

ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
МЕДИЦИНСКОЙ БИОФИЗИКИ» (ФГБУН ЮУрФНКЦ МБ ФМБА России)

*На правах рукописи*

Соснина Светлана Фаридовна

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ У ПОТОМКОВ  
РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ПРОЛОНГИРОВАННОМУ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ  
(НА ПРИМЕРЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ «МАЯК»)

1.5.1. Радиобиология  
(медицинские науки)

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:

Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук  
Сокольников Михаил Эдуардович

Озерск – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                            | 6  |
| ГЛАВА 1. НАСЛЕДУЕМЫЕ ЭФФЕКТЫ У ПОТОМКОВ, СВЯЗАННЫЕ С РАДИАЦИОННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА РОДИТЕЛЕЙ (ОБЗОР).....                 | 16 |
| 1.1 Экспериментальные исследования наследуемых эффектов.....                                                             | 18 |
| 1.2 Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования наследуемых эффектов у потомков облученных людей.....       | 22 |
| 1.3 Эпидемиологические исследования наследуемых эффектов у потомков облученных лиц.....                                  | 34 |
| 1.3.1 Эпидемиологические исследования среди жертв атомной бомбардировки в Японии.....                                    | 34 |
| 1.3.2 Эпидемиологические исследования среди пострадавших от аварийных радиационных инцидентов.....                       | 36 |
| 1.3.3 Эпидемиологические исследования среди населения, пострадавшего от испытаний ядерного оружия.....                   | 43 |
| 1.3.4 Эпидемиологические исследования среди населения местностей с высоким уровнем естественного радиационного фона..... | 48 |
| 1.3.5 Эпидемиологические исследования среди пациентов, подвергшихся терапевтическому и диагностическому облучению.....   | 50 |
| 1.3.6 Эпидемиологические исследования среди потомков лиц, подвергшихся профессиональному радиационному воздействию.....  | 56 |
| 1.4 Преконцептивное облучение материнского организма.....                                                                | 65 |
| 1.5 История представлений о наследуемых эффектах в международной системе радиационной безопасности.....                  | 73 |
| 1.6 Перспективные направления изучения наследуемых радиационных эффектов.....                                            | 78 |
| 1.7 Заключение по обзору литературы.....                                                                                 | 80 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....                                                                                          | 84 |
| 2.1 Источники информации.....                                                                                            | 84 |

|                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.2 Формирование исследуемых групп.....                                                                                       | 87  |
| 2.3 Дизайн исследования.....                                                                                                  | 90  |
| 2.4 Методы исследования.....                                                                                                  | 94  |
| ГЛАВА 3. АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЙ СТАТУС НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК».....                                              | 102 |
| 3.1 Оценка антропометрического статуса новорожденных детей работников ПО «Маяк» в сравнении с потомками необлученных лиц..... | 102 |
| 3.2 Анализ физического развития новорожденных детей работниц ПО «Маяк».....                                                   | 116 |
| 3.3 Заключение по главе 3.....                                                                                                | 123 |
| ГЛАВА 4. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ПОТОМКОВ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК».....                                                      | 126 |
| 4.1 Оценка риска врожденных пороков развития у потомков работников ПО «Маяк».....                                             | 126 |
| 4.1.1 Медико-демографический анализ врожденных пороков развития....                                                           | 128 |
| 4.1.2 Анализ врожденных пороков развития с учетом производственного облучения родителей .....                                 | 143 |
| 4.1.3 Заключение по разделу.....                                                                                              | 164 |
| 4.2 Анализ врожденных пороков развития у потомков работниц ПО «Маяк».....                                                     | 166 |
| 4.3 Заключение по главе 4.....                                                                                                | 175 |
| ГЛАВА 5. НЕОПУХОЛЕВАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК».....                                                          | 178 |
| 5.1 Неопухолевая патология среди потомков работников ПО «Маяк».....                                                           | 179 |
| 5.1.1 Анализ частоты неопухолевой патологии у потомков работников ПО «Маяк».....                                              | 179 |
| 5.1.2 Риск психических расстройств и расстройств поведения среди потомков работников ПО «Маяк».....                           | 186 |
| 5.1.3 Риск эндокринной патологии у потомков работников ПО «Маяк»...                                                           | 193 |
| 5.1.4 Заключение по разделу.....                                                                                              | 206 |

|                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.2 Неопухолевая патология у потомков работниц ПО «Маяк».....                                                  | 208 |
| 5.2.1 Спектр неопухолевой патологии у потомков работниц ПО «Маяк»..                                            | 208 |
| 5.2.2 Стандартизованное отношение неопухолевой заболеваемости<br>среди потомков работниц ПО «Маяк».....        | 215 |
| 5.2.3 Анализ эндокринной патологии и факторов риска её развития у<br>потомков работниц ПО «Маяк».....          | 220 |
| 5.2.4 Заключение по разделу .....                                                                              | 225 |
| 5.3 Заключение по главе 5.....                                                                                 | 227 |
| ГЛАВА 6. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ У ПОТОМКОВ<br>РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК».....                               | 231 |
| 6.1 Канцерогенный риск у потомков работников ПО «Маяк».....                                                    | 232 |
| 6.1.1 Онкосмертность среди потомков работников ПО «Маяк».....                                                  | 232 |
| 6.1.2 Гемолимфобластозы у потомков работников ПО «Маяк».....                                                   | 242 |
| 6.1.3 Риск злокачественных новообразований центральной нервной системы<br>у потомков работников ПО «Маяк»..... | 254 |
| 6.1.4 Заключение по разделу.....                                                                               | 266 |
| 6.2 Риск злокачественных новообразований у потомков работниц<br>производственного объединения «Маяк».....      | 268 |
| 6.2.1 Оценка канцерогенного риска у потомков матерей с хронической<br>лучевой болезнью.....                    | 268 |
| 6.2.2 Онкозаболеваемость потомков работниц ПО «Маяк».....                                                      | 274 |
| 6.2.3 Солидные раки у потомков работниц ПО «Маяк».....                                                         | 283 |
| 6.2.4 Заключение по разделу.....                                                                               | 292 |
| 6.3 Заключение по главе 6.....                                                                                 | 294 |
| ГЛАВА 7. СМЕРТНОСТЬ В КОГОРТЕ ПОТОМКОВ РАБОТНИКОВ<br>ПО «МАЯК».....                                            | 300 |
| 7.1 Перинатальная смертность потомков работников ПО «Маяк».....                                                | 301 |
| 7.2 Младенческая смертность потомков работников ПО «Маяк».....                                                 | 318 |
| 7.3 Преконцептивное облучение матерей: риск фетоинфантильных потерь...                                         | 333 |

|                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.4 Детская и дорепродуктивная смертность потомков работников<br>ПО «Маяк».....                                                | 344 |
| 7.5 Общая смертность потомков работников ПО «Маяк».....                                                                        | 357 |
| 7.6 Заключение по главе 7.....                                                                                                 | 367 |
| <b>ГЛАВА 8. МОНИТОРИНГ ЗДОРОВЬЯ ПОТОМКОВ РАБОТНИКОВ</b>                                                                        |     |
| ПО «МАЯК»: МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ.....                                                                                           | 369 |
| 8.1 Регистр здоровья детского населения г. Озерска: результаты разработки,<br>принципы ведения, возможности и перспективы..... | 370 |
| 8.2 Программа специальной диспансеризации потомков лиц, подвергшихся<br>радиационному воздействию на производстве.....         | 378 |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....                                                                                                        | 383 |
| <b>ВЫВОДЫ</b> .....                                                                                                            | 395 |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....                                                                                         | 397 |
| <b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ</b> .....                                                                            | 398 |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....                                                                          | 399 |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....                                                                                                 | 401 |
| <b>БЛАГОДАРНОСТИ</b> .....                                                                                                     | 449 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Научно-технический прогресс и интенсификация применения ядерной энергии в различных сферах деятельности ставят человечество перед выбором между благами цивилизации и безопасным для здоровья проживанием. Вследствие этого тема радиационно-индуцированных последствий для здоровья человека представляет особую социальную значимость.

Данные о долгосрочном воздействии ионизирующего излучения на здоровье имеют важное значение для совершенствования системы радиационной защиты [1], поэтому вопрос о наследуемых эффектах у потомства вследствие радиационного воздействия на родителей требует от сообщества ученых разработку критериев генетической безопасности последующих поколений.

В связи с этим представляют интерес исследования здоровья потомков работников производственного объединения (ПО) «Маяк» - первого предприятия атомной отрасли в России, функционирующего с 1948 г. Отличительными особенностями когорты работников ПО «Маяк» от других когорт в мире являются: длительный период наблюдения, сопоставимый с данными японского Фонда исследований радиационных эффектов (RERF – Radiation Effects Research Foundation) у жертв атомных бомбардировок и их потомков, но характеризующий пролонгированное радиационное воздействие как внешнего, так и внутреннего облучения (инкорпорированным Pu-239) в дозах, иногда превышавших предельно допустимые; детальные сведения о профмаршруте и измеренные индивидуальные дозы персонала; высокий удельный вес женского персонала (25%), подвергшегося действию ионизирующего излучения на производстве в репродуктивном возрасте; единое медицинское обеспечение для работников предприятия и населения закрытого административно-территориального образования (ЗАТО) г. Озерск, градообразующим предприятием которого является ПО «Маяк».

Количественные оценки рисков стохастических радиационных эффектов занимают приоритетную позицию в современной системе радиационной защиты. Новые научные данные о неблагоприятных последствиях для потомков, родившихся от облученных родителей, в том числе от работников радиационно-опасных производств, а также расширение и обновление баз данных отдела радиационной эпидемиологии ФГБУН ЮУрФНКЦ МБ ФМБА России, содержащих медико-дозиметрические сведения о персонале ПО «Маяк» и потомках работников, позволяют раздвинуть рамки предыдущих исследований и пересмотреть оценки риска, полученные ранее.

### **Степень разработанности темы исследования**

Вероятность неблагоприятных последствий облучения родителей для здоровья необлученных потомков вызывает беспокойство научного сообщества в течение многих десятилетий. Однако единого мнения относительно радиационно-индуцированных эффектов у потомков не существует. Если в многочисленных экспериментальных исследованиях пострadiационные наследуемые эффекты бесспорно подтверждены [2, 3], то результаты эпидемиологических работ крайне противоречивы [4].

Обнаружение радиационных эффектов в половых клетках человека до сих пор остается нерешенной проблемой [5]. Суммируя обзор публикаций о пострadiационных наследуемых эффектах, следует отметить, что в качестве причин для объяснения отличий результатов эпидемиологических исследований от экспериментальных рассматриваются: удлинение всех жизненных циклов у человека (в том числе спермато-и эмбриогенеза); малое число потомков у людей; относительно низкие уровни облучения родителей в сравнении с дозами в эксперименте; недостаток статистической мощности эпидемиологических работ; неопределенность соотношения характеристик «доза – эффект»; воздействие

конкурирующих рисков; вероятностный характер и длительный латентный период при некоторых наследуемых заболеваниях у человека; отсутствие феномена спонтанных аборт у грызунов, что приводит к выявлению различных наследуемых эффектов в эксперименте.

Изучение роли радиационного фактора в генезе наследственных нарушений у потомков в эпидемиологических исследованиях, как правило, сопряжено со многими трудностями, такими как: малые объемы выборок, недостаточная длительность наблюдения, отсутствие измеренных доз облучения родителей, использование методов анкетирования со сложностями верификации исходов по медицинской документации.

Несмотря на отсутствие в настоящее время прямых подтверждений наследственных радиационных эффектов среди людей, учитывая бесспорные доказательства в экспериментальных исследованиях, международная система радиационной безопасности продолжает разработку новых подходов к оценке генетических рисков радиации у человека.

Вследствие этого когорта работников ПО «Маяк» представляет ценность с научной точки зрения и, в некоторых случаях (например, при воздействии плутония) фактически является единственным прямым источником эпидемиологических данных. В свою очередь, когорту потомков работников ПО «Маяк» можно расценивать как одну из наиболее показательных в мире для оценки долгосрочных последствий производственного радиационного воздействия.

**Цель исследования:** комплексная оценка медицинских последствий у потомков работников производственного объединения «Маяк», подвергавшихся пролонгированному профессиональному действию ионизирующего излучения.



### **Задачи исследования:**

1. Описать особенности антропометрического статуса новорожденных детей работников ПО «Маяк» в сравнении с потомками необлученных лиц.
2. Провести сравнительную оценку риска врожденных пороков развития у потомков работников ПО «Маяк», подвергшихся пролонгированному профессиональному облучению.
3. Охарактеризовать спектр неопухолевой заболеваемости у детей работников ПО «Маяк».
4. Исследовать уровень онкологической патологии среди потомков работников ПО «Маяк» с учетом производственного радиационного воздействия на родителей.
5. Провести сравнительный анализ мертворождаемости, перинатальной, младенческой, детской, дорепродуктивной и общей смертности среди потомков работников ПО «Маяк».
6. Разработать научно-обоснованные подходы по совершенствованию медико-эпидемиологического мониторинга состояния здоровья потомков облученных лиц.

### **Научная новизна**

На основании комплексного эпидемиологического анализа систематизированы данные о состоянии здоровья первого поколения потомков персонала ПО «Маяк» за 72-летний период наблюдения. Впервые проведена ретроспективная оценка медицинских последствий пролонгированного профессионального облучения персонала ПО «Маяк» у потомков с использованием современных методов анализа радиогенного риска на основе обновленных дозиметрических данных по производственному облучению родителей. Впервые отслежены врожденные пороки развития и онкологический анамнез в расширенной когорте потомков персонала ПО «Маяк» без ограничения

возраста наблюдения. Впервые изучены особенности эндокринной патологии у потомков персонала ПО «Маяк» в сравнении с резидентами ЗАТО г. Озерск. Впервые по результатам факторного анализа установлен количественный вклад радиационного фактора, ассоциированного с аномалиями развития, эндокринной патологией и отклонениями в физическом развитии у потомков, чьи матери подвергались производственному радиационному воздействию.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы определяется обобщенным эпидемиологическим анализом стохастических эффектов и расширением современных представлений о пострadiационных наследуемых эффектах у потомков лиц, подвергшихся пролонгированному радиационному воздействию.

Практическая значимость исследования обусловлена разработкой рекомендаций по медицинскому наблюдению потомков персонала радиационно опасных производств с учётом выявленных особенностей соматической патологии и факторов риска, что может быть использовано в практической деятельности педиатрами, терапевтами, эндокринологами, онкологами и врачами общей практики. В результате исследования разработана и внедрена база данных «Регистр здоровья детского населения г. Озерска» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018620834 от 09.06.2018) и создана программа для ЭВМ: «Программа для мониторинга здоровья детского населения закрытого административно-территориального образования (ЗАТО) г. Озерск» (свидетельство о государственной регистрации № 2021664249 от 02.09.2021), которые ориентированы на оценку медицинских последствий техногенного облучения в детском возрасте для населения ЗАТО г. Озерск и мониторинг здоровья потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию на производстве, что может быть использовано в многоплановых ретроспективных эпидемиологических исследованиях.

## **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование основано на системном подходе с реализацией этапов за десятилетний период. Решение поставленных задач выполнено с помощью комплекса общенаучных, современных эпидемиологических и статистических методов.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Антропометрический статус новорожденных потомков работников ПО «Маяк» и потомков необлученных родителей отличается.
2. Риск врожденных пороков развития среди потомков работников ПО «Маяк» увеличен среди детей, рожденных в годы становления производства, и зависит от возраста родителей на момент рождения детей.
3. Дети работников ПО «Маяк» чаще болеют неопухолевыми патологиями по сравнению с потомками необлученных родителей. Неопухолевая патология щитовидной железы, и, в том числе, йододефицитные состояния, чаще регистрируются среди потомков работников ПО «Маяк» и зависят от факта пролонгированного производственного облучения родителей.
4. Канцерогенный риск определенных ЗНО среди потомков облученных родителей выше по сравнению с потомками необлученных родителей, но не подтверждается прямой связью с прекоцептивным производственным внешним гамма-облучением родителей.
5. Смертность среди потомков работников ПО «Маяк» значительно превышает показатели группы сравнения в ранних категориях (перинатальная смертность и мертворождаемость) в годы становления производства. Риск фетоинфантильных потерь, мертворождаемости и младенческой смертности потомков облученных матерей значительно превышает контроль, включая период 1949-1953 гг. Смертность потомков работников ПО «Маяк» в последующих возрастных градациях значительно ниже, чем среди потомков необлученных родителей.

6. Созданный Регистр здоровья детского населения ЗАТО г. Озерск является информационным ресурсом для эпидемиологического мониторинга здоровья потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию на производстве.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 1.5.1. – Радиобиология (медицинские науки), п. 1 («Медико-биологические последствия действия радиации») и п. 11 («Радиационная эпидемиология») перечня направлений исследований.

### **Степень достоверности**

Достоверность и объективность итогов исследования определена репрезентативностью выборки и обоснованным использованием современных методов описательной и аналитической статистики.

### **Апробация результатов**

Основные положения исследования доложены и обсуждены на следующих мероприятиях: Междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье населения промышленных моногородов» (Челябинск, 2014, устный доклад); Международная конференция «Актуальные вопросы радиационной гигиены» (Санкт-Петербург, 2014, устный доклад); Fourth International Conference, dedicated to N.W. Timofeeff-Ressovsky and his Scientific School “Modern Problems of Genetic, Radiobiology, Radioecology, and Evolution” (Санкт-Петербург, 2015, стендовый доклад); X юбилейная Российская научная конференция «Радиационная защита и радиационная безопасность в ядерных технологиях» (Обнинск, 2015, стендовый доклад); The 7th Nordic Conference on Epidemiology and Registry-based Health Research – Nordic Epi (Осло, Норвегия,

2015, устный доклад); World Cancer Congress (Париж, Франция, 2016, стендовая презентация); The 6<sup>th</sup> International Conference on Epidemiology & Public Health (Париж, Франция, 2017, стендовая презентация); Научно-практическая конференция "Радиационная гигиена и радиационная безопасность государства: история, современное состояние и перспективы развития" (Москва, 2017, устный доклад); 5-й Европейский конгресс Международной Ассоциации по Радиационной защите IRPA-2018 (Гаага, Нидерланды, 2018, стендовый доклад); Второй международный форум онкологии и радиологии (Москва, 2019, стендовый доклад); XV Российский Национальный Конгресс с международным участием «Профессия и здоровье» (Самара, 2019, устный доклад); Вторая Всероссийская научно-практическая конференция «Школа эпидемиологов: теоретические и прикладные аспекты эпидемиологии» (online-формат) (Казань, 2020, стендовая презентация); Вторая всероссийская научная конференция «Токсикология и радиобиология XXI века» в рамках Всероссийского научно-практического форума «От науки к производству во благо человека (пациента)» (online-формат) (Санкт-Петербург, 2020, стендовая презентация); Третий международный форум онкологии и радиологии (online-формат) (Москва, 2020, стендовая презентация); The 15<sup>th</sup> International Congress of the International Radiation Protection Association – IRPA-15 (Seoul, Korea, 2021, стендовая презентация); “Ninth international conference on radiation in various fields of research” – RAD 9 Conference (HercegNovi, Montenegro, 2021, стендовая презентация); Четвертый международный Форум онкологии и радиотерапии (Москва, 2021, стендовая презентация); Congress of the International Society of Paediatric Oncology – SIOP congress (Honolulu, Hawaii, USA, 2021, стендовая презентация); V Юбилейный международный Форум онкологии и радиотерапии (Москва, 2022, стендовая презентация); Международная научно-практическая конференция «Хроническое радиационное воздействие: отдаленные медико-биологические эффекты» (Челябинск, 2022, стендовый доклад); The 6th International Symposium on the System of Radiological Protection “ICRP 2021+1” (Ванкувер, Канада, 2022, стендовая презентация); VII Международная научно-практическая конференция

"Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения" (Томск, 2023, устный доклад); VI Международный Форум онкологии и радиотерапии (Москва, 2023, стендовая презентация); Юбилейная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы радиационной безопасности», посвященная 70-летию Южно-уральского института биофизики (Озерск, 2023, стендовая презентация); IV Национальный конгресс с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «Сысинские чтения» (Москва, 2024, устный доклад); совещания рабочей группы ICRP Task Group 121 "Effects of Ionising Radiation Exposure in Offspring and Next Generations" – Целевая группа 121 Международной комиссии по радиационной защите «Последствия воздействия ионизирующего излучения на потомство и последующие поколения» (с 2021 г., ежеквартально).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования использованы при выполнении прикладных научно-исследовательских работ в ФГУП Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства (ныне – ФГБУН ЮУрФНКЦ МБ ФМБА России), внедрены в клиническую практику ФГБУЗ «Клиническая больница №71 Федерального медико-биологического агентства», учебный процесс на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» и на кафедре радиобиологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет».

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в создании концепции исследования, формулировании цели, задач, построении дизайна и методологии исследования; анализе и обобщении литературных данных, сборе первичного материала и цифровизации архивных данных, статистической обработке, анализе и обобщении

полученных данных, формулировке выводов и практических рекомендаций, разработке и внедрению РИД (результатов интеллектуальной деятельности) по теме диссертации, представлению результатов исследования на региональном, национальном и международном уровнях.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 449 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений; иллюстрирована 100 таблиц и 50 рисунками. Список цитируемой литературы включает 428 источников, из них 163 – отечественных и 265 – зарубежных.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликованы 59 печатных работ, включая 30 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, из которых 26 статей опубликованы в научных изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus; 20 статей в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, отнесенных к категориям К-1, и 7 статей – к категории К-2; зарегистрированные РИД – свидетельство о регистрации базы данных и свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

## **ГЛАВА 1. НАСЛЕДУЕМЫЕ ЭФФЕКТЫ У ПОТОМКОВ, СВЯЗАННЫЕ С РАДИАЦИОННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА РОДИТЕЛЕЙ (ОБЗОР)**

Материалы главы опубликованы в:

Соснина С.Ф., Сокольников М.Э. Наследуемые эффекты у потомков, связанные с вредным воздействием на родителей (Обзор литературы) // Радиационная гигиена. – 2019. – Т.12, № 3. – С. 84-95.

Соснина С.Ф. Последствия преконцептивного действия ионизирующего излучения: экспериментальные, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования (обзор) // Вопросы радиационной безопасности. – 2025. – № 2. – С. 76-89.

Научно-технический прогресс и широкое распространение различного рода токсикантов ставят человечество перед выбором между благами цивилизации и безопасным для здоровья проживанием. Вопрос о наследуемых эффектах у потомства вследствие негативных воздействий на родителей требует от сообщества ученых разработку критериев генетической безопасности последующих поколений.

Несмотря на то, что по сравнению с радиацией химические мутагены образуют значительно более широкий спектр генетических изменений и вызывают резкое возрастание выхода мутаций [6], последствия радиационного воздействия относятся к наиболее часто обсуждаемым вопросам. По мнению Ильина Л.А., особое отношение к опасности ионизирующей радиации в сравнении с не менее, а иногда более опасными, но привычными химическими агентами, обладающими более выраженными канцерогенными и генотоксическими свойствами, чем ионизирующая радиация, может вызывать излишнюю тревогу [7].

Научный интерес к проблеме радиационного вреда возник в 20-е годы прошлого столетия. Открытие влияния ионизирующего излучения на образование



мутаций в зарубежной литературе приписывают Н.И. Muller, опубликовавшему в 1927 г. результаты экспериментов по действию рентгеновского излучения на дрозофил. Однако отечественные ученые Г.А. Надсон и Г.С. Филиппов еще в 1925 г. описали появление «стойких радиорас», т. е. мутаций, у дрожжей, подвергнутых воздействию радия [8, 9]. С середины 40-х гг. XX-го века, в связи с появлением ядерного оружия и началом использования атомной энергии в науке и в производстве, резко возросло число исследований по радиационной генетике, особенно в ее прикладных аспектах. Было выяснено, что ионизирующее излучение вызывает мутации всех типов – точковые (стабильные изменения на уровне нуклеотидов ДНК), хромосомные и геномные [8]. ДНК является основной мишенью для биологических эффектов радиации, под воздействием которой возможны одонитевые и двунитевые разрывы или другие изменения ДНК, нарушение репарации которых может привести к гибели клеток, хромосомной нестабильности, мутации и/или канцерогенезу [10]. В то же время Ярмоненко С.П. [9] подчеркивает, что не существует специфических радиационных мутаций, облучение лишь увеличивает вероятность проявления спонтанных мутаций, регистрирующихся в естественных природных условиях.

После длительного изучения биологических эффектов ионизирующих излучений с позиций общепринятой «теории мишени» в 60-х годах XX века стали появляться данные о так называемых «немишенных» (untargeted), неклассических эффектах, проявляющихся в отдалённые сроки после воздействия радиации на клетки и характеризующихся отсутствием четкой зависимости «доза-эффект». Согласно терминологии современной радиационной генетики, «немишенные» – это эффекты, которые не являются прямым результатом повреждений ДНК. К ним относятся: гиперчувствительность, проявляющаяся в повышенной радиочувствительности клеток; адаптивный ответ, выражающийся в резистентности клеток к последующему воздействию ионизирующего облучения; гормезис, определяемый как стимулирующее действие облучения; экспрессия генов; эффект «свидетеля» (bystander effect), когда в клетках, непосредственно не подвергавшихся облучению, обнаруживаются повреждения; нестабильность

генома, которая регистрируется как изменения у потомков облученных клеток (хромосомные aberrации, мутации, отсроченная гибель клеток и др.) [8, 11]. На цитогенетическом уровне трансмиссивная хромосомная нестабильность передается через облученные половые клетки родителей в соматические клетки их потомков [2].

Открытие того, что генетические эффекты действия радиации не ограничиваются изменениями, обнаруживаемыми непосредственно после облучения, активизировало различного рода исследования пострадиационных наследуемых эффектов.

### **1.1 Экспериментальные исследования наследуемых эффектов**

Имеются многочисленные исследования генетических эффектов радиационного воздействия, проведенные в экспериментальных условиях. Бударков В.А. [3] в опытах по изучению последствий радиационного воздействия в семи поколениях потомков кур, подвергнутых хроническому воздействию  $^{131}\text{I}$ , описал повышенную постнатальную смертность, ускоренное половое созревание, новообразования в области глаз, шеи, челюстей в первых трех поколениях; в 4-м и 5-м поколениях отмечались аномалии, представленные дефектами в области головы (отсутствие или деформация глаз, Х-образный перекрест челюстей). Нефедов И.Ю. [12] оценил наследственные последствия облучения половозрелых крыс линии Вистар у 27669 потомков первого, второго и третьего поколений, показав, что генетическая радиопоражаемость зависит от стадий гаметогенеза: наиболее чувствительными являются зрелые ооциты и сперматиды (для потомков первого поколения) / сперматоциты (для потомков второго поколения). Автор также отмечает, что последствия облучения обоих предков проявляются у потомства не менее чем в двух поколениях, при этом летальные эффекты у потомства первого поколения реализуются преимущественно в эмбриогенезе, а во втором поколении – в раннем постнатальном онтогенезе.

Значение стадий гаметогенеза для генетической радиопоражаемости подтверждают Asakawa J. и соавт. [13] в скрининге 2,26 миллионов фрагментов ДНК из потомства (F1) самок крыс, подвергнутых облучению в 2,5 Гр в ранней стадии овогенеза. Анализ микросателлитных мутаций и делеций позволил авторам сделать вывод, что незрелые ооциты менее чувствительны к индукции мутации, чем зрелые ооциты. Немутагенные немишенные радиационные эффекты в виде наследуемого снижения жизнеспособности клеток, индуцированного лучевыми воздействиями в малых дозах, анализировались Бычковой И.Б. [14] с описанием экспериментальных данных, полученных на объектах разной организации. Показана возможность наследования этих изменений при бесполом размножении простейших и половом размножении многоклеточных организмов потомками первого поколения.

Обзор экспериментальных работ, доказывающих возможность трансгенерационной, т.е. передающейся через половые клетки облучённых родителей, передачи нестабильности генома и повышенного риска канцерогенеза у потомков, приводит Воробцова И.Е. [15]. Индукцию нестабильности генома в соматических клетках потомства облученных родителей описывают Фоменко Л.А. и соавт. [16]: отмечено, что повышение частоты микроядер в эритроцитах костного мозга у потомков облученных мышей пропорционально величине дозы облучения родителей. Анализ трансгенерационных эффектов у потомков облученных мышей и крыс показывает, что наблюдается предрасположенность к возникновению злокачественных опухолей, сокращение латентного периода возникновения неоплазм, повышенные уровни хромосомных aberrаций и микроядер [17].

По мнению Koturbash I. и соавт. [18] ключевую роль в молекулярной этиологии трансгенерационной нестабильности генома могут играть эпигенетические изменения. Наряду с глубокими изменениями в метилировании ДНК мышей, авторы отметили значительное накопление разрывов цепей ДНК в тимусе – органе-мишени радиационного канцерогенеза, что свидетельствует о глубокой эпигенетической дисрегуляции у потомства, может привести к

дестабилизации генома и, возможно, служить предшественником трансгенерационного канцерогенеза.

Согласно экспериментальным исследованиям, проведенным в последние годы, выявлена тканевая специфичность радиационно-индуцированных эффектов, трансгенерационная передача и накопление повреждений ДНК у потомков хронически облученных животных [19]. Как результат хронического воздействия гамма-излучения в экспериментах, описан достоверно более высокий уровень двунитевых разрывов ДНК, клеток с микроядрами, понижение митотической активности и усиление апоптоза у первого поколения облученных мышей по сравнению с контролем [20]. Обнаружен дифференцированный ответ на разные уровни хронического радиационного воздействия на родителей, обусловленный различиями в активности определенных участков ДНК, способных к передвижению (транспозиции) – транспозонов, дестабилизирующих геном [21].

Taira W. и соавт. [22] в исследовании потенциальных последствий для фауны в районах, загрязненных техногенными радионуклидами с разрушенной атомной электростанции Фукусима-Дайити, представили доказательства трансгенерационных радиационных эффектов у потомства бабочки *Zizeeria maha*. Авторы отметили выраженные аномалия развития и высокую смертность потомства морфологически нормальных особей, потреблявших зараженные листья, с пиком аномалий и смертности преимущественно осенью 2011 г. с последующим снижением до нормального уровня. Изучение реакции мелких грызунов на хроническое радиационное воздействие (обитание в зоне ВУРС – зоне Восточно-Уральского радиоактивного следа) выявило развитие генотипической адаптации, которая развивалась постепенно, на протяжении многих поколений, и включала механизмы, такие как «стимуляция репарации ДНК, индукция синтеза белка, стимуляция пролиферации клеток, активация радиозащитных систем (эндогенных белков стресса, антиоксидантов) и глутатиона, оказывающего стимулирующее действие на иммунные реакции» [23].

Данные по секвенированию генома, полученные в современных экспериментальных работах, показали, что радиационное воздействие гамма-

лучей в дозе 4 Гр вызывало делеции и мультисайтовые мутации в сперматогониях, а также в зрелых ооцитах в аутосомных областях каждой особи F1 [24]. Доказан риск трансгенерационной передачи повышенной чувствительности к канцерогенезу после равномерного общего гамма-облучения мышей в дозе до 1 Гр [25]. Межпоколенческое воздействие облучения на скорость роста и массу при созревании необлученных потомков облученных родителей описывают Li X. и соавт. [26], используя радиацию в качестве источника внешнего стресса для *Acheta Domesticus*. В исследовании радиочувствительности эмбрионов *Drosophila flies* на разных стадиях развития при гамма-облучении дозами различной величины и мощности авторы отмечают эмбриотоксичность острого облучения и аномальные фенотипы, которые могли передаваться до двенадцати поколений и не подчинялись классическим менделевским законам сегрегации [27].

Акцент на эпигенетическом феномене радиационно-индуцированных трансгенерационных эффектов, установленном на сегодняшний день в лабораторных исследованиях у животных, делают в обзоре Dubrova Y.E. и Sarapultseva E.I. [28]. Авторы указывают на нестабильность генома и снижение фертильности и жизнеспособности у необлученных потомков облученных родителей. Потенциальную опасность для когнитивных функций мозга у потомства облученных в дозе 0,5 Гр крыс описывают Панфилова В.В. и соавт. [29].

В итоге следует отметить, что, несмотря на многочисленность экспериментальных исследований и бесспорное подтверждение эффектов преконцептивного радиационного воздействия в экспериментах, проведенных в большинстве своём на мелких грызунах, и на отнесение крыс к референсным видам биоты [7], экстраполяция полученных данных на человека имеет известные ограничения. Сложность определяется, прежде всего, «неразрывной связью у человека социальных и биологических процессов и существованием у него ряда специфических биологических особенностей, свойственных только человеку», в том числе различий в уровне развития высшей нервной деятельности,

продолжительности жизни, кинетике обновления клеточных популяций, скорости течения обменных процессов и т.д. [30], что невозможно воспроизвести в опытах на животных.

## **1.2 Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования наследуемых эффектов у потомков облученных людей**

Для биоиндикации мутагенного эффекта ионизирующего излучения применяются цитогенетический метод, основанный на микроскопическом изучении структуры и числа хромосом человека [31], и молекулярно-генетический анализ нуклеотидной последовательности ДНК. Результаты исследований такого рода среди потомков облученных лиц весьма противоречивы. Основными трудностями проведения и оценки генетического анализа человека, по сравнению с экспериментальными исследованиями, являются: отличающееся число хромосом, невозможность стандартизации условий среды и нереальность экспериментальных браков, большая длительность репродуктивного периода человека и малочисленность потомков, и многое другое.

Исследования когорты потомков жертв атомных бомбардировок в Хиросиме и Нагасаки занимают особое положение в изучении последствий преконцептивного облучения. Первые дети, зачатые после взрывов (кроме преждевременных прекращений беременностей), родились в мае 1946 г., и уже в ноябре 1946 г. были запланированы генетические исследования [32]. На сегодняшний день когорта потомков первого поколения (F1) жертв атомных бомбардировок, зачатых после радиационного воздействия на родителей, включает почти 77 тысяч человек [33].

Анализ мутаций в 40 микросателлитных локусах в «семейных тройках» (отец-мать-ребенок), в которых средняя доза облучения отцов составляла 1,87 Гр,

матерей – 1,27 Гр, не выявил статистически значимых доказательств увеличения частоты мутаций у потомков выживших после атомной бомбардировки [34]. Отмечено, что на текущий момент среди детей лиц, подвергшихся острому радиационному воздействию при взрывах бомб, пока не выявлено генетических эффектов; однако акцентируется внимание на том, что средняя доза облучения оставшихся в живых родителей когорты потомков F1 составляет 0,4 Гр, что значительно ниже, по сравнению с дозами, используемыми в экспериментах с мутагенезом клеток мышей и, как правило, составляющими 3 Гр и больше; и «маловероятно, что люди являются исключением среди радиоиндуцированных мутаций зародышевых клеток», поэтому в когорте F1 остается задача наблюдения генетических эффектов [35].

Долгосрочные цитогенетические исследования выживших после бомбардировки и их потомков продолжаются до сих пор и, хотя эти данные фактически являются фундаментом для определения текущих норм радиационной безопасности, они не могут быть применимы к другим сценариям облучения [36], таким как аварии на атомных электростанциях, контаминации радиоактивными материалами и пролонгированное облучение, поскольку отражают последствия однократного острого лучевого поражения и не предполагают анализа действия сочетанных видов ионизирующего излучения и/или учета длительности облучения.

В результате аварии на атомной электростанции Три-Майл-Айленд в Пенсильвании в 1979 г. в окружающую среду попало около 22 миллионов кюри ксенона-133. Поскольку физическая дозиметрия показала облучение близлежащего населения величиной менее 2 мЗв, обычно считается, что заметного воздействия на здоровье подвергшегося облучению населения не произошло. Однако имеются и противоположные данные, в частности, результаты биодозиметрии посредством цитогенетического анализа методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [37], на основании которых высказано предположение, что дозы, полученные от  $^{133}\text{Xe}$ , были намного выше, чем оценивалось по данным физической дозиметрии. Последующий пересмотр

исходных данных о хромосомных aberrациях, стабильных транслокациях и нестабильных дицентриках убедительно свидетельствовал о том, что воздействие кластогенных агентов (факторов, вызывающих разрывы в хромосомах, что приводит к структурным изменениям в генетическом материале) произошло спустя много времени после аварии, что опровергло возможную недооценку доз [38].

Результаты многолетних цитогенетических исследований среди детей и подростков, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами после аварии на Чернобыльской АЭС, показали повышенный уровень хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови у 30–60% обследованных [39]; загрязнение  $^{137}\text{Cs}$  в двух сравниваемых регионах проживания в среднем составило 111 и 200 кБк/м<sup>2</sup>; средняя поглощённая доза всего организма, полученная в период 1986-2001 гг., достигала 6,7 и 11,4 мГр, соответственно.

Комплексное изучение по цитогенетическим и иммуногенетическим критериям состояния генома лимфоцитов у отцов-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и их необлученных детей показало индивидуальную вариабельность дестабилизации генома, которая проявлялась как разнообразием спектра трансгенерационных мутационных эффектов, так и различной степенью их выраженности [40]. Позднее авторы определили, что частоты aberrантных клеток, aberrаций хромосомного типа и разрывов хроматид в лимфоцитах отцов-ликвидаторов и их детей были достоверно выше по сравнению с контрольной группой и не зависели от времени между облучением отца и зачатием ребенка (от 1 месяца до 18 лет) [41].

На роль геномной нестабильности в формировании стохастической патологии у первого поколения потомков ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС указывают Балева Л.С. и соавт. [42]. Анализ цитогенетических показателей позволил установить, что среди детей ликвидаторов, в отличие от групп сравнения, имеет место повышение в 5,6 раза уровня стабильных хромосомных aberrаций (делеций, транслокаций, инверсий); зарегистрирована полиплоидия; у



детей с врожденными пороками развития стабильные хромосомные aberrации были зарегистрированы в 80,9% случаев.

В обзорной статье о нарушениях генома среди детей ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и потомков лиц, проживавших на загрязненной территории, описано статистически значимое увеличение частоты дицентрических и кольцевых хромосом, хромосомных разрывов, ацентрических фрагментов, транслокаций и микроядер, по сравнению с группой контроля [43]. Между тем, Yeager M. и соавт. в недавнем исследовании [44] провели анализ мутаций *de novo* зародышевой линии у детей, рожденных от родителей-ликвидаторов последствий аварии и родителей, подвергшихся профессиональному и террестриальному ионизирующему излучению после аварии на Чернобыльской АЭС, и не обнаружили доказательств существенного влияния прекоцептивного воздействия ионизирующего излучения на гонады в диапазоне доз до 4080 мГр среди отцов и до 550 мГр среди матерей.

Результаты цитогенетических исследований среди потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, свидетельствуют о существенном превышении частоты хромосомных aberrаций и маркеров радиационного повреждения среди потомков, чьи родители подверглись облучению в дозах 449,3-836,7 мЗв, что авторы расценивают как высокий уровень генетической нестабильности среди потомков облученного населения Казахстана [45]. Доказательство повреждающего мутагенного действия ионизирующего излучения на хромосомный аппарат населения, постоянно проживающего в загрязненных районах Семипалатинского региона, приводят Абильдинова Г.Ж. и соавт. [46]. Установлено, что частота aberrантных клеток более чем в три раза превышала контрольные показатели; качественный спектр цитогенетических нарушений, главным образом, был представлен радиационно-индуцированными хромосомными маркерами – парными, дицентрическими и кольцевыми хромосомами, стабильными хромосомными aberrациями.

Снигирева Г.П. и Новицкая Н.Н. [47] подчеркивают, что спустя 40-45 лет после проведения первого ядерного взрыва на Семипалатинском полигоне в 1949 г., во всех обследованных населенных пунктах Алтайского края у жителей была выявлена повышенная частота нестабильных aberrаций хромосом. Частота клеток с дицентриками и центрическими кольцами коррелировала со значениями средних эффективных доз, предположительно полученными жителями обследованных населенных пунктов; определены эффективные дозы облучения по частоте стабильных хромосомных aberrаций – транслокаций в диапазоне от 230 до 730 мЗв.

Анализ микроядерного теста у потомков первого поколения, родители которых подверглись пролонгированному облучению на радиоактивно-загрязненной территории реки Теча [17] показал значимое снижение адаптивного ответа среди потомков облученных родителей (доля лиц с достоверным адаптивным ответом была снижена до 6,8% по сравнению с 19,5% в контроле); после адаптирующего облучения отмечена тенденция к повышению радиочувствительности клеток. Результаты работы позволяют авторам предположить, что у человека может происходить трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома, что приводит к повышенному уровню мутаций, хромосомных aberrаций, врожденных пороков развития, пренатальной смертности и др.

В сентябре 1987 г. в бразильском городе Гояния произошел радиационный инцидент, когда из здания заброшенной больницы был украден источник излучения для лучевой терапии. В результате этого 249 человек подверглись радиационному воздействию  $^{137}\text{Cs}$  в диапазоне индивидуальных поглощенных доз до 7 Гр, что привело к четырем смертельным случаям в острой фазе инцидента. Ретроспективный анализ точечного нуклеотидного полиморфизма в аутомных SNP (Single Nucleotide Polymorphism) у потомков людей, случайно подвергшихся воздействию ионизирующего излучения  $^{137}\text{Cs}$  в диапазоне от 0,2 до 0,5 Гр, показал увеличение на 44,0% бремени мутаций у потомков по сравнению с контролем [48]. Авторы считают, что отклонение от менделевской передачи

аутосомных SNP можно использовать для оценки мутаций зародышевой линии у людей, подвергшихся ионизирующему излучению, и у потомков, зачатых после инцидентов.

На важность цитогенетического анализа, в частности анализа дицентрических хромосом, у ликвидаторов аварии на атомной электростанции «Фукусима-Дайити» для оценки последствий аварийного облучения указывает Suto Y. [49]. Чтобы понять потенциальное воздействие радиации на здоровье в результате ядерной катастрофы на Фукусиме, Chen Y. и соавт. [50] обследовали группу людей, проживавших в Японии во время и после аварии через год после инцидента. Обнаружено статистически значимое увеличение хроматидных aberrаций, хромосомных ацентриков и микроядер по сравнению с группой сравнения. Наблюдаемая более высокая частота хромосомных изменений, по мнению авторов, может быть связана с воздействием низких доз ионизирующего излучения в этой когорте и требует дальнейшего анализа последствий для здоровья этой группы населения и их потомков.

Естественный радиационный фон сопровождает жизнь людей с момента зарождения человеческой биоты. По всему миру существуют населенные районы с необычным уровнем природной радиации: уровень естественного радиационного фона в этих районах до двух порядков выше, чем в других местах. В регионы с повышенным уровнем природной радиоактивности входят штат Керала, Индия; городской округ Янцзян, Китай; муниципалитет Гуарапари, Бразилия; город Рамсар на севере Ирана. Некоторые цитогенетические исследования, проведенные в местностях с повышенным естественным радиационным фоном, показали повышенную частоту нестабильных хромосомных aberrаций, в то же время другие исследования не смогли обнаружить существенной разницы [51].

Так, Zakeri F. и соавт. [52] обнаружили повышенную частоту нестабильных aberrаций у жителей иранского города Рамсар, располагающегося на местности с повышенным фоном естественной радиации. Однако положительной корреляции между частотой дицентрических и центрических кольцевых aberrаций и

величиной суммарной дозы жителей, оцененной методом прямой индивидуальной дозиметрии, не было обнаружено.

Высокий уровень естественной радиации в штате Керала на юго-западном побережье Индии предоставляет уникальную возможность для оценки биологического воздействия хронической ионизирующей радиации в малых дозах на человеческую популяцию. Уровень радиации на этом участке колеблется в пределах от менее 1,0 до 45 мГр/год из-за неравномерного распределения в песке монацита, содержащего  $^{232}\text{Th}$  (8-10%),  $^{238}\text{U}$  (0,3%) и продукты их распада [53]. Количественное исследование протеомики на основе мультиплексированных изобарических меток на моноклеарных клетках периферической крови людей, проживающих в штате Керала, выявило ряд клеточных механизмов выживания в условиях радиационного стресса. Так, несколько белков, участвующих в различных биологических процессах, таких как репарация ДНК, процессинг РНК, модификации хроматина и организация цитоскелета, продемонстрировали отчетливую экспрессию у жителей, что указывает как на восстановление, так и на адаптацию к низким дозам радиации [54]. Ahmad S. и соавт. [55] проверили 4040 мейозов в восьми микросателлитных и пяти минисателлитных (2485 и 1555 мейозах, соответственно) маркерных локусах у людей, проживающих в районах Кералы с высоким и нормальным уровнем естественной радиации. Более высокая, но статистически незначимая частота микросателлитных мутаций наблюдалась в семьях жителей районов с высоким уровнем радиации по сравнению контролем ( $7,25 \times 10^{-3}$  против  $3,64 \times 10^{-3}$ ,  $p=0,547$ ). Увеличение частоты мутаций микросателлитных локусов с увеличением дозы облучения также не было статистически значимым.

Известно, что уменьшение длины теломер коррелирует с повреждением ДНК генотоксичными агентами. Оценка влияния естественного радиационного фона на длину теломер и транскрипционную реакцию теломер-специфичных генов и генов восстановления повреждений ДНК в моноклеарных клетках периферической крови людей на побережье Кералы показала, что повышенный уровень естественного радиационного облучения не оказал какого-либо

отрицательного воздействия [53]. Das В. и соавт. [56] установили, что повышенный уровень естественного хронического радиационного фона, преобладающий на побережье штата Керала, не вызывал существенного изменения длины теломер новорожденных. Подтверждение этому приводят Ramachandran E.N. и соавт. [57] в анализе 1267788 метафаз среди 27295 новорожденных от матерей в возрасте 17-45 лет (17298 детей из районов с высоким и 9997 детей из районов с нормальным уровнем радиации). Авторы описывают схожую частоту хромосомных aberrаций и аномалий кариотипа у новорожденных в обеих группах и отсутствие дозозависимой тенденции.

Chen D. и Wei L. [58] в районах с высоким фоновым уровнем радиации в китайском округе Янцзян, где среднегодовые дозы составляли около 330 мР/год, исследовали частоту хромосомных aberrаций в циркулирующих лимфоцитах в образцах периферической крови местных жителей и обнаружили повышенную частоту отклонений в стабильных aberrациях (транслокации и инверсии) и нестабильных aberrациях (дицентрики и кольца). Nayata I. и соавт. [59] выявили увеличение частоты дицентриков и колец в провинции Китая, где естественный уровень радиации был в три-пять раз выше, чем на контрольном участке. Однако увеличение транслокаций среди жителей района с повышенной природной радиоактивностью находилось в пределах индивидуальных вариаций в контроле.

Обеспокоенность по поводу последствий лучевой терапии рака для потомков пациентов обусловила многочисленные исследования в этой области. Выжившие после детского рака составляют самую большую группу людей, подвергшихся воздействию высоких доз ионизирующего излучения до наступления репродуктивного возраста, что является исключительной возможностью для изучения эффектов трансгенерации [60]. Так, анализ мутаций зародышевой линии в восьми минисателлитных локусах в датских семьях, где у одного из родителей был диагностирован детский или подростковый рак, не подтвердил статистически значимого увеличения частоты минисателлитных мутаций, связанного с лучевой терапией [61]. Между тем, Qin N. и соавт. [62] провели полногеномное секвенирование ДНК, полученной из крови выживших

после детского рака, и выявили мутации в генах гомологичной рекомбинации и в генах эксцизионной репарации нуклеотидов, что расценено как новая информация о вкладе генетики в известные риски, связанные с лечением, и обосновывает необходимость генетического консультирования пациентов.

Meistrich M.L. [63], описывая последствия цито- и генотоксичной противоопухолевой терапии, отмечает, что алкилирующие агенты и радиация могут вызывать у мужчин высокий риск мутаций в сперматозоидах, возникающих в течение одной или двух недель после начала терапии; это позволило Американскому обществу андрологов и Европейской академии андрологии разработать схему оценки генетических повреждений у эмбрионов и живого потомства в зависимости от времени начала лечения.

Предположение о повышенной радиочувствительности у пациентов с онкологическим семейным анамнезом высказывают Docherty Z. и соавт. [64]. Убедительные доказательства наследования радиочувствительного фенотипа приводят Cigwen G.B. и соавт. [65] в анализе связи между радиочувствительностью хромосом и ранним раком в возрасте до 35-ти лет у онкологических пациентов и их потомков.

Особое внимание в цитогенетических и молекулярно-генетических исследованиях уделено последствиям производственного облучения персонала в силу большой практической значимости и возможности нормирования радиационного воздействия в контролируемых условиях. Так, проведена оценка частоты хромосомных транслокаций в лимфоцитах периферической крови у группы американских технологов-радиологов для обоснования оценки доз ионизирующего излучения. Транслокации оценивали в 1800 метафазных клетках и выражали на 100 клеточных эквивалентов (СЕ). Исследование показало 0,09 избыточных транслокаций на 100 СЕ на единицу дозы на красный костный мозг в сГр, что соответствовало ожидаемой оценке, основанной на предыдущих цитогенетических исследованиях (0,05 избыточных транслокаций на 100 СЕ на сГр) [66]. Исследование взаимосвязи между расчетными дозами профессионального ионизирующего излучения и частотой хромосомных

транслокаций с использованием флуоресцентной гибридизации *in situ* у 238 американских технологов-радиологов показало значительный ответ на дозу при расчетном профессиональном радиационном воздействии: 5,7 транслокаций на 100 эквивалентов полногеномных клеток на Гр [67].

Анализ частоты транслокаций в лимфоцитах периферической крови у пилотов авиакомпаний, подвергающихся космическому ионизирующему излучению, представили Yong L. и соавт. [68]: отмечено, что пилоты с длительным опытом полетов могут подвергаться биологически значимым дозам ионизирующей радиации. Однако, крупнейшее на сегодняшний день цитогенетическое исследование мужчин-пилотов коммерческих авиакомпаний [69] не обнаружило связи между частотой транслокаций и величиной поглощенной дозы от различных видов полетов, средняя величина накопленной поглощенной дозы при которых составила 15 мГр (диапазон 4,5–38). Авторы подытоживают, что требуется увеличение наблюдаемой группы пилотов, подвергшихся существенному профессиональному облучению, чтобы лучше оценить зависимость транслокаций от космического излучения.

Tawn E.J. и соавт. [70] оценили частоту минисателлитных мутаций зародышевой линии у рабочих мужского пола, подвергшихся действию ионизирующего излучения во время работы на ядерной установке в Селлафилде: образцы ДНК из 160 семей с 255 потомками были проанализированы на наличие мутаций в восьми гипервариабельных минисателлитных локусах. Исследование показало, что профессиональное радиационное воздействие до зачатия не увеличивало частоту минисателлитных мутаций зародышевой линии. По мнению авторов, это опровергает предположения о том, что такое воздействие может привести к дестабилизации зародышевой линии, которая может передаваться будущим поколениям.

Цитогенетическое обследование первого поколения потомков работников ПО «Маяк» посредством анализа 43100 метафазных пластинок с групповым кариотипированием хромосом в каждой метафазе и учетом всех видов

хромосомных aberrаций не отметило статистически значимых различий между группами потомков облученных родителей и контрольной группой [71].

Анализ трансмиссии геномной нестабильности в 95-ти «семейных тройках», где только отцы подверглись пролонгированному облучению на ПО «Маяк» показал «тенденцию увеличения частоты мутаций минисателлита СЕВ1, локализованного на 2-й хромосоме, в общей группе семей с отцами, подвергшимися облучению, и в группе семей с отцами, подвергшимися облучению в диапазоне доз 0,5-1,0 Гр» [72]. Установлены изменения в распределении генотипов и аллелей генетической системы гаптоглобина у потомков, один или оба родителя которых в результате работы на ПО «Маяк» подверглись прекоцептивному внешнему гамма-облучению в суммарной дозе более 200 сГр [73].

В анализе трансгенерационных молекулярно-генетических эффектов пролонгированного воздействия ионизирующей радиации у работников предприятия ядерной промышленности показано значимое повышение уровня полиморфизма микросателлит-ассоциированных повторов ДНК клеток периферической крови у потомков лиц с накопленной прекоцептивной дозой выше 2,0 Гр; отмечен повышенный уровень частоты мутаций в гене p53 и гетероплазмии митохондриальной ДНК (мтДНК) среди потомков, отцы или матери которых имели до зачатия потомства накопленную дозу выше 2,0 и 3,0 Гр соответственно, независимо от того, кто из родителей подвергся воздействию радиации в прекоцептивном периоде [74]. Следует заметить, что вопросы наследования мтДНК и секвенирование митохондриального генома на сегодняшний день считаются недостаточно изученными. Даже с разработкой новых методов секвенирования следующего поколения практический нижний предел измеряемой гетероплазмии, по-прежнему, составляет около 1% [75].

Согласно оценке генетических рисков от воздействия ионизирующей радиации, представленной Научным комитетом по действию атомной радиации Организации Объединенных Наций (НКДАР ООН), большинство радиационно-индуцированных мутаций представляют собой делеции ДНК, часто



охватывающие несколько генов, но лишь небольшая часть индуцированных делеций совместима с жизнеспособностью потомства; и совместимые с жизнеспособностью делеции с большей вероятностью проявляются как мультисистемные аномалии развития, а не как нарушения одного гена [76]. Кроме того, согласно современной точке зрения, наиболее вероятным кандидатом на роль переносчика трансгенерационной информации являются малые РНК, которые могут связываться с определенными генами-мишенями и вносить изменения в структуру хроматина, влияя на экспрессию соответствующих генов [77].

Одними из самых дискуссионных остаются вопросы генетической эпидемиологии наследуемых мутаций в минисателлитной ДНК в когортах людей, считающихся облученными малыми дозами радиации [78, 79]. Так, Котеров А.Н. [78], обобщая многолетний анализ проблемы дозовых зависимостей для радиационно-индуцированной нестабильности генома, полагает, что вероятный порог для её индукции составляет 0,5 Гр радиации с низкой линейной передачей энергии, и, соответственно, «геномная нестабильность не дает вклада в развитие эффектов для здоровья при малых дозах редкоионизирующей радиации». В обзоре многочисленных публикаций отмечено, что «прогресс современных методологий анализа структуры ДНК позволяет приблизиться к поставленной много лет назад цели оценки генетических последствий воздействия мутагенов на человека» [79]. В настоящее время наблюдается активное развитие новых эффективных геномных технологий и внедрение компьютерного моделирования генетических рисков. С целью понимания механизмов трансгенерационных последствий воздействия ионизирующей радиации активно создаются биобанки данных – коллекции биообразцов из «семейных троек» отец-мать-потомок для изучения мутаций *de novo*, минисателлитных мутаций, структурных вариантов, геномных вставок и делеций, профилей метилирования и длины теломер [80].

### **1.3 Эпидемиологические исследования наследуемых эффектов у потомков облученных лиц**

Анализ последствий прекоцептивного облучения родителей представлен в литературе достаточно широко. Однако, несмотря на многочисленные подтверждения генотоксического действия радиации в экспериментальных и молекулярно-генетических исследованиях, эпидемиологическая оценка наследуемых эффектов у потомков лиц, подвергшихся прекоцептивному радиационному воздействию, трактуется как нерешённая проблема [4, 81].

#### **1.3.1 Эпидемиологические исследования среди жертв атомной бомбардировки в Японии**

Эпидемиологические исследования среди людей, подвергшихся воздействию атомной бомбы в Японии, и их детей, зачатых после радиационного воздействия на родителей (когорты F1), были инициированы Комиссией по жертвам атомной бомбардировки (ABCC –Atomic Bomb Casualty Commission) в 1950-х годах. В 1975 г. ABCC была реорганизована в Фонд исследования радиационных эффектов (RERF), который продолжил работу ABCC и до сих пор поддерживает биомедицинские исследования, наблюдение за жизненным статусом, онкологической и неопухоловой заболеваемостью и причинами смерти в когортах выживших после атомной бомбардировки и их потомков [82].

Обобщение результатов этого исторического и уникального исследования показало, что, несмотря на широкомасштабное изучение долгосрочных последствий для здоровья людей, переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, и их детей; регулярные медицинские осмотры наблюдаемых; широкий диапазон возрастов и доз радиационного облучения; тщательную реконструкцию индивидуальных доз облучения для надежных

оценок избыточного относительного риска радиационных последствий для здоровья, включая раковые и нераковые заболевания, до сих пор никаких заметных эффектов радиационного воздействия на родителей для здоровья потомков не обнаружено [83]. Особо отмечено, что зафиксированные случаи микроцефалии, умственной отсталости и других аномалий среди японских детей отражают тератогенные эффекты радиации, но не последствия генетического повреждения.

Анализ распространенных полигенных, многофакторных заболеваний – гипертонии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, стенокардии, инфаркта миокарда или инсульта среди 11951 потомка, зачатых после бомбардировки, не подтвердил связь отцовской или материнской доз облучения, или суммы доз родителей с повышенным риском возникновения многофакторных заболеваний у потомков. Тем не менее, отмечено, что исследуемая популяция всё ещё находится в среднем возрасте (48,6 года), и продолжение наблюдения даст более информативные оценки риска наследуемых эффектов [84].

Сравнительный анализ смертности в когорте из 31159 потомков, рожденных от родителей, один или оба из которых подверглись атомной бомбардировке (средняя доза на гонады 0,435 Зв), с показателями в контроле из 41069 человек не выявил статистически значимого увеличения смертности от неопухоловой патологии на основе линейной модели относительного риска; значимого влияния дозы облучения родителей на смертность потомков от рака также не наблюдалось [85]. Заболеваемость раком среди 40487 человек, родители которых находились в Хиросиме или Нагасаки во время бомбардировки (медиана доз для отцов – 143 мЗв, для матерей – 133 мЗв) не была выше, чем в контроле (0-4 мЗв), и уровень онкозаболеваемости не увеличивался с увеличением дозы [86].

Анализ смертности среди 75327 потомков жертв атомной бомбардировки, родившихся в 1946-1984 гг. (средняя доза облучения родителей на гонады составила 264 мГр), после 62 лет когортного наблюдения показал, что радиационное воздействие на родителей не оказало влияния на смертность от

рака или смертность от нераковых заболеваний у потомков; поправки на возраст и время между облучением родителей и родами не повлияли на оценки риска [87].

В статье, подводящей итоги работы RERF к настоящему времени, Ozasa K. и соавт. [33] отмечают, что эпидемиологическое наблюдение последствий атомных взрывов для здоровья потомков не выявило повышенного риска развития злокачественных новообразований и смерти от рака или от неопухолевых заболеваний, но исследования продолжаются, поскольку когорта потомков F1 всё ещё относительно молода.

Активное наблюдение за жертвами атомной бомбардировки и их потомками продолжается не только в Японии. Так, например, Moon S.G. и соавт. [88] описывают создание когорты корейцев, подвергшихся воздействию радиации от атомных бомб в Японии и впоследствии вернувшихся на родину. На данный момент в Корее эти люди защищены специальным законом о поддержке жертв атомной бомбардировки, а их потомки идентифицируются. По состоянию на 2024 г. для анкетирования, лабораторных тестов, анализа генома и клинического обследования планируется привлечь 1500 человек, переживших атомную бомбардировку, и их потомков, в том числе 200 «семейных троек». Данное исследование призвано определить состояние здоровья корейцев, переживших атомную бомбардировку, и выяснить, были ли какие-либо неблагоприятные последствия унаследованы их потомками.

### **1.3.2 Эпидемиологические исследования среди пострадавших от аварийных радиационных инцидентов**

Изучение здоровья потомков жертв техногенных радиационных катастроф занимает особое положение в эпидемиологических исследованиях. Исходя из опубликованных данных, в прошлом произошло пять крупных ядерных аварий, а именно: в России [тогда СССР], в Челябинской области, на производственном

объединении (ПО) «Маяк», 1957 г.; авария в Уиндскейле на одном из двух реакторов атомного комплекса «Селлафилд» (Великобритания, 1957 г.); авария на атомной электростанции «Три-Майл-Айленд» (США, 1979 г.); авария на Чернобыльской АЭС (Украина [тогда СССР], 1986 г.) и авария на АЭС Фукусима - 1 (Япония, 2011 г.), последствия которых для отдельных людей и общества в целом разнообразны и устойчивы [89].

Согласно итогам регулярных медосмотров детского населения Челябинской области специалистами выездных консультативных бригад, состояние здоровья детей, являющихся потомками лиц, пострадавших при техногенных радиационных катастрофах на ПО «Маяк», статистически значимо хуже, чем у остальных детей, проживающих на тех же территориях [90]. В отношении потомков лиц, облучённых вследствие проживания на территориях Восточно-Уральского радиоактивного следа, важно отметить, что в 2022 г. сформирована когорта потомков первого поколения облучённых на Южном Урале лиц для последующего анализа отдалённых эффектов в зависимости от доз на гонады [91].

Пожар в ядерном реакторе на атомном предприятии «Селлафилд», расположенном в графстве Камбрия на северо-западе Англии, в октябре 1957 года привел к неконтролируемому выбросу радионуклидов [92], когда в атмосферу было выброшено около 18,6 петабеккерель радиоактивности, из которых наиболее важными компонентами были 1,8 петабеккерель  $^{131}\text{I}$  и 42 терабеккерель  $^{210}\text{Po}$ . Впоследствии авария, возникшая в первые годы работы атомной промышленности Великобритании, стала предметом многих научных изысканий, большинство из которых касались последующего распространения радиоактивности в окружающей среде, однако исследования, непосредственно связанные с последствиями аварии для здоровья, гораздо более ограничены [93]. Ранние исследования показали повышенный риск развития лейкемии и неходжкинской лимфомы у детей, подростков и молодых людей, проживающих вблизи атомного комплекса [94]. Впоследствии сравнение показателей онкозаболеваемости за 1963–2006 гг. среди людей в возрасте 0–24 лет, проживающих в районах вокруг Селлафилда, с популяционными показателями,

не указало на повышенный риск развития рака [95]. Продолжающийся интерес к данной техногенной аварии и к изучению эпидемиологических последствий воздействия радиации на здоровье населения и потомков в настоящее время поднимает вопрос, касающийся постоянной доступности важных исходных данных [93].

В марте 1979 г. возле Гаррисберга, штат Пенсильвания, произошел самый серьёзный в истории США инцидент с ядерным облучением: радиоизотопы ксенона и йода были выброшены в окружающую среду на атомной электростанции «Три-Майл-Айленд». До сих пор характеристики дозовой нагрузки на население в результате аварии вызывают дискуссии. По некоторым данным, концентрация  $^{133}\text{Xe}$  в тканях лиц, подвергшихся воздействию наиболее интенсивной части радиоактивного шлейфа, выброшенного из АЭС, составляла порядка 0,1 мКи/л и сохранялась в течение нескольких часов; далее наблюдались эталонные дозы так называемого радиобиологического «дробового шума» (флуктуационного эффекта) в диапазоне от 820 до 1700 мЗв, что согласуется с биодозиметрическими пробами [37].

По поручению правительства, группа исследователей [96] оценила онкозаболеваемость среди 159684 жителей, проживающих в радиусе 10 миль (16 км) от атомной электростанции Три-Майл-Айленд через десять лет после инцидента. Авторы не обнаружили никакой связи радиоактивных выбросов во время аварии с лейкемией у взрослых или с детским раком в целом; для лейкемии у детей отношение шансов было повышено, но случаев было мало ( $n=4$ ), а оценка сильно варьировала. Более того, уровень детской лейкемии в районе Три-Майл-Айленда был низок по сравнению с национальными и региональными показателями. Оценка частоты самопроизвольных аборт вблизи АЭС Три-Майл-Айленд в течение нескольких месяцев после аварии не показала значимого увеличения по сравнению с исходными показателями до инцидента [97].

Тенденцию к увеличению заболеваемости раком щитовидной железы, начиная с 1995 г., в некоторых округах около АЭС описал Levin R.J. [98], подчеркивая, однако, отсутствие причинно-следственной связи с инцидентом.

Впоследствии группа авторов во главе с Levin R.J. [99] провели ретроспективный анализ через 30 лет после аварии и отметили рост заболеваемости раком щитовидной железы в округах к югу от Три-Майл-Айленд. Несмотря на эти результаты, авторы указали, что зависимость исходов от уровня доз вследствие аварийных выбросов остается неопределенной, поскольку уровень заболеваемости может определяться другими факторами, а «первичные данные были скудны».

В последние три декады основной фокус исследований радиологических последствий для потомков лиц, подвергшихся аварийному облучению, был сосредоточен на пострадавших от Чернобыльской катастрофы [100]. Согласно оценкам дозиметрического мониторинга при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, в первые сутки после взрыва несколько сотен работников подверглись воздействию высоких доз до 16 Гр, что привело к острому лучевому синдрому. В дальнейшем, для ликвидации последствий аварии было направлено несколько сотен тысяч ликвидаторов, которые, в зависимости от характера работы, подвергались облучению от нескольких минут до нескольких месяцев. Радиационное воздействие происходило, преимущественно, за счет внешнего гамма-излучения и было относительно однородным по всем органам и тканям организма; средняя доза внешнего облучения, полученная ликвидаторами, в 1986 году составила около 170 мГр и снижалась из года в год [101]. Последние данные по оценке индивидуальных доз обозначили неопределенности, связанные, главным образом, с ошибками измерения; изменчивостью параметров, используемых при оценке радиационного воздействия; и с человеческим фактором из-за плохой памяти пострадавших, что приводило к неточным ответам субъектов исследования спустя долгое время после воздействия. Так, неопределенность из-за человеческого фактора может привести к занижению или завышению индивидуальных доз в среднем в 10 раз для доз, основанных на модели; в два раза для доз, основанных на измерениях, рассчитанных для населения в целом; и до трех раз для доз, рассчитанных для ликвидаторов [102].

Эпидемиологическое наблюдение за первым поколением потомков проводилось как среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, так и среди населения, проживающего на загрязненной радионуклидами территории.

Так, оценка состояния здоровья детей, родившихся от ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, показала дисгармоничность физического развития, особенно в период новорожденности, в виде повышения массы при нормальной длине тела; устойчивый рост заболеваний костно-мышечной системы, системы кровообращения и болезней нервной системы. Однако корреляционный анализ влияния радиационной нагрузки родителей на состояние здоровья потомков не выявил дозовой зависимости для исследованных классов заболеваний [103].

Установлено, что у родителей, «работавших в зоне аварии более двух месяцев, дети статистически значимо чаще имели мезосомный и макросомный типы конституции»; тем не менее, связь между дозами облучения ликвидаторов в зоне аварии и формированием определенного соматотипа у их потомков выявить не удалось [104].

Среди потомков ликвидаторов аварии на ЧАЭС описаны признаки гипотиреоза, задержка нервно-психического развития, патологические отклонения в сердечно-сосудистой системе и повышенная частота болезней органов дыхания [105], отмечены более высокие уровни хронической патологии органов пищеварения и дыхания, нейроэндокринного ожирения, гипоталамического синдрома, гинекомастии и сниженная толерантность к физической нагрузке [106]. Анализ клинико-иммунологических последствий облучения родителей для здоровья потомков обозначил иммунодефицитные состояния с преобладанием аллергических и аутоиммунных синдромов [107].

Оценка частоты и структуры врожденных пороков развития (ВПР) среди 2379 новорожденных от ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы, подвергшихся действию внешнего гамма-излучения в дозах до 25 сГр, показала, что общая частота пороков и частота наиболее тяжелых ВПР с высоким вкладом мутационной компоненты у потомков ликвидаторов была статистически значимо выше, чем в среднем по России [108]. Вместе с тем, недавнее эпидемиологическое



исследование заболеваемости детей участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, зарегистрированных в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (11698 отцов-ликвидаторов и 15450 их детей, средняя доза внешнего гамма-облучения отцов – 130 мГр), не обнаружило статистически значимых радиационных рисков заболеваемости для большинства классов болезней, включая новообразования и ВПР [100].

Особенности состояния здоровья и иммунологического гомеостаза у детей, родители которых проживали в зонах радиационного загрязнения после аварии на ЧАЭС в детском и подростковом возрасте, описали Молева В.И. и Кашина-Ярмак В.Л. [109]. Установлены высокая патологическая пораженность (от 5600 до 6500 случаев на 1000 пациентов) по основным классам болезней, высокая хронизация патологии, полиморбидность, изменения иммунореактивности, касающиеся Т-системы и фагоцитарного звена. Авторы отмечают, что наибольшая частота отклонений показателей иммунитета и перинатальной патологии регистрировалась у потомков лиц, возраст которых на момент аварии составлял менее шести лет, а отклонения в физическом развитии и заболеваемости в пубертатном периоде – у детей, чьи родители были облучены в подростковом возрасте (в период нейрогормональной перестройки).

Морфофункциональное исследование щитовидной железы у потомков облученных родителей спустя 20 лет после аварии на ЧАЭС показало, что в первые пять лет после аварии (1986-1990 гг.) отмечалось статистически значимое увеличение доли детей с зобно-измененной щитовидной железой по сравнению с контролем; во втором пятилетнем периоде – статистически значимое нарастание доли детей с аутоиммунным тиреоидитом и гипоплазией. В отдаленные сроки после аварии на фоне активации процессов антитиреоидного антителообразования регистрировалась повышенная по сравнению с контролем частота возникновения зоба [110].

По данным Балевой Л.С. и соавт. [111] эпидемиологические наблюдения за детьми от облученных родителей в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС, указывают на рост распространенности класса

заболеваний «Психические расстройства и расстройства поведения»; у детей с задержкой психического развития обнаружены хромосомные aberrации (делеции, дупликации) и геномные вариации, которые могут иметь отношение к нарушению интеллектуального развития и пересекаться с наследственными заболеваниями и хромосомными синдромами с задержкой психического развития.

Одной из наиболее обсуждаемых проблем в радиационной эпидемиологии на текущий момент являются последствия катастрофы на японской атомной электростанции Фукусима-Дайити в марте 2011 г., возникшей в результате землетрясения и последующего цунами. Всемирная организация здравоохранения на основе отчетов международных организаций сообщает, что эффективные дозы в первый год после аварии для всех возрастных групп составляли 10–50 мЗв; расчетные дозы на щитовидную железу младенцев в населенном пункте Нами, расположенном в префектуре Фукусима, находились в диапазоне 100–200 мЗв [112].

Анализ временных рядов рождаемости среди жителей города Фукусима с 1 марта 2011 г. по 31 декабря 2017 г. показал, что ежемесячный уровень рождаемости снизился примерно на 10% (коэффициент рождаемости 0,90; 95% ДИ 0,86-0,93) в течение первых двух лет после катастрофы, после этого динамика рождаемости стала аналогична тенденции, наблюдавшейся до катастрофы [113]. Исследование частоты синдрома SGA - «small for gestational age» («малый для гестационного возраста») у новорожденных не обнаружило никаких доказательств тому, что Великое восточно-японское землетрясение и ядерная катастрофа на Фукусиме увеличили заболеваемость SGA в префектуре Фукусима [114].

Оценка перинатальных исходов сразу после аварии на АЭС Фукусима-Дайити, а также их долгосрочных тенденций за 8 лет отметила, что в префектуре Фукусима не произошло никаких изменений в частоте преждевременных родов, низкой массы тела при рождении или аномалий у новорожденных в 2011-2018 гг. [115]. В то же время Scherb Н.Н. и соавт. [116] отметили, что через десять месяцев после землетрясения, цунами и последующей ядерной аварии перинатальная

смертность в шести самых загрязненных префектурах, начиная с января 2012 г., резко увеличилась (отношение шансов – 1,156, 95% ДИ 1,061-1,259,  $p=0,0009$ ); в районах с умеренным уровнем загрязнения наблюдался небольшой рост перинатальной смертности, в остальной части Японии рост не наблюдался. Однако это наблюдательное исследование не могло доказать причинно-следственную связь из-за неизвестных, неконтролируемых или мешающих факторов, обосновывая необходимость дальнейших исследований для оценки связи радиации с генетическими последствиями для здоровья населения.

### **1.3.3 Эпидемиологические исследования среди населения, пострадавшего от испытаний ядерного оружия**

Первое в мире испытание ядерного оружия – «Тринити» – состоялось на юге центральной части американского штата Нью-Мексико на бомбардировочно-артиллерийском полигоне Аламогордо 16 июля 1945 г. Испытательное устройство содержало около 6 кг плутония, однако только около 15% Pu фактически подверглось делению [117]. Реконструкция доз радиации, полученных населением, проживавшем в Нью-Мексико в 1945 г., обозначила три пути облучения человека: внешнее облучение радионуклидами, выпавшими на землю; вдыхание загрязненного радионуклидами воздуха при прохождении радиоактивного облака и в дальнейшем перенесенных из почвы в воздух радионуклидов; и употребление загрязненной воды и пищевых продуктов [118].

Согласно последним исследованиям, потенциальные последствия для здоровья в результате испытания ядерного оружия «Тринити» оценить сложно. Существует обеспокоенность по поводу неблагоприятных исходов беременности и генетических заболеваний, связанных с воздействием на население радиоактивных осадков. В то же время некоторые исследователи отрицают значимость последствий, принимая во внимание особенности распределения доз и

отсутствие каких-либо свидетельств увеличения онкозаболеваемости среди профессиональных участников испытаний Тринити [119].

Испытания ядерного оружия, проведенные на атоллах Маршалловых островов в 1946–1958 гг., привели к облучению местного населения радиоактивными осадками. Реконструкции доз радиации для населения по годам, возрасту облучения и атоллу проживания, а также связанные с этим риски рака обозначили, что 20 из 66 ядерных испытаний, проведенных на Маршалловых островах или вблизи них, привели к измеримым выпадениям осадков на нескольких обитаемых атоллах. Количественные оценки осаждения, сделанные для 63 радионуклидов в результате каждого испытания на каждом атолле показали, что постоянные жители южных атоллов, достигшие на момент начала периода испытаний совершеннолетнего возраста, получили внешние дозы в среднем от 5 до 12 мГр; внешние дозы для взрослых на атоллах средних широт варьировались в среднем от 22 до 59 мГр, тогда как жители северных атоллов получили внешние дозы от сотен и более 1000 мГр [120].

Ретроспективное исследование врожденных дефектов развития у потомков женщин, проживавших на загрязненных территориях, отметило более высокий уровень врожденной катаракты (скорректированное отношение заболеваемости 9,3; 95% ДИ 3,1-27,9) и общего артериального ствола (44,0; 95% ДИ: 2,2-896,1) [121]. Однако из-за небольшого размера выборки авторы считают результаты неубедительными и для дальнейшего изучения планируют более крупные популяционные исследования.

Оценка перинатальных исходов среди потомков женщин с Маршалловых островов выявила более высокий уровень неблагоприятных перинатальных исходов по сравнению с группой сравнения: среди потомков облученных матерей наблюдались более высокие показатели преждевременных родов и дистресса плода во время родов, в интранатальном периоде среди облученных матерей чаще использовали щипцы, вакуум-экстракцию или родоразрешение кесаревым сечением; среди новорожденных от женщин из радиационно-загрязненных

районов чаще регистрировалась анемия, родовые травмы и малые размеры для гестационного возраста, чем у младенцев из группы сравнения [122].

Метаанализ преждевременных родов среди жителей островов Тихого океана в Соединенных Штатах продемонстрировал самую высокую совокупную распространенность преждевременных родов у женщин Маршалловых островов по сравнению с другими подгруппами жителей тихоокеанских островов [123]. Несмотря на то, что жители островов Тихого океана являются вторым по темпам роста населением в Соединенных Штатах, они недостаточно представлены в медицинских исследованиях, особенно жители Маршалловых островов [124]. На текущий момент описана потребность в генетических исследований для семей с Маршалловых островов и необходимость услуг по генетическому консультированию жителей с загрязненных территорий [125].

Население, проживающее вблизи Семипалатинского ядерного полигона бывшего СССР, является одной из крупнейших групп людей, подвергшихся действию радиации в результате испытаний ядерного оружия. Четыре испытания, проведенные в 1949-1956 гг., привели к значительному радиационному облучению населения, соответствующему внешней дозе примерно 300 мГр. Итогом исследований, начавшихся в 1960-х годах, было создание реестра, содержащего информацию о более чем 300 тысячах человек, проживающих в районах, прилегающих к полигону [126], из которых более 200 тысяч человек являлись потомками людей, подвергшихся прямому облучению.

Наиболее существенно отдаленные негативные эффекты радиационного воздействия реализовались у детей облученных родителей, особенно в отношении развития новообразований, болезней органов пищеварения, болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани [127]. Кроме того, среди когорты родившихся после 1949 г. в зонах радиационного воздействия выявлено существенно большее ( $p < 0,05$ ) количество смертей от врожденных аномалий развития, как среди детей первого года жизни, так и в возрасте 1-9 лет, наблюдаемых в зонах 5-25 сЗв и свыше 25 сЗв [128]. Значимое увеличение относительных рисков инфекционно-воспалительных заболеваний органов

дыхания отмечено у потомков в возрастных стратах 0-29 лет, чьи родители подверглись облучению в дозе 250 и более мЗв [129]. Для потомков первого и второго поколения женщин, подвергшихся воздействию радиации в зоне Семипалатинского полигона, описана высокая частота заболеваний щитовидной железы, включая аутоиммунный тиреоидит и малигнизацию [130].

Более высокая частота экстрагенитальной патологии (заболеваний ЖКТ, почек, щитовидной железы, анемий, нейроциркуляторных дистоний) и гинекологических заболеваний (хронических воспалительных процессов, гормональной недостаточности яичников) зарегистрирована у беременных женщин, родители которых подверглись воздействию эффективной дозы радиации свыше 250 мЗв [131]. Анализ репродуктивных нарушений у потомков женского пола, чьи матери и бабушки находились в зоне радиационного воздействия, выявил высокий уровень нарушений менструального цикла, гормонально зависимых заболеваний женских половых органов у всех трех поколений женщин. Высокую частоту воспалительных заболеваний репродуктивных органов авторы объясняют изменениями в иммунной системе, односторонними у женщин трех поколений, в виде низкого процентного содержания количества Т-лимфоцитов [132].

Эпидемиологический анализ динамики заболеваемости и смертности потомков жителей показал существенное превышение среднегодовых показателей по пяти классам болезней по сравнению с контролем: в группах, подвергшихся радиационному воздействию в диапазоне доз 200-250 мЗв, относительные риски заболеваний различных классов среди потомков 40 лет и старше были существенно выше, чем среди групп с меньшим диапазоном доз облучения [133].

Испытательный полигон Невада в США, расположенный к северу от Лас-Вегаса, в 1951-1992 гг. стал ареной сотен наземных и подземных испытаний ядерного оружия. Повышенное внимание к рискам, которые они представляют, существует до настоящего времени. После десятилетий малой осведомленности общественности о рисках для здоровья, возникающих в результате воздействия радиоактивных осадков от испытаний, публикация отчета Национального

института рака привела к возобновлению интереса: было отмечено, что США являются одним из важных примеров оценки корреляции между ростом заболеваемости раком щитовидной железы и радиоактивным загрязнением континентального масштаба  $^{131}\text{I}$  – радиоактивным изотопом, который в больших количествах высвободился в ходе ядерных испытаний, проводившихся на основном испытательном полигоне Невада [134].

Согласно Smith D.K. и соавт. [135], перечень долгоживущих радионуклидов, образовавшихся в результате 828 подземных ядерных испытаний, проведенных на Невадском полигоне, включает остаточный тритий, продукты деления, актиниды и продукты активации. Недавнее рассекречивание запасов радионуклидов в Неваде дает возможность проанализировать, где расположены радионуклиды относительно потенциальных путей воздействия и оценить эпидемиологические последствия для местного населения и последующих поколений.

С целью обобщения радиационного воздействия вследствие испытаний ядерного оружия, Wakeford R. и соавт. [136] изучили заболеваемость детской лейкемией в 11 крупных раковых регистрах на трех континентах, данные по которым были доступны с 1962 г., и не обнаружили никаких свидетельств волны избыточных случаев, соответствующей пику радиоактивных осадков в результате испытаний атмосферного оружия. Между тем, Körblein A. [137] отмечает, что хотя радиоактивные осадки в результате испытаний ядерного оружия в атмосфере в 1950-х и 1960-х годах стали причиной наибольшего воздействия ионизирующей радиации на человечество, было проведено очень мало эпидемиологических исследований возможных последствий атмосферных испытаний для здоровья. Анализируя долгосрочные тенденции уровня младенческой смертности в США и пяти крупнейших европейских странах, автор подытоживает, что испытания ядерного оружия в атмосфере могли быть причиной гибели нескольких миллионов младенцев в Северном полушарии.

Суммирование последствий испытаний ядерного оружия показало, что в 1945-1980 гг. в атмосфере в ряде мест по всему миру было проведено более 500 тестов, в ходе которых были получены сотни радионуклидов,

преимущественно короткоживущих, и, в большинстве случаев, последствия для здоровья представляли собой превышение исходных показателей рака щитовидной железы и лейкемии [138]. Следует заметить, что сохраняющаяся обеспокоенность общественности о поздних последствиях испытаний для здоровья населения и их потомков отчасти возникла из-за секретности, окружавшей программы ядерных испытаний, и плохой информированности в течение длительного времени о последствиях испытаний, как с точки зрения доз радиации, так и воздействия на здоровье [138].

### **1.3.4 Эпидемиологические исследования среди населения местностей с высоким уровнем естественного радиационного фона**

Территории с повышенным уровнем естественной радиоактивности являются идеальным источником для проведения масштабных эпидемиологических исследований по оценке риска радиационного воздействия малых доз на население и потомков.

Так, население, проживающее на побережье индийского штата Кералы подвергается хроническому воздействию внешнего гамма-излучения в малых дозах и низкой мощности из-за отложений  $^{232}\text{Th}$  в пляжном песке. В ходе генетико-эпидемиологического обследования среди 70 тысяч жителей региона с высоким фоновым уровнем радиации и региона с нормальным уровнем радиации в Керале, среди 985 человек были обнаружены наследственные аномалии, 15% из которых были отнесены к менделевскому типу наследования; отмечено статистически значимое увеличение синдрома Дауна, аутосомно-доминантных и мультифакториальных аномалий и незначительное увеличение аутосомно-рецессивных и X-сцепленных рецессивных аномалий [139]. Полученные итоги авторы объясняют воздействием ионизирующего излучения, а также кровным родством и близостью места рождения супруга, принимая во внимание высокий



риск аномалий у потомков среди «немигрантских» пар, что может быть обусловлено географическим инбридингом.

Вместе с тем, множественный логистический регрессионный анализ врожденных пороков сердца среди живорожденных детей из семей, проживающих на побережье Кералы, выявил более низкую распространенность пороков среди новорожденных из районов с высоким радиационным фоном (1,28‰) по сравнению с нормальным (1,79‰,  $p=0,005$ ); линейной тенденции к увеличению пороков в группах с различными фоновыми дозами не наблюдалось [140]. Мониторинг мертворождений и серьезных врожденных аномалий в государственных больницах юго-западного побережья Кералы, проведенный среди новорожденных из районов с различными уровнями природной радиоактивности (в диапазоне от менее 1,5 до более 6 мГр/год) с поправками на возраст матери при рождении ребенка, паритет беременности, кровное родство, национальность и пол ребенка, отметил отсутствие достоверных различий для разных уровней доз [141].

В районах с высоким естественным радиационным фоном в китайском округе Янцзян, со средней годовой эффективной дозой 6,4 мЗв (включая внутреннее облучение), не обнаружен повышенный риск развития рака; кроме того, смертность от всех видов рака среди местного населения в целом была ниже, чем в контрольной зоне, но не была статистически значимой [142]. В обзоре публикаций показано, что ни рак, ни ранняя детская смертность значимо не коррелировали с мощностью дозы в регионах с высокой природной радиоактивностью [143].

Между тем, недавнее пилотное исследование описывает статистически значимую положительную корреляцию между радиационным воздействием и заболеваемостью раком и врожденными дефектами в четырех регионах с высокой естественной радиоактивностью: российских городах Белокуриха Алтайского края и Колывань Новосибирской области; городе Чжухай провинции Гуандун Китайской Народной Республики; и городе Эшасьер, регион Овернь, Франция [144]. Эффективные дозы для наиболее облученных групп населения

этих территорий варьировались от  $9,7 \pm 1,7$  мЗв/год в Эшасьере до  $57,8 \pm 8,6$  мЗв/год в городе Колывань. Показано, что онкологическая и неинфекционная заболеваемость в этих районах были значимо выше по сравнению с контролем; корреляция радиационного воздействия с уровнем заболеваемости показала положительную и линейную взаимосвязь «доза-эффект» ( $p < 0,05$ ). Авторы планируют продолжение исследований для более полной характеристики радиационного воздействия и достижения достаточной статистической мощности с целью выяснения биологических эффектов и последствий для здоровья жителей местностей с высоким уровнем естественного радиационного фона.

### **1.3.5 Эпидемиологические исследования среди пациентов, подвергшихся терапевтическому и диагностическому облучению**

Эпидемиологические исследования последствий терапевтического и диагностического радиационного воздействия многочисленны и неоднозначны.

Подтверждение тому, что радиационное воздействие в детском возрасте не приводит к какому-либо измеряемому риску наследуемых эффектов у потомков, показано на группе пациентов, подвергшихся лучевой терапии гемангиом в младенчестве [145]. Signorello L.B. и соавт. [146] провели ретроспективный когортный анализ среди 4699 детей пациентов, перенесших терапевтическое облучение гонад, и сделали вывод об отсутствии увеличения риска врожденных аномалий. Аналогичные результаты описывают Winther J.F. и соавт. [147] в когортном анализе генетических заболеваний среди потомков онкобольных в Дании: статистически значимая связь между преконцептивным облучением живота и таза и пороками развития, мертворождением и неонатальной смертностью не наблюдалась ни у детей выживших женщин в целом, ни у детей матерей, подвергавшихся наиболее высоким дозам облучения на матку. Вместе с тем авторы обосновывают необходимость проведения более масштабных

исследований для дальнейшего изучения потенциальных связей между облучением органов малого таза и генетическими заболеваниями у потомков.

Японские исследователи проследили катамнез пациентов, выживших после рака в детском возрасте, и отметили более низкий вес при рождении их потомков по сравнению с контролем; и значительный удельный вес детей с массой тела при рождении менее 2500 г. Последующее развитие потомков протекало без злокачественных новообразований после медианного периода наблюдения 4 года 10 месяцев (диапазон: от 10 месяцев до 16 лет 3 месяцев) [148].

Ретроспективное когортное исследование в четырех регионах США оценило риски репродуктивных и неонатальных исходов у мужчин, перенесших рак в возрасте до 20 лет, в сравнении с популяционными данными [149]. Показан пограничный риск массы тела при рождении менее 2500 г у потомков лиц, перенесших рак (относительный риск 1,43 [95% ДИ 0,99-2,05]), что наиболее сильно было связано с более молодым возрастом онкологических больных; возрастом на момент постановки диагноза рака; наличием химиотерапии (1,96 [1,22–3,17]) или лучевой терапии (1,95 [1,14–3,35]). Однако не было отмечено повышенного риска преждевременных родов, синдрома «малый для гестационного возраста» и пороков развития.

Используя данные «Childhood Cancer Survivor Study» – большой многоцентровой когорты детей, переживших рак, Signorello L.B. и соавт. [150] изучили одноплодные живорождения у женщин этой когорты в период 1968-2002 гг. для определения воздействия лучевой и химиотерапии до зачатия ребенка. Обнаружено, что дети выживших после рака чаще рождались преждевременно, чем дети их братьев и сестер (21,1% против 12,6%; отношение шансов 1,9; 95% ДИ 1,4-2,4;  $p < 0,001$ ). Среди потомков женщин, подвергшихся лучевой терапии матки в дозе более 500 сГр, был не только повышен риск преждевременного рождения (50,0% против 19,6% в контроле; ОШ=3,5; 95% ДИ 1,5-8,0,  $p = 0,003$ ), но и чаще регистрировался низкий вес при рождении (36,2% против 7,6%; ОШ=6,8; 95% ДИ 2,1-22,2;  $p = 0,001$ ), а также синдром «малый для гестационного возраста» (18,2% против 7,8%; ОШ=4,0; 95% ДИ 1,6-9,8;  $p = 0,003$ ).

Отмечено, что повышенные риски также были очевидны при более низких дозах лучевой терапии матки (начиная с 50 сГр для преждевременных родов и с 250 сГр для детей с низкой массой тела при рождении).

Gao W. и соавт. [151] провели метаанализ связи между лучевой терапией и риском нарушения репродуктивного здоровья у женщин, выживших после детского рака, в который вошли четырнадцать когортных исследований, изучающих лучевую терапию в детском возрасте. Установлена значительная связь терапевтического облучения с бесплодием (относительный риск 1,28, 95% ДИ 1,16–1,42), острой недостаточностью яичников (9,51, 95% ДИ 5,03–17,96), мертворождением (1,19, 95% ДИ 1,02–1,39) и низким весом ребенка при рождении (2,22, 95% ДИ 1,55–3,17). Никаких существенных различий в отношении преждевременных прерываний беременностей и ВПР не было обнаружено.

В то же время в датском популяционном когортном исследовании 1715 потомков от 3963 пациентов, перенесших рак в детском возрасте, и 6009 потомков от 5657 их братьев и сестер, с учетом прекоцептивных доз лучевой терапии на область гонад, описана более высокая, но статистически незначимая распространенность ВПР у потомков людей, выживших от рака [соотношение коэффициентов распространенности (prevalence proportion ratio) – 1,1; 95% ДИ 0,8–1,5] [152].

Эпидемиологическое исследование риска хромосомных аномалий среди потомков людей, перенесших рак, диагностированный в возрасте до 35 лет (14611 потомков от 8945 датчан, перенесших рак) в сравнении с потомками их братьев и сестер (40859 потомков от 19536 человек) показало, что вероятность рождения детей с хромосомными аномалиями у людей, переживших рак, была не выше, чем у их братьев и сестер (отношение шансов 0,99, 95% ДИ 0,67–1,44, двусторонний  $p=0,94$ ) [153]. В подгруппе выживших от рака и получивших облучения гонад в средней дозе 0,95 Гр для мужчин и 0,91 Гр для женщин, не было обнаружено зависимости хромосомных аномалий у потомков от суммарной дозы лучевой терапии.

Изучение того, приводит ли противоопухолевое лечение герминогенного рака яичка к дополнительному риску врожденных пороков у потомков, провели Al-Jebari Y. и соавт. [154]. В это недавнее общенациональное регистровое исследование были включены все дети, родившиеся в Швеции в 1994–2014 годах ( $n=2027997$ ) и учтены сведения о герминогенных раках среди отцов ( $n=2380$ ), противоопухолевом лечении и ВПР у потомков. Авторы не нашли повышенного риска развития пороков у детей от отцов с раком яичек, подвергшихся радио- или химиотерапии. Однако отцовский герминогенный рак сам по себе был связан с умеренно повышенным риском ВПР у потомков.

В современном обзоре публикаций по репродуктивной функции и исходам беременностей среди женщин, перенесших рак, диагностированный в возрасте до 25 лет, van Dorp W. и соавт. [155] указывают, что поражение гонад после лучевой терапии клинически проявляется бесплодием или недостаточностью гормонов яичников, что приводит к задержке или остановке полового созревания, преждевременной недостаточности яичников или менопаузе. У женщин, перенесших рак, которые сохраняют фертильность, общий уровень беременностей (относительный риск от 0,67 до 0,81) и живорождений (коэффициент риска от 0,79 до 0,82) ниже, чем у населения в целом. Беременность у больных раком также может быть связана с риском выкидыша и преждевременных родов, но риск наследственных генетических заболеваний у потомства, зачатого после лечения рака, не увеличивается.

Проспективное наблюдение в течение 20 лет за детьми, один из родителей которых подвергся лучевой терапии по поводу злокачественного заболевания (болезней Ходжкина, семином, раков щитовидной железы и злокачественных меланом) в дозе облучения гонад от 0,01 до 2 Гр, отметило тенденцию к преждевременным родам (52,5% детей родились раньше срока), отсутствие хромосомных болезней и злокачественных опухолей у потомков. Наблюдалась тенденция к увеличению частоты ВПР у детей; однако прямой связи с лучевой терапией продемонстрировать не удалось. По заключению авторов, частота радиационно-индуцированных наследственных заболеваний и нарушений

развития у детей, зачатых или рожденных после лучевой терапии одного из родителей, увеличивается менее чем на 0,1% (после облучения гонад в дозе 1 Гр). Однако в настоящее время наследственные повреждения, потенциально вызванные химиотерапией, еще не могут быть адекватно оценены количественно [156].

Таким образом, многочисленные исследования отдаленных последствий радиационного воздействия у пациентов, перенесших рак в детском возрасте, продемонстрировали противоречивые итоги. С одной стороны, результаты дают уверенность в том, что лечение рака, включая лучевую терапию, «не несет в себе большого риска наследственных генетических заболеваний у потомства, зачатого после облучения, если он вообще имеется» [60]. С другой стороны, до начала лечения, во время первой консультации онкологических больных репродуктивного возраста необходимо решать вопросы фертильности, возможных мутагенных эффектов терапии рака и нарушений развития потомков; и в качестве протективных мер, наряду с обоснованным воздействием на гонады, применять криоконсервацию спермы/яйцеклеток или овариопексию до начала терапии [156, 157].

С целью изучения вопроса о том, связаны ли диагностические радиологические процедуры родителей до зачатия с повышенным риском опухолей головного мозга у их детей, Milne E. и соавт. [158] провели исследование по методу «случай-контроль» на основе информации десяти австралийских центров детской онкологии в период 2005-2010 гг. Авторы не обнаружили никаких доказательств положительных ассоциаций между риском опухолей головного мозга у детей и преконцептивным облучением родителей. Используя данные крупного популяционного исследования «случай-контроль», Goel R. и соавт. [159] изучили связь между медицинским облучением матерей до зачатия и опухолью Вильмса у детей. Принималось во внимание как рентгеновское облучение матерей отдельно, так и совокупность всех видов терапевтического и диагностического облучения (рентген, компьютерная томография, лучевая терапия, сцинтиграфия, флюорография) за период от двух

лет до зачатия до рождения ребенка. Авторы не обнаружили устойчивой связи между риском опухоли Вильмса и воздействием рентгеновского излучения на мать (ОШ 0,9, 95% ДИ 0,7–1,3) или всеми типами медицинского облучения вместе взятыми (ОШ 0,9, 95% ДИ 0,7–1,2). Кроме того, никакой значимой связи не наблюдалось при анализе воздействия радиации на гонады или другие органы.

Ретроспективное когортное исследование перинатальных исходов у пар, которым была проведена компьютерная томография грудной клетки перед экстракорпоральным оплодотворением с переносом эмбрионов (2680 циклов переноса эмбрионов, проведенных с января 2019 г. по август 2020 г.) не выявило существенных различий в частоте выкидышей (16,99% против 15,77% в контроле, ОШ=1,10, 95%ДИ 0,74-1,68), внематочной беременности (2,94% против 1,68%, ОШ=1,78, 95% ДИ 0,59-5,36), частоте многоплодных родов, кесарева сечения, акушерских осложнений у матерей и патологии неонатального периода у потомков по сравнению с родителями без предшествующего зачатию диагностического облучения [160].

Linnet M.S. и соавт. [161] в обзоре эпидемиологических работ о роли диагностических радиологических процедур до зачатия в последующем риске детских злокачественных новообразований обозначают пробелы в понимании этого вопроса и описывают потребность в дополнительных исследованиях. Прежде всего, приоритетными являются направления, включающие общенациональные эпидемиологические исследования для количественной оценки педиатрических и пожизненных рисков рака в результате преконцептивного и пренатального воздействия диагностических радиологических процедур.

### **1.3.6 Эпидемиологические исследования среди потомков лиц, подвергшихся профессиональному радиационному воздействию**

Использование ионизирующего излучения в мирных целях, старт и развитие атомной энергетики для повседневных нужд человечества привели к возникновению обширных профессиональных групп людей, подвергающихся производственному облучению в контролируемых условиях. Наряду с прогрессом в эксплуатации энергии атомного ядра, активно разрабатывались научные основы радиологической безопасности персонала, контактирующего с источниками ионизирующего излучения на рабочих местах, и почти сразу возник научный интерес к проблеме отдаленных последствий профессионального облучения родителей для здоровья последующих поколений. На протяжении многих десятилетий проводились многочисленные эпидемиологические исследования, ориентированные на оценку эффектов производственного облучения родителей у потомков, однако до сих пор эти вопросы остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения.

Анализ риска развития рака среди 105950 детей, родившихся в 1921-1984 гг. от работников, входящих в Американское общество рентгентехников, не обнаружил убедительных доказательств повышенного риска онкологического заболевания в детском возрасте у потомков в связи с профессиональным радиационным облучением родителей [162]. Анкетирование 6730 рентгенологов, состоящих в Организации диагностических и терапевтических рентгенологов в Великобритании, касающееся репродуктивных исходов и состояния здоровья их детей, показало, что риск серьезных ВПР, хромосомных аномалий и рака не отличался от общих показателей в популяции [163]. Статистически значимое превышение риска хромосомных аномалий, кроме синдрома Дауна, у детей рентгенологов-женщин (ОР 3,9, 95% ДИ 1,3-9,0) и близко к значимому уровню увеличение риска рака у детей рентгенологов-мужчин (ОР 2,7, 95% ДИ 0,9-6,5) авторы интерпретируют с осторожностью в связи с малым числом наблюдений;



взаимосвязь «доза-реакция» не была изучена из-за отсутствия доступных сведений о долгосрочных профессиональных дозовых нагрузках рентгенологов.

Вместе с тем, Shakhathreh FM. [164] описывает существенные проблемы репродуктивного здоровья, о которых сообщили рентгенологи в Иордании. В частности, установлены статистически значимые связи между воздействием радиации на рабочем месте и выкидышами (относительный риск 1,67, процент атрибутивного риска 40%), ВПР (10,0 и 90%, соответственно), мертворождением (7,0 и 86%) и бесплодием (4,5 и 78%). Кроме того, отмечено, что проблемы репродуктивного здоровья усугублялись с увеличением продолжительности воздействия рентгеновского излучения и колебались от 17% (для лиц, подвергавшихся воздействию в течение 1-5 лет) до 91% (для лиц, подвергавшихся воздействию более 15 лет).

Опасения, что профессиональное воздействие ионизирующего излучения среди хирургов-ортопедов может иметь пагубные последствия для здоровья их будущего потомства, побудили Zadeh H.G. и Briggs T.W. [165] провести анкетирование среди членов Британской ассоциации ортопедов. В качестве контроля было проведено анкетирование среди акушеров-гинекологов аналогичного возраста. В сравнении с национальными данными, установлен более высокий уровень врожденных аномалий у потомков в обеих группах по сравнению с популяционными данными ( $p < 0,001$ ). Однако статистически значимых различий в частоте ВПР между потомками хирургов-ортопедов и акушеров-гинекологов не выявлено ( $p = 0,78$ ), что позволило авторам предположить, что повышенная частота пороков, наблюдаемая в обеих группах, скорее всего, связана с другими факторами, а не с воздействием рентгеновских лучей.

Связь между радиационным воздействием на семенники и соотношением полов у потомков изучалась методом анкетирования среди врачей-мужчин, работающих полный рабочий день в отделениях ортопедической хирургии [166]. Многомерный логистический регрессионный анализ указал на самый высокий удельный вес потомков женского пола ( $p = 0,009$ ) среди врачей отделения, где

предполагаются наибольшие кумулятивные дозы на семенники. Для подтверждения связи между облучением яичек и низким удельным весом потомков мужского пола авторы обосновывают необходимость более крупных исследований, в которых измеряются дозы, накопленные до зачатия в различные временные периоды, с разделением эффектов на сперматогонии и сперматиды.

Исследование неблагоприятных перинатальных исходов в когорте потомков пилотов авиакомпаний и бортпроводников с точки зрения преконцептивного воздействия космического излучения на родителей не выявило статистически значимого повышенного риска смерти потомков в перинатальный период, низкой массы тела при рождении, преждевременных родов и ВПР (дефектов нервной трубки, расщелины неба и губы, гипоспадии и синдрома Дауна) у детей работников авиалиний [167].

В 1990-е годы сообщалось о врожденных аномалиях среди детей, отцы которых служили на борту норвежского ракетно-торпедного катера, в связи с чем по запросу Королевского военно-морского флота Норвегии было проведено дополнительное исследование ВПР у потомков личного состава [168]. Подтверждено, что служба на борту ракетно-торпедного катера была связана с повышенным риском ВПР и мертворождением у потомков: коэффициент отношения распространенности (prevalence ratio) ВПР составил 4,0 (95% ДИ 1,9-8,6), мертворождения или смерти в течение первой недели – 4,1 (95% ДИ 1,7-9,9). Авторы признают, что причины этих результатов неизвестны, и в качестве возможных факторов указывают не только радиационное воздействие, но и влияние электромагнитных полей, паров нефти и нефтепродуктов, а также выхлопных газов и шума на борту судна.

Оценки риска развития рака у детей в зависимости от рода занятий родителей среди 3838 детей, больных раком, и 7629 детей из контрольной группы не выявили никакой связи детского рака с преконцептивным воздействием ионизирующей радиации; дополнительное изучение воздействия химических веществ показало небольшое, но статистически значимое повышение риска развития лейкемии и острого лимфобластного лейкоза среди детей, чьи отцы

подвергались воздействию выхлопных газов и/или вдыхания твердых частиц углеводородов [169].

Целый ряд эпидемиологических исследований посвящен изучению причинно-следственных связей преконцептивного радиационного воздействия на производстве с неблагоприятными исходами у потомков работников атомной отрасли. Одна из работ, впоследствии обозначенная как «гипотеза Гарднера», вызвала заметный отклик в многочисленных публикациях.

Среди детей вблизи атомного комплекса «Селлафилд» на основе исследования «случай-контроль» была выявлена повышенная заболеваемость лейкемией и неходжкинской лимфомой, ассоциированная с занятостью отца и зарегистрированной преконцептивной внешней дозой проникающей радиации во время работы на заводе: относительный риск для детей, отцы которых работали в Селлафилде на момент зачатия, составил 2,44 (95% ДИ 1,04-5,71), для детей отцов, получивших суммарную преконцептивную дозу ионизирующего излучения 100 мЗв и более – 6,42 (1,57-26,3) [94].

Обнаружение этого эффекта привело к множеству разнообразных эпидемиологических исследований и пересмотру ранее полученных оценок. Ряд авторов подвергли критике эти результаты, утверждая, что лейкемогенный агент вряд ли является радиационным воздействием на отца как таковым, а скорее воздействием другого фактора, который коррелирует с полученным облучением [170]. Little M.P. и соавт. [171] усомнились в предыдущих оценках в когорте потомков жертв атомной бомбардировки в Японии на том основании, что случаи лейкемии могли быть занижены в первые годы после взрывов, и вновь провели анализ лейкемии, лимфомы и других злокачественных новообразований и смертности от неопухолевых заболеваний у первого поколения потомков этой когорты. Согласно заключению авторов, имелась некоторая тенденция к увеличению тренда в связи с преконцептивными дозами отцов для неходжкинской лимфомы, но значимость этого эффекта почти полностью объяснялась единственным случаем; отмечена также положительная тенденция в связи с материнскими дозами на гонады для всех злокачественных опухолей,

кроме лейкемии и неходжкинской лимфомы, среди родившихся до 1951 г., однако этот эффект наблюдался только в Хиросиме и только у потомков мужского пола.

Roman E. и соавт. [172] выполнили исследование «случай-контроль» в южных графствах Великобритании – Беркшире и Хэмпшире, для изучения связи между лейкозом и неходжкинской лимфомой в детском возрасте и работой родителей в атомной отрасли. Результаты позволили предположить, что дети отцов, которых контролировали на предмет воздействия внешнего проникающего ионизирующего излучения на предприятии, могли подвергаться повышенному риску развития лейкемии до достижения пятилетнего возраста, однако эта находка была основана на небольших цифрах и, по мнению авторов, могла быть случайной.

Urquhart J.D. и соавт. [173] провели аналогичное исследование в северной области Шотландии, в районе ядерной установки Дунрей. Отмечено, что повышенная заболеваемость лейкемией и неходжкинской лимфомой среди детей до 15-летнего возраста в районе Дунрей не может быть объяснена родом занятий отца или воздействием на отцов внешнего ионизирующего излучения до зачатия детей. Наблюдаемую связь между использованием пляжей вокруг ядерного объекта и развитием детской лейкемии и неходжкинской лимфомы авторы расценили как возможный артефакт множественного тестирования и систематические ошибки воспоминаний.

В ходе последовавших научных дебатов, где, в том числе, обсуждалась биологическая правдоподобность интерпретации «гипотезы Гарднер», наследуемость лейкемии и сравнение генетических рисков, был сделан вывод об отсутствии генетической основы для причинно-следственной связи между детской лейкемией и преконцептивным облучением отца, что, скорее всего, было «случайной находкой» или результатом влияния инфекционного фактора и/или миграции населения [174].

Десятилетие спустя, Dickinson H.O. и соавт. [175] выполнили когортное исследование солидных раков среди 266710 живорождений в Камбрии в 1950–1991 гг. с последующим наблюдением до 25-летнего возраста. Среди детей

работников радиационно опасных зон наблюдался незначительно повышенный риск солидных опухолей (относительный риск 1,5, 95% ДИ 0,9-2,4,  $p=0,09$ ), определяемый в основном повышенным риском развития рака, за исключением лейкозов, лимфом, опухолей ЦНС и гендерно-специфичных раков, что частично объяснялось различными моделями родительской миграции. Среди детей персонала радиационных производств не было выявлено повышения риска рака при увеличении прекоцептивной отцовской дозы внешнего облучения (коэффициент относительного риска на 100 мЗв для всех солидных опухолей 0,6, 95% ДИ: 0,1-1,8,  $p=0,52$ ). Таким образом, профессиональное прекоцептивное облучение отцов не было признано фактором риска возникновения солидных опухолей у их детей.

Вместе с тем, среди 248097 живорождений и 3715 мертворождений в графстве Камбрия в 1950-89 гг. была обнаружена значительная положительная связь между риском мертворождения и общим воздействием внешнего ионизирующего излучения на отца до зачатия (скорректированное отношение шансов на 100 мЗв 1,24 [95% ДИ 1,04–1,45],  $p=0,009$ ). Риск был выше для мертворождений с врожденными аномалиями и был самым высоким для девяти мертворождений с дефектами нервной трубки [176].

Doyle P. и соавт. [177] провели анализ перинатальных исходов в профессиональной группе работников атомной промышленности Великобритании (11697 мужчин и 1903 женщины). Авторы не обнаружили доказательств связи между воздействием низкоуровневой ионизирующей радиации до зачатия и повышенным риском неблагоприятного репродуктивного исхода у мужчин, работающих в атомной промышленности. Тем не менее, среди матерей-работниц наблюдался высокий риск мертворождения и выкидышей на ранних сроках (менее 13 недель беременности), но дозовой зависимости не отмечено. Риск каких-либо серьезных пороков развития или определенных групп ВПР не был связан с фактом работы матери на предприятии или прекоцептивной дозой производственного облучения.

На малую вероятность причинно-следственной связи ВПР у потомков с радиационным облучением родителей указывают Sever L.E. и соавт. [178], описывая исследование «случай-контроль» в двух округах на юго-востоке штата Вашингтон, где Хэнфордский ядерный комплекс был основным работодателем. Сопоставление количественного индивидуального измерения внешнего проникающего ионизирующего излучения на все тело у сотрудников Хэнфорда и исходов в виде двенадцати конкретных типов ВПР у потомков обозначило два дефекта, врожденный вывих бедра и трахеопищеводный свищ, показавших статистически значимую связь с фактом работы родителей на ядерном объекте, но не с радиационным воздействием на родителей. Оценка других дефектов, включая синдром Дауна, зависимость которых от радиации считалась наиболее вероятной, не выявила никаких доказательств такой связи.

Петрушкина Н.П. и соавт. [179], анализируя частоту синдрома Дауна среди 5273 потомков работников ПО «Маяк», подвергшихся преконцептивному внешнему гамма-облучению в дозах до 486,27 сГр, не нашли ассоциации между анеуплоидией и преконцептивным облучением родителей, отметив преобладание синдрома у потомков матерей старше 30 лет.

Анализ показателей заболеваемости 1010 внуков работников радиохимического предприятия ПО «Маяк», которые имели профессиональный контакт с внешним, преимущественно  $\gamma$ -излучением, и аэрозолями  $^{239}\text{Pu}$  в период становления производства, не выявил увеличения общей заболеваемости в раннем возрасте, частоты ВПР и новообразований при сопоставлении с группой внуков лиц, проживающих на данной территории в это же время, но не имевших контакта с ионизирующими излучениями [180].

Сравнительный анализ частоты врожденных пороков развития у новорожденных детей в семьях работников основных цехов Смоленской АЭС и выявление их связи с профессиональным облучением отцов выделил период 1989-1998 гг., когда суммарная частота рождения детей с ВПР в семьях мужчин-работников была статистически значимо выше, чем в семьях мужчин группы сравнения. В свою очередь, превышение частоты ВПР у потомков персонала АЭС

было обусловлено долей пороков многофакторного генеза [181]. В недавно проведенном исследовании в семьях работников четырех АЭС: Смоленской, Курской, Калининской и Нововоронежской атомных станций [182], накопленные прекоцептивные индивидуальные дозы которых, согласно расчетам, в среднем не превышали 30 мЗв, не было выявлено влияния профессионального облучения и материнского фактора (возраст и осложнения в период беременности) на состояние здоровья новорожденных.

Оценка риска рождения ребенка с ВПР в связи с профессиональным воздействием ионизирующего излучения низкого уровня в прекоцептивный период среди персонала крупнейшей АЭС Канады не показала повышенного риска ни среди отцов, ни среди матерей - работников атомной энергетики [183].

Между тем, оценка показателей общей смертности среди потомков первого поколения отцов, подвергшихся прекоцептивному облучению на ПО «Маяк», явно обозначила, что в интервале доз облучения выше 100 мГр в год, предшествующий зачатию, в когорте потомков мужского пола риск смерти был в 1,6 раза выше, чем в группе потомков, отцы которых имели "нулевую" дозу [184].

Изучение рака среди потомков работников атомной отрасли, контролируемой Управлением по атомной энергии Великобритании, показало, что частота лейкемии у детей, чьи отцы подверглись прекоцептивному облучению в суммарной дозе  $\geq 100$  мЗв, была в 5,8 раза выше, чем у детей, зачатых до того, как их отцы начали работать в атомной промышленности (95% ДИ 1,3-24,8), но этот вывод основан на единичных случаях [185].

Sorahan T. и Roberts P.J. [186] проанализировали профессиональные данные отцов, собранные в рамках Оксфордского исследования детского рака, для 15279 детей, умерших от рака в Англии, Уэльсе и Шотландии в период 1953-1981 гг., и для такого же количества контролей. Относительные риски для расчетных доз внешнего облучения были близки к единице, а для воздействия радионуклидов относительный риск составил 2,87 (95% ДИ 1,15-7,13). Эти результаты позволили предположить, что воздействие радионуклидов на отца является более вероятным фактором риска развития рака у детей, чем воздействие внешнего излучения.

Декадой позже Sorahan T. и соавт. [187] в анализе рака у потомков персонала радиационно опасных производств отметили, что, хотя отцы детей с неходжкинской лимфомой чаще были работниками радиационной сферы, риск был наиболее выражен у тех, у кого дозы были ниже уровня обнаружения. Повторный анализ с учетом обновленной дозиметрической информации установил, что риск неходжкинской лимфомы у потомков не был связан с дозами радиации, полученными отцом до зачатия, и более вероятно, связан с повышенным воздействием некоторых инфекционных агентов вследствие высокого уровня смешения населения.

В обзоре трансгенерационных эффектов указано, что, хотя исследования на животных показали, что воздействие высоких доз на половые железы может вызывать наследственные генетические изменения, этот эффект не был однозначно продемонстрирован в эпидемиологических исследованиях, и трансгенерационные эффекты радиации не оказывают существенного влияния на здоровье человека [188]. Приводя ряд работ с доказательствами неблагоприятных наследуемых эффектов в результате преконцептивного радиационного воздействия на родителей, авторы обзора указывают на методологические проблемы данных исследований, в частности, на получение сведений из анкет, ограниченную дозиметрию, отсутствие учета ряда фоновых факторов, особенности статистического анализа.

В научных положениях Публикации 103 Международной комиссии по радиационной защите [4] в отношении риска наследуемых эффектов сделан вывод, что на данный момент не представлено прямых доказательств того, что радиационное воздействие на родителей приводит к избыточному выходу наследственных заболеваний у их потомков.



## 1.4 Преконцептивное облучение материнского организма

Отдельный пласт исследований посвящен радиационному воздействию на материнский организм. В контексте оценки генетического риска радиационное облучение женщин является проблемой, которая всё ещё актуальна и имеет исключительное значение [76]. Особый научный интерес к этой теме обусловлен биологическими особенностями женского организма и спецификой физиологического ответа на радиационное воздействие.

Яичник - уникальная структура женского организма, в которой одновременно представлены различные морфогистологические единицы - от примордиальных до доминантных фолликулов [189]. Фолликулогенез является последовательным процессом клеточной пролиферации и дифференцировки для формирования более высоких уровней организации клеток с параллельно развивающейся физиологической атрезией фолликулов. Известно, что создание пула фолликулов, доступных для селекции и овуляции, представляет собой многогранный, жестко регулируемый процесс, охватывающий период от эмбрионального развития до первого репродуктивного цикла организма. У мышей это развитие может произойти всего за несколько недель, но у человека оно длится годами [190]. В женском организме нерастущая популяция фолликулов, составляющих овариальный резерв, определяется при рождении и служит резервуаром будущей фертильности. Этот резерв спящих примордиальных фолликулов и механизмы, контролирующие их избирательную активацию, имеют первостепенное значение для определения исходов фертильности у женщин [191].

Считается установленным, что у млекопитающих самка рождается с фиксированным количеством ооцитов в яичниках, которое с годами прогрессивно уменьшается без возможности возобновления [192]. Между тем, сперматогенез - это процесс динамической дифференцировки клеток, начинающийся в пубертатном периоде и продолжающийся до глубокой старости. Период полного сперматогенеза у человека составляет 73-75 дней [193, 194].

Реакция на гонадотоксичные воздействия, включая ионизирующую радиацию, зависит от стадий созревания зародышевых клеток. Если для сперматогенеза установлено, что сперматогонии более радиочувствительны, чем сперматоциты или сперматиды [195], и в дифференцирующихся сперматогенных клетках геномная нестабильность ограничена во времени, тогда как в сперматогониальных стволовых клетках она может сохраняться на протяжении всей жизни [194]; то для зрелых и созревающих ооцитов ионизирующее излучение с высокой мощностью дозы более мутагенно [196], для незрелых ооцитов выявлена устойчивость к уничтожению клеток и мутагенному воздействию радиации. Nakamura N. и соавт. [197], рассматривая биологические процессы, участвующие в формировании этой радиорезистентности, поясняют, что покоящиеся ооциты располагаются преимущественно в кортикальной области яичника, где количество кровеносных сосудов очень мало, и, следовательно, эта область находится в гипоксии.

Многие авторы, описывая механизмы радиационного повреждения женской репродуктивной системы, подчеркивают важность гормональной регуляции яичников и, в частности, гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, нарушение любого компонента которой может поставить под угрозу репродуктивные результаты [189, 198, 199]. Griffiths M.J. и соавт. [200] в обзоре последствий лучевой терапии рака для женской репродуктивной системы отмечают, что, несмотря на достаточно известные риски в виде повреждения яичников и истощения резерва примордиальных фолликулов, механизмы потенциального повреждения матки недостаточно изучены. Хотя миометрий, сосудистая сеть и клетки-предшественники эндометрия, возможно, являются мишенями, очевидно, что необходимы дальнейшие исследования, наилучшим ориентиром для которых могут служить хорошо контролируемые модели на животных.

В недавно проведенном исследовании Griffiths M.J. и соавт. [201] изучали механизмы, лежащие в основе радиационного повреждения матки, и установили, что гамма-облучение всего тела у самок мышей вызвало обширное повреждение ДНК и апоптоз в клетках матки. При переносе здоровых донорских эмбрионов

облученным мышам с удаленными яичниками была отмечена резорбция плода в середине беременности в 100%, что указывает на нарушение развития плаценты. В соответствии с этой гипотезой, гамма-облучение нарушало децидуальную реакцию у мышей и функцию первичных стромальных клеток эндометрия. Кроме того, вызывало дисфункцию эндотелия маточных артерий, вероятно, препятствуя адекватному ремоделированию кровеносных сосудов на ранних сроках беременности. Авторы заметили, что когда мыши с дефицитом проапоптотического белка PUMA подвергались гамма-облучению, апоптоз в матке предотвращался, а децидуализация, сосудистая функция и беременность восстанавливались, что указывает на то, что PUMA-опосредованный апоптоз является ключевым механизмом и его ингибирование может представлять собой потенциальную стратегию сохранения фертильности.

Russell L.B. и соавт. [196], анализировали индуцируемость наследственных мутаций у самок млекопитающих с помощью теста специфического локуса мышей. Показано, что частота радиационно-индуцированных мутаций у эмбрионов, плодов и новорожденных самок в целом ниже, чем в зрелых и созревающих ооцитах взрослых. Характерной особенностью мутаций конкретного локуса, индуцированных в ооцитах, является то, что они включают значительно более высокий процент крупных (мультилокусных) поражений, чем мутации, индуцированные в сперматогониях. Ломаева М.Г. и соавт. [2] изучали уровень нестабильности генома у потомства самок мышей, подвергшихся в прекоцептивном периоде дозам радиации 0,5, 1 и 2 Гр. Установлено, что полиморфизм фрагментов ДНК в геноме соматических клеток у потомства мышей-самок, подвергшихся воздействию 2 Гр, был выше, чем у потомства мышей-самцов, подвергшихся воздействию в тех же дозах. Радиационно-индуцированная трансгенерационная нестабильность генома при увеличении дозы прекоцептивного облучения самок мышей была более выражена в ДНК постмитотических тканей (ДНК крови и мозга), чем в ДНК пролиферирующих тканей.

В последнее время наблюдается интерес к потенциальным рискам трансгенерационного воздействия радиации на женский организм с позиций эпигенетики [202]. Так, Leung C.T. и соавт. [203] исследовали молекулярные механизмы, лежащие в основе эпигенетических изменений и трансгенерационных репродуктивных нарушений, вызванных низкими дозами радиации в половых клетках. Результаты показали, что радиация может изменить экспрессию кластера генов, связанного с реакциями на повреждение ДНК. Более того, наблюдаемые эпигенетические модификации, индуцированные ионизирующим излучением, опосредованы изменением ремоделирования хроматина и функции теломер. Это исследование впервые продемонстрировало, что ионизирующее излучение может изменить эпигеном половых клеток, приводя к трансгенерационным репродуктивным нарушениям.

Экстраполяция экспериментальных данных с животных на человека является чрезвычайно трудной проблемой. Менее разработаны подходы к переносу данных по степени выраженности и длительности реакций организма при протяженных и многократных радиационных экспозициях [204]. В связи с этим тема пролонгированного преконцептивного облучения материнского организма занимает особое положение в эпидемиологических работах.

Blatt J. [205] описал репродуктивные исходы пролонгированной лучевой терапии среди женщин, перенесших рак в детском возрасте: у женщин с опухолью Вильмса, получивших абдоминальное облучение в дозе не менее 20 Гр, было описано увеличение частоты самопроизвольных аборт, рождения детей с низкой массой тела при рождении и неонатальной смертности; у выживших после болезни Ходжкина, подвергшихся как лучевой, так и химиотерапии, отмечен повышенный риск самопроизвольных аборт; увеличения риска врожденных пороков развития или детского рака не наблюдалось. Тем временем, Chiarelli A.M. и соавт. [206] не обнаружили доказательств повышенного риска самопроизвольного аборта у женщин, перенесших детский рак и подвергшихся лучевой терапии брюшной полости и таза, но отметили увеличение риска

перинатальной смертности и рождения ребенка с низкой массой тела с увеличением дозы лучевой терапии, направленной на брюшную полость.

Воздействие терапевтического облучения на матку в детстве уменьшает объем матки у взрослых и приводит к повышенному риску осложнений беременности и неблагоприятных исходов беременности [207]. По данным Reulen R.C. и соавт. [208], женщины, перенесшие детский рак и получавшие абдоминальную лучевую терапию, имеют в три раза выше риск преждевременных родов, в два раза выше риск низкого веса новорожденных и незначительно повышенный риск выкидыша. В целом, у выживших женщин рождалось значительно меньше потомков, чем ожидалось, особенно у тех, кто подвергся облучению брюшной полости или головного мозга.

Аналогичные результаты приводят Oktem O. и соавт. [209], отмечая, что радиация губительна как для яичников, так и для матки, вызывая тем самым серьезные неблагоприятные последствия для женской репродуктивной функции в виде бесплодия, преждевременной недостаточности яичников, выкидышей, ограничений роста плода, перинатальной смертности, преждевременных родов, рождения детей, слишком маленьких для гестационного возраста, преэклампсии и аномальной плацентации. Риск врожденных пороков развития, генетических нарушений и рака, по-видимому, низок, за исключением риска рака у потомков, рожденных от матерей с зародышевыми мутациями, предрасполагающими к раку [198, 210].

Teh W.T. и соавт. [211] в обзоре литературы, касающейся облучения матки, фертильности и исходов беременности после пролонгированной лучевой терапии, отмечают, что суммарные дозы облучения матки менее 4 Гр, по-видимому, не нарушают функцию матки; в дозе 12 Гр – позволяют предположить, что беременность возможна, но с более низкой плодовитостью и большим количеством осложнений; свыше 25 Гр в детском возрасте и более 45 Гр у взрослых – требуют консультирования пациенток и избегания попыток беременности. По данным Signorello L.B. и соавт. [212], облучение матки и яичников значительно повышало риск мертворождения и неонатальной

смертности потомков при суммарных дозах более 10 Гр. Кроме того, у девочек, получавших лечение до менархе, облучение матки и яичников в суммарных дозах всего 1,00–2,49 Гр в дальнейшем значительно повышало риск мертворождения или неонатальной смертности.

Отмечено, что женщины, у которых после лучевой терапии сохраняется достаточная функция яичников, могут забеременеть естественным путем, но при родах у них тонкий и/или фиброзный миометрий, что ставит под угрозу безопасные роды и последующую беременность. Важно подчеркнуть, что даже при использовании донорских ооцитов у женщин, подвергшихся лучевой терапии, чаще наблюдались преждевременные роды и новорожденные с низкой массой тела [200].

Международная группа по гармонизации рекомендаций по отдаленным последствиям детского рака (The International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group) систематически оценивает качество имеющихся данных о неблагоприятных акушерских исходах у детей, подростков и молодых людей, переживших рак. Согласно практическим рекомендациям от 2021 г. [213], выжившие от рака женщины, подвергшиеся лучевой терапии, затрагивающей область матки, должны знать о риске неблагоприятных акушерских исходов, таких как выкидыш (доказательства среднего качества), преждевременные роды (доказательства высокого качества) и низкий вес при рождении (доказательства высокого качества); нет никаких подтверждений повышенного риска рождения ребенка с врожденными аномалиями (доказательства высокого качества).

Связь между диагностическим облучением родителей и риском развития нейробластомы у потомства исследовали Patton T. и соавт. [214], используя данные исследования «случай-контроль». В целом, не было обнаружено никакой связи между воздействием радиации на мать и риском нейробластомы (отношение шансов 1,0; 95% ДИ 0,7-1,3). Анализ воздействия диагностического облучения на мать по конкретным анатомическим участкам не выявил связи с облучением гонад [ОШ 1,0; 95% ДИ 0,5-2,0]. Uchida I.A. и соавт. [215] описывают более высокую частоту рождения детей с трисомией, зачатых после

диагностического облучения брюшной полости пациенток, однако средний возраст этих матерей был значительно выше, чем во всей выборке.

В когорте женщин, наблюдавшихся по поводу подросткового идиопатического сколиоза, Goldberg M.S. и соавт. [216] оценили связь между воздействием ионизирующего излучения при диагностической рентгенографии, полученной в подростковом возрасте, и последующими неблагоприятными репродуктивными исходами во взрослом возрасте в зависимости от суммарной дозы на яичники. Отмечено, что риски неудачных попыток забеременеть, самопроизвольные аборты и врожденные пороки развития в группе подростков с идиопатическим сколиозом были выше, чем в контроле, но отношения шансов не увеличивалась монотонно в зависимости от дозы на яичники. Скорректированная средняя масса тела потомков при рождении уменьшалась с увеличением дозы на 37,6 г на сГр (стандартная ошибка 23,5 г на сГр). Согласно современным взглядам в отношении последствий диагностического облучения матерей установлено, что отдельные диагностические лучевые процедуры (менее 50 мГр) не связаны с увеличением смертности (выкидыш или мертворождение), генетическим повреждением, тератогенностью, нарушением роста, умственной отсталостью потомков или бесплодием [202].

Оценка отдаленных эффектов радиационного воздействия вследствие аварии на Чернобыльской АЭС показала, что дети, родившиеся у женщин, беременность у которых наступила спустя три месяца после аварии, отличались наиболее низкой массой тела при рождении, чаще рождались недоношенными и среди них наблюдалась самая высокая общая заболеваемость [217]. Анализ состояния репродуктивного и соматического здоровья женщин, непосредственно облученных на следе ядерного взрыва 29 августа 1949 г. на Семипалатинском полигоне, а также их потомков в первом и втором поколениях, показал высокую распространенность экстрагенитальной и гинекологической патологии как у подвергшихся радиационному воздействию женщин, так и у их дочерей и внуков [218]. Железникова Л.И. [128], анализируя радиационное загрязнение территории Алтайского края вследствие испытаний на Семипалатинском

полигоне, указывает, что на фоне последовательного снижения уровня младенческой смертности в целом по краю определяется ее "всплеск" в 1975-79 гг. ( $p < 0,001$ ), когда в процесс воспроизводства населения вступила когорта женщин, родившихся в 50-х годах и получивших максимальные популяционные дозы радиационного воздействия; рост показателей в 1991-1995 гг. объясняется второй волной последствий ядерных испытаний, когда основное участие в воспроизводстве принимали дочери женщин, родившиеся в семидесятых годах. Кроме того, среди облученного населения Алтайского края установлено, что наиболее существенные отклонения в состоянии здоровья у детей первого и второго поколений потомков облученных людей наблюдаются у девочек, у детей облученных матерей и у внуков облученных прародителей по материнской линии [127].

Метаанализ данных о профессиональном преконцептивном облучении матерей обозначил повышенные риски ранних выкидышей среди женщин, работающих с радиацией [219], включая так называемые «профессиональные риски, связанные с врачами» [220, 221]. Среди ветеринаров, которые сообщили о проведении более пяти рентгенографических исследований в неделю, отмечен статистически значимо высокий риск самопроизвольного аборта по сравнению с теми, кто проводил пять или меньше (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,17-2,82) [222]. Более высокий риск развития атопических расстройств у детей, включая атопический дерматит (ОШ 1,64, 95% ДИ 1,44-1,87), в связи с профессиональной деятельностью матерей описывают Wang I.J. и соавт. [223].

Применительно к производственному преконцептивному облучению матерей-работниц в условиях предприятий атомной промышленности установлен повышенный риск внутриутробной гибели плода [177], увеличение заболеваемости раком у потомков [224]. Однако авторы отмечают существенные ограничения своих исследований, связанные с методологией сбора информации, качеством оценки радиационного воздействия, небольшим количеством случаев и контролей, эффектом множественных сравнений [225], значительной



неопределенностью оценки рисков [226] и, в отдельных случаях, опровергают свои выводы в более поздних работах [227].

Между тем, некоторые ученые считают, что отсутствие четких доказательств воздействия радиации на человека, вероятно, не является результатом каких-либо проблем в используемых методологиях, а может быть связано, в основном, с биологическими свойствами [197]. Так, Grive K.J. и Freiman R.N. [228], рассматривая клеточные и молекулярные механизмы, с помощью которых устанавливается овариальный резерв, подчеркивают наличие важного «контрольного пункта», который обеспечивает выживание в материнском организме только ооцитов самого высокого качества. Аналогичное суждение приводят Марченко Л.А. и соавт. [189], указывая на возможный механизм «контроля качества», с помощью которого дефектные в результате неблагоприятных воздействий ядра теряются и здоровые ооциты формируют примордиальные фолликулы. Brent R.L. [229] подчеркивает важность феномена «всё или ничего», обсуждая отсутствие убедительных доказательств того, что мутации зародышевой линии, вызванные ионизирующей радиацией, проявляются как наследственное заболевание у потомков людей.

Таким образом, изучение стохастических эффектов прекоцептивного облучения матерей сохраняет свою актуальность. По оценкам многих исследователей, эффектам радиационного воздействия на материнский организм уделяется гораздо меньше внимания [225, 230], что требует дальнейшего изучения.

### **1.5 История представлений о наследуемых эффектах в международной системе радиационной безопасности**

В 1948 г. впервые в рекомендации МКРЗ было введено понятие «критические органы» - «органы, облучение которых этой дозой причиняет

наибольший вред живому организму», к ним были отнесены гонады; было продекларировано, что при облучении гонад возможно повреждение генетических структур, ответственных за передачу наследственной патологии. Если вначале обсуждалась опасность облучения для людей, непосредственно работающих с источниками ионизирующих излучений, то в дальнейшем особое внимание стали уделять радиационной безопасности следующих поколений [7, 231].

Первые специальные документы МКРЗ, содержащие научные принципы к обоснованию ограничений облучения лиц репродуктивного возраста, были созданы в 1966 г. и 1969 г., в которых гонады, наряду с красным костным мозгом, относились к наиболее радиочувствительным критическим органам.

МКРЗ в 1978 г. ввело понятие эффективной дозы как меры радиогенного риска, позволяющей учитывать ущерб, наносимый организму ионизирующей радиацией при любом сценарии облучения: остром, хроническом, облучении всего тела, отдельных его участков или даже отдельных органов. Первоначально предполагалось, что наибольший вред, связанный с действием ионизирующего излучения, будет реализован в последующих поколениях, и для гонад был принят наиболее высокий коэффициент (позднее названный взвешивающий коэффициент ткани, учитывающий различия в радиочувствительности тканей к индукции стохастических эффектов) – 0,25 от общей величины ущерба для всех облучаемых органов, принятых за единицу. По мере накопления знаний, полученных из эпидемиологических исследований о сравнении вклада генетических эффектов в ущерб здоровью, эта точка зрения претерпела изменения.

Аргументация разделения биологических эффектов на стохастические и детерминированные дана МКРЗ в 1990 г. Генетические (наследственные) последствия в международной системе радиационной безопасности отнесены к стохастическим эффектам облучения. Сделанные оценки доз пороговых эффектов изменили представление о радиочувствительности мужских и женских гонад. Было показано, что яичники по эффекту стерильности более чувствительны, чем семенники; наследуемые эффекты определены как подлежащие контролю. Однако сделано уточнение, что ранее оценки риска генетических радиационно-

индуцированных эффектов были завышены и включали, наряду с менделевскими и хромосомными, также и многофакторные заболевания (включая врожденные пороки развития), которые в новую оценку в тот период не были включены. Взвешивающий коэффициент для гонад в оценке эффективной дозы был уменьшен и стал составлять 0,2 от величины ущерба для всех облучаемых органов, принятых за единицу. Генетически значимая доза определена как доза, полученная к 30-ти летнему возрасту (т.е. среднему репродуктивному возрасту) и составляющая 40% от суммарной дозы [4, 231].

К методам оценки наследуемых эффектов в международной системе радиационной безопасности относятся прямой метод и метод удваивающей дозы. Прямой метод на основе результатов цитогенетического анализа позволяет оценить абсолютную вероятность наследственных нарушений, вызванных радиацией, по частоте доминантных мутаций. Учитывая отсутствие данных о радиационно-индуцированных заболеваниях человека, с 1950-х годов разрабатывались косвенные методы. Одним из таких методов, который используется с начала 1970-х годов до сих пор, является метод удваивающей дозы. Удваивающая доза (DD) – это доза излучения, необходимая для создания дополнительно такого числа мутаций, которое возникает спонтанно в одном поколении. В идеале, она оценивается с помощью отношения средних уровней спонтанной и индуцированной мутации для заданного набора генов [4]. Значение DD, использованное до выхода отчета НКДАР ООН от 1993 г., было равно 1 Гр (для хронического воздействия излучения с низкой ЛПЭ) и полностью основывалось на данных по спонтанным и индуцированным уровням рецессивных мутаций, полученных для семи генов мышей.

В дальнейшем, достижения теоретических и экспериментальных исследований в области генетики человека позволили провести более точную оценку генетических рисков. В 2007 г. для пересмотренных оценок среднего уровня спонтанных мутаций, равного  $(2,95 \pm 0,64) \cdot 10^{-6}$  ген<sup>-1</sup> поколение<sup>-1</sup> для генов человека, и для среднего уровня индуцированных мутаций, равного  $(0,36 \pm 0,10) \cdot 10^{-5}$  ген<sup>-1</sup> Гр<sup>-1</sup> для генов мыши, новое значение удваивающей дозы стало

( $0,82 \pm 0,29$ ) Гр. Так как эта оценка мало отличалась от используемой ранее, чтобы избежать ненужной неточности, было предложено и далее использовать оценку DD для человека, равную 1 Гр при малой мощности дозы, отметив, что она изменена концептуально (т.е. с использованием данных по человеку для спонтанного и данных по мышам для индуцированного уровня), и подкреплена большим объемом данных, чем это было ранее [4, 232].

Положение, что доза, удваивающая спонтанные мутации у человека, находится в пределах 0,1-1 Зв, означает, что допустимые дозы облучения должны быть на уровне, вызывающем незначительное увеличение скорости возникновения мутаций у людей, которые ведут радиационно-опасные работы [7]. Основным принципом в международных рекомендациях по защите человека от облучения с 1990 г. является принцип снижения рисков стохастических эффектов до разумно достижимых уровней.

Получение новых доказательств о том, что большие многолокусные делеции генома составляют доминирующий класс радиационно-индуцированных мутаций, дало основания полагать, что только часть этих событий мультигенной утраты будет совместима с развитием зародыша/плода и живым рождением, и основные неблагоприятные генетические эффекты у человека, скорее всего, принимают форму мультисистемных аномалий развития, а не заболеваний, связанных с дефектом одного гена [4]. В связи с этим МКРЗ в 2007 г. пересмотрела ряд значений взвешивающих коэффициентов, существенно снизив взвешивающий коэффициент для гонад в оценке эффективной дозы облучения до 0,08, и предложила оценивать экспрессию генетических рисков только до второго поколения (дети и внуки). Однако Комиссия подчеркивает, что это снижение величины взвешивающего коэффициента для гонад не дает основания для допущения увеличения уровня контролируемого облучения гонад.

Согласно современным представлениям, общее предположение радиационной защиты состоит в том, что риск наследственных заболеваний в диапазоне малых доз линейно зависит от дозы, а порог дозы при этом отсутствует (линейная беспороговая модель) [145, 232]. Предполагая линейный характер

зависимости эффекта от дозы в области малых доз, суммарный вред, обусловленный избыточными случаями рака и наследуемых эффектов, сохранен МКРЗ неизменным и равен приблизительно 5% на Зв [4]. Наиболее значительное изменение в сравнении с прежней оценкой состоит в 6-8-кратном снижении коэффициента номинального риска для наследственных эффектов: в настоящее время коэффициенты вероятности развития наследственных заболеваний в двух первых поколениях с учетом радиационного вреда равны  $0,2 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$  для населения в целом и  $0,110^{-2} \text{ Зв}^{-1}$  для взрослых работников.

Было также отмечено, что почти все хронические заболевания имеют генетическую компоненту, но, поскольку большая часть их является мультигенной и многофакторной, мутационная компонента (т.е. связанность этих заболеваний с нарушением уровня мутации) мала, так что хронические заболевания дают минимальный ответ на радиационно-индуцированный рост уровня мутаций. Тем не менее, хронические многофакторные заболевания были включены в современную оценку наследственных рисков с разработкой методов оценки репрезентативности их частоты к повышению уровня мутаций (например, многофакторная пороговая модель).

В отношении эпигенетических процессов, контрастирующих с хорошо известной радиобиологической концепцией прямого повреждения ДНК, система радиационной защиты [4, 232] констатирует неопределенность их вклада в соотношение «доза - эффект» и полагает, что к настоящему времени невозможно убедительно обобщить данные по этим процессам для того, чтобы вынести суждения, необходимые для радиационной защиты.

В итоге, несмотря на то, что прямых доказательств существования радиационного риска наследственных заболеваний у человека не имеется, МКРЗ, учитывая достаточно убедительные экспериментальные наблюдения, для исключения возможной недооценки признала необходимым оставить риск наследственных эффектов в своей системе радиационной защиты.

## **1.6 Перспективные направления изучения наследуемых радиационных эффектов**

В Публикации 103 МКРЗ [4] выделены три равнозначных элемента, на которых основана разработка системы радиационной защиты: дозиметрия, экспериментальные исследования (радиобиология) и эпидемиология.

С целью улучшения дозиметрической составляющей расчета оценок наследственных рисков необходимо продолжение работ по моделированию геометрии внешнего облучения, биокинетики поступления и удержания в организме инкорпорированных радионуклидов. МКРЗ признает недостатки точности дозиметрических моделей и констатирует, что неопределенности оценок доз внутреннего облучения, включая биокинетику радионуклидов, превышают неопределенности оценок при внешнем облучении. В то же время снижение гонадного риска и его окончательное значение зависит от поступления новой информации и пересмотра подходов к оценке рисков наследственных заболеваний [4].

В отношении экспериментальных исследований дальнейшему анализу подлежат цитогенетические и молекулярно-генетические радиационно-индуцированные изменения с определением зависимости доза-эффект как для сценариев внешнего, так и внутреннего облучения. Прояснения требуют вопросы биотрансформации некоторых радионуклидов, радиочувствительности ДНК мыши и человека, генотоксических эффектов малых доз радиации.

Как в экспериментальной среде, так и среди облученных лиц существует потребность в исследованиях специфических маркеров повреждения ДНК при малых дозах ионизирующего излучения; в определении механизмов нарушения репарации радиационно-индуцированных геномных повреждений. Невыясненным вопросом в молекулярно-генетических исследованиях остается наследование предрасположенности к неоплазмам потомков лиц с радиационно-индуцированным раком.

Важным для оценки риска наследуемых пострадиационных последствий является продолжение исследований немишенных эффектов и эпигенетических процессов в экспериментальных условиях и среди потомков облученных лиц. Имеющиеся знания о роли индуцированной геномной нестабильности, эффекта свидетеля и адаптивного отклика в развитии радиационно-индуцированных биологических эффектов явно недостаточны для разработки мер радиационной защиты [4].

В качестве перспективных направлений в эпидемиологических исследованиях можно рассматривать: 1) поиски наследуемых эффектов среди потомков прекоцептивно облученных в результате аварийного воздействия радионуклидов на АЭС Фукусима-1, дальнейший мониторинг здоровья потомков ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и потомков лиц, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях; 2) продолжение наблюдения когорты потомков жертв атомной бомбардировки в течение следующих 20 лет, что важно для уточнения оценки рисков наследуемых эффектов [82]; 3) оценка неблагоприятных исходов беременности и родов, а также психофизического развития и соматического здоровья потомков лиц, перенесших терапевтическое облучение и подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в производственных условиях с опорой на индивидуальные оценки доз; 4) генетические последствия медицинского радиационного воздействия лиц, подвергшихся компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, интервенционному радиологическому вмешательству и др. [233].

Согласно планам Комитета по биологическим эффектам ионизирующей радиации (BEIR) [232] для последующего изучения радиационных эффектов, в том числе наследуемых, необходима организация всемирных консорциумов для регистрации технических данных и полученных пациентами доз от лучевой терапии, рентгеновских и изотопных методов визуализации с использованием единого подхода в сборе данных. В качестве примеров исследований, которые могут привнести новые и / или более качественные данные, Little M.P. и соавт. приводят более обширные исследования мертворождаемости, низкого веса при

рождении и других неблагоприятных исходов беременности у потомков облученных отцов, т.к. доступные данные скудны [188].

В связи с этим представляют интерес дальнейшие исследования среди потомков работников ПО «Маяк», когорты персонала которого насчитывает более 30 тыс. работников 1948-2015 гг. найма. Длительный период наблюдения, пролонгированное радиационное воздействие на персонал различными видами ионизирующего облучения, наличие индивидуальных измеренных доз облучения, четверть женского персонала предприятия, подвергшегося производственному облучению в репродуктивном возрасте, позволяют рассматривать когорту потомков работников ПО «Маяк» в качестве одной из наиболее исключительных в мировом масштабе для оценки наследуемых эффектов.

## **1.7 Заключение по обзору литературы**

Обзор литературы по вопросам наследуемых эффектов показал, что при всем многообразии генотоксикантов, вопрос пострadiационных наследуемых эффектов является наиболее разработанным. История изучения данной темы длится почти столетний период, в который проведены многочисленные эксперименты на животных, цитогенетические, молекулярно-генетические исследования и эпидемиологические оценки в человеческой популяции.

Однако, если в экспериментальных работах радиационно-индуцированные эффекты у потомства не вызывают сомнений, то результаты молекулярно-генетических и эпидемиологических исследований в различных когортах людей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, довольно противоречивы. Вклад радиационного облучения в наследуемую патологию у потомков остаётся на сегодняшний день нерешенной проблемой. Вследствие этого актуальность исследований роли радиационного фактора в генезе наследственных нарушений у потомства сохраняется.



Рассматривая возможные причины, объясняющие расхождения между результатами экспериментальных и эпидемиологических работ, следует отметить: более длительные жизненные циклы у человека (в том числе, эмбриогенеза); небольшое число потомков у человека; запланированные и, как правило, более высокие суммарные дозы радиационного воздействия в экспериментальных условиях; управляемый и более короткий интервал в эксперименте между облучением и зачатием; малая статистическая мощность эпидемиологических исследований; частая неопределенность дозиметрических характеристик и сценария облучения в прекоцептивный период в человеческой популяции; многообразие факторов нерадиационной природы в эпидемиологических работах, не позволяющее унифицировать исходные данные; отсутствие «феномена спонтанных аборт» у грызунов, приводящее к обнаружению различных наследуемых эффектов в эксперименте; длительный латентный период и вероятностный характер многих наследуемых заболеваний у человека.

Различия между итогами молекулярно-генетических и эпидемиологических исследований объясняются эволюционно сформированной «устойчивостью генетического материала» и механизмов генетической репарации у человека, элиминирующих мутации, что не способствует реализации наследственных эффектов [7, 9].

Применительно к эпидемиологическим исследованиям, описывающим трансгенерационные эффекты, существует ряд ограничений, не позволяющий многим работам получить исчерпывающие результаты: малый объем выборок; сбор медицинской информации посредством анкетирования; отсутствие количественной характеристики измеренных индивидуальных доз облучения родителей; невозможность соотнести каждое событие в виде неблагоприятного исхода у потомка с дозовыми характеристиками прекоцептивного облучения родителей; недостаточно длительные периоды наблюдения; недоступность информации о месте рождения наблюдаемых потомков и данных о мигрантах, покинувших зону наблюдения; отсутствие единого подхода к оказанию медицинской помощи и оформлению документации в наблюдаемой когорте.

Особого внимания требуют последствия пролонгированного радиационного воздействия на материнский организм. В связи с анатомо-физиологическими особенностями женского организма, вопросы радиационно-индуцированных эффектов у потомков облученных матерей выделены в отдельное направление в эпидемиологическом анализе.

Эволюция взглядов на наследуемые эффекты в международной системе радиационной безопасности привела к возникновению новых подходов в анализе наследуемых рисков и переоценке взвешивающего коэффициента для гонад в оценке эффективной дозы облучения. Наряду с разработанной МКРЗ концепцией оценки наследуемых эффектов (прямой метод и метод удваивающей дозы), существуют неