druzhinina MB, Grigoryeva ES, Belyaeva ZD. The registry for chronic radiation syndrome in the 'clinic' medical-dosimetric database. J Radiat Safety. 2007;(3):78-83. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

- 30. Никипелов БА, Лызлов АФ, Кошурникова НА. Опыт первого предприятия атомной промышленности (уровни облучения и здоровье персонала). Природа. 1990;(2):30-8. [Nikipelov BA, Lyzlov AF, Koshurnikova NA. Experience of the first atomic industry enterprise (levels of radiation exposure and workers' health). Nature. 1990;(2):30-8. (In Russ.)].
- 31. Азизова ТВ, Ларионова ИК. Оценка трудоспособности и социально-трудовой реабилитации больных хронической лучевой болезнью. Вопросы радиационной безопасности. 1999;(3):40-5. [Azizova TV, Larionova IK. Assessment of capacity to labour and social and vocational rehabilitation of chronic radiation syndrome patients. J Radiat Safety. 1999;(3):40-5. (In Russ.)].
- 32. ICD-9. Guidelines for Coding Diseases, Injuries and Causes of Death. Revision 1975. Geneva, Switzerland. WHO. 1980.
- 33. Шильникова НС, Лызлов АФ. Уровень заболеваемости лучевой болезнью среди персонала первых отечественных промышленных атомных реакторов. Медицинская радиология. 1993;38(12):28-31. [Shilnikova NS, Lyzlov AF. Radiation sickness incidence in the personnel of the first russian industrial atomic reactors. Medical Radiology. 1993;38(12):28-31. Russian
- 34. ICRP publication 118: Authors on behalf of ICRP, Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M. ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs--threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Ann ICRP. 2012;41(1-2):1-322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
- 35. Плутоний. Радиационная безопасность. Под ред. Л.А. Ильина. М.: ИздАТ. 2005. 416 c. [Plutonium Radiation Safety. Ed. L.A. Ilyin. Moscow. 2005. 416 p. (In Russ.)].
- 36. Gilbert ES, Sokolnikov ME, Preston DL, Schonfeld SJ, Schadilov AE, Vasilenko EK, Koshurnikova NA. Lung cancer risks from plutonium: an updated analysis of data from the Mayak worker cohort. Radiat Res. 2013;179(3):332-42. DOI: 10.1667/RR3054.1.
- 37. Sokolnikov M, Preston D, Gilbert E, Schonfeld S, Koshurnikova N. Radiation effects on mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone cancer in the Mayak worker cohort: 1948-2008. Plos One. 2015;10(2):e0117784. DOI: 10.1371/journal.pone.0117784.
- 38. Shilnikova NS, Koshurnikova NA, Bolotnikova MG, Kabirova NR, Kreslov VV, Lyzlov AF, Okatenko PV. Mortality among workers with chronic radiation sickness. Health Phys. 1996;71(1):86-9. DOI: 10.1097/00004032-199607000-00014.
- 39. Азизова ТВ, Гуськова АК, Сумина МВ. Неврологические синдромы при профессиональном хроническом облучении (ближайшие эффекты). Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2002;47(6):36-45. [Azizova TV, Guskova AK, Sumina MV. Neurological syndromes from occupational chronic radiation exposure (the early effects). Medical Radiology and Radiation Safety. 2002;47(6):36-45.[ (In Russ.)].
- 40. Loffredo C, Goerlitz D, Sjkolova S, Leondaridis L, Zakharova M, Revina V, Kirillova E. The Russian Human Radiobiological Tissue Repository: A Unique Resource for Studies of Plutonium-Exposed Workers. Radiat Prot Dosimetry. 2017;173(1-3):10-5. DOI: 10.1093/rpd/ncw303.

Поступила: 29.07.2020. Принята к публикации: 12.08.2020. Article received: 29.07.2020. Accepted for publication: 12.08.2020.

### Information about the autors:

Azizova T.V. http://orcid.org/0000-0001-6954-2674
Bannikova M.V. http://orcid.org/0000-0002-2755-6282
Grigoryeva E.S. http://orcid.org/0000-0003-1806-9922
Zhuntova G.V. http://orcid.org/0000-0003-4407-3749
Moseeva M.B. http://orcid.org/0000-0003-3741-6600
Bragin E.V. http://orcid.org/0000-0003-0410-5048