

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

Цель: Представить описательную характеристику, структуру и перспективы использования регистра хронической лучевой болезни (ХЛБ).

Материал и методы: 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 $1,1 \pm 0,66$ Гр, у женщин — $1,0 \pm 0,58$ Гр; средняя годовая доза — $0,46 \pm 0,33$ Гр и $0,38 \pm 0,22$ Гр, максимальная годовая доза — $0,67 \pm 0,46$ Гр и $0,55 \pm 0,34$ 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, отоларинголог, 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 $\pm$ стандартное отклонение (СО) суммарная поглощенная в красном костном мозге (ККМ) доза внешнего гамма-излучения в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» составила $0,41 \pm 0,59$ Гр у мужчин и $0,33 \pm 0,50$ Гр у женщин; средняя суммарная поглощенная в ККМ нейтронная доза облучения составила $0,0008 \pm 0,0024$ Гр у мужчин и $0,0009 \pm 0,0029$ Гр у женщин. Средняя суммарная поглощенная в ККМ доза внутреннего альфа-облучения на конец периода наблюдения составила $0,04 \pm 0,14$ 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 $\pm$ стандартное отклонение (СО). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости (p) 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 нерадикационных 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 $26,0 \pm 6,8$ лет, у женщин — $23,6 \pm 5,1$ 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

Тип производства	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	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

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	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 $2,7 \pm 1,0$ 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

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	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 женщин.

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

Распределение 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-доза, Гр	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	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 доза гамма-доза, Гр	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	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 $0,46 \pm 0,33$ Гр, у женщин — $0,38 \pm 0,22$ Гр; средние максимальные годовые поглощенные в ККМ дозы внешнего гамма-излучения составили $0,67 \pm 0,46$ Гр у мужчин и $0,55 \pm 0,34$ 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 гамма-излучения 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 дозы 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.

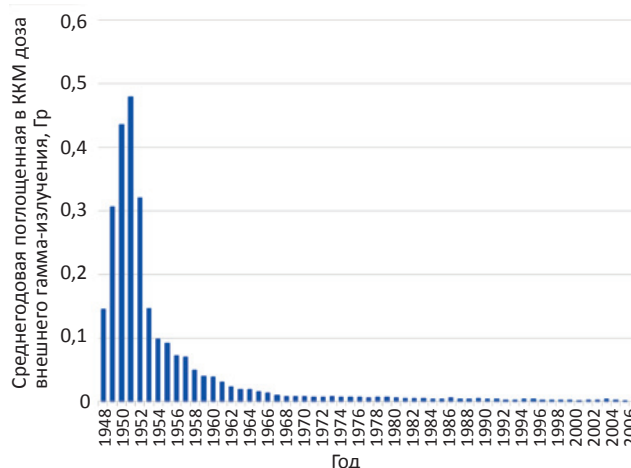


Рис. 1. Среднегодовая поглощенная в ККМ доза внешнего гамма-излучения у работников с ХЛБ в различные годы

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 внутреннего альфа-облучения на ККМ, Гр	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	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 ($1,53 \pm 0,80$ Гр) 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 ($0,01 \pm 0,05$ Гр против $0,03 \pm 0,13$ Гр, $p < 0,05$). 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 дозой 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 $\pm$ СО	Средняя $\pm$ СО
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 $\pm$ 0,13*
Средняя продолжительность профессионального гамма-облучения до установления диагноза ХЛБ или за весь период работы, лет	2,49 $\pm$ 0,89	15,17 $\pm$ 12,85*
Средняя продолжительность профессионального альфа-облучения до установления диагноза ХЛБ или за весь период работы, лет	3,06 $\pm$ 1,19	42,25 $\pm$ 11,64*
Средний ($\pm$ СО) возраст на момент смерти, лет	68,11 $\pm$ 13,4	64,1 $\pm$ 14,14*
Средний ($\pm$ СО) возраст живых работников на 31.12.2018, лет	79,85 $\pm$ 6,14	69,61 $\pm$ 9,6*
Средний ($\pm$ СО) возраст начала работы, лет	25,36 $\pm$ 6,47	24,88 $\pm$ 7,57*

Примечание: * — означает $p < 0,05$; СО — 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 %

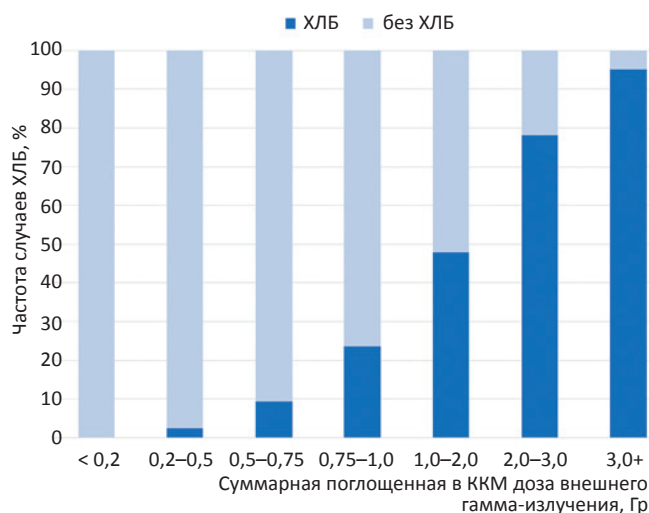


Рис. 2. Частота случаев ХЛБ в зависимости от суммарной поглощенной в ККМ дозы внешнего гамма-излучения
Fig. 2. The incidence of CRS depending on the total absorbed in RBM doses of external gamma radiation

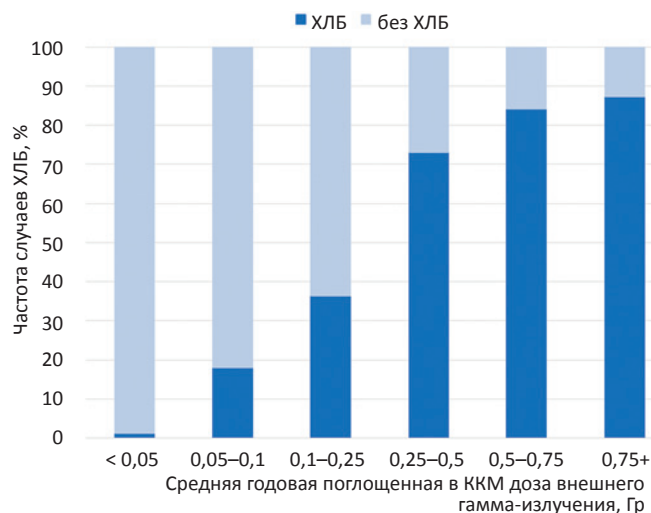


Рис. 3. Частота случаев ХЛБ в зависимости от средней годовой поглощенной в ККМ дозы внешнего гамма-излучения
Fig. 3. The incidence of CRS depending on the average annual absorbed into the RBM dose of external gamma radiation

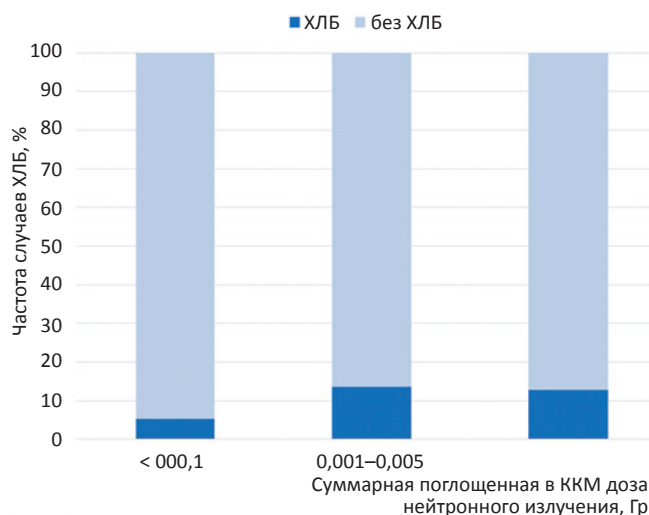


Рис. 4. Частота случаев ХЛБ в зависимости от суммарной поглощенной в ККМ дозы нейтронного излучения
Fig. 4. The incidence of CRS depending on the total absorbed dose in RBM neutron radiation

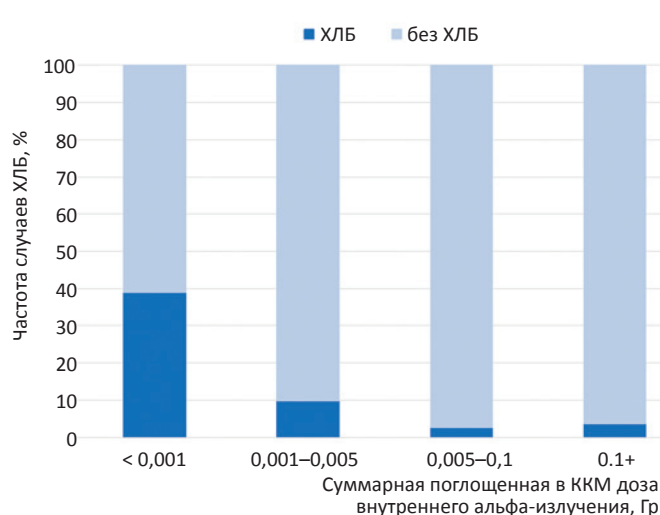


Рис. 5. Частота случаев ХЛБ в зависимости от суммарной поглощенной в ККМ дозы внутреннего альфа-излучения
Fig. 5. The incidence of CRS depending on the total absorbed dose in the RBM internal alpha radiation

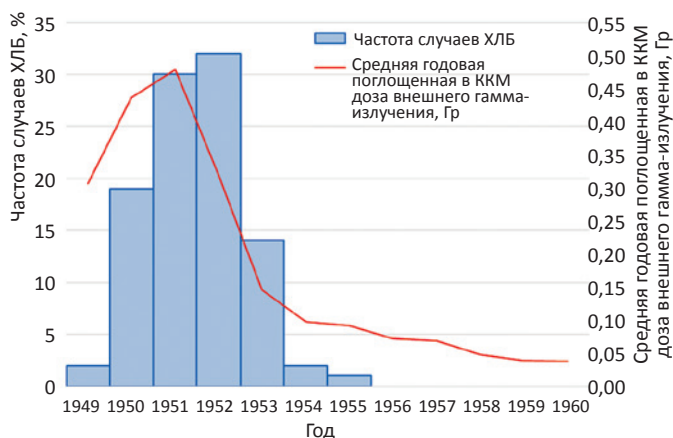


Рис. 6. Среднегодовая поглощенная в ККМ доза внешнего гамма-излучения в динамике за период 1949–1960 (по годам) и соответствующий процент случаев ХЛБ, установленных в эти годы

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

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 поглощенной 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 Гр/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 ($p < 0,005$) 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 согласуются 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 внешнего 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

Purpose: To present descriptive characteristics, and structure of the chronic radiation sickness (CRS) registry prospects of its use.

Materials and methods: 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 ± 0.7 Gy in males and 1.0 ± 0.6 Gy in females; the mean annual dose was 0.46 ± 0.33 Gy and 0.38 ± 0.22 Gy in males and females, respectively; maximum annual dose was 0.67 ± 0.46 Gy and 0.55 ± 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.

Conclusion: 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, Bannikova V 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: 10.10273/1024-6177-2020-65-4-87-96

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.)].
2. Guskova A, Baisogolov GD. Radiation Sickness in Man (Outlines). New York. United Nations. 1971.
3. 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. Flidner, L.E. Feinendegen, Y.W. Hopewell. 2002;Suppl. 26:19–23.
4. Радиационная медицина. Под ред. Л.А. Ильина. М.: ИздАТ. 2002. [Radiation Medicine. Ed. L.A. Ilyin. Moscow: IzdAT. 2002. (In Russ.)].
5. 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 человека. Бюллетень радиационной медицины. 1968;(2):3–7. [Baisogolov GD, Doschenko VN, Yurkov NN, Bedenev DS, Kislovskaya IL, Kudryavtseva VN, et al. Late signs of chronic radiation syndrome in Humans. Radiat Med Bull. 1968;(2):3–7. (In Russ.)].
10. Окладникова НД, Пестерникова ВС, Сумина МВ, и др. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная внешним гамма-облучением (отдаленный период). Вестник АМН. 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, Degtyarova RG. Analysis of chronic radiation sickness cases in the population of the Southern Urals. AFRRRI 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. AFRRRI 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 Flidner, 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, Grigoryeva 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 workers 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(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(3):78-83. (In Russ.)].
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(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(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 с. [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, Kabirowa 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.

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.

Поступила: 29.07.2020. **Принята к публикации:** 12.08.2020.

Article received: 29.07.2020. **Accepted for publication:** 12.08.2020.

Information about the authors:

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>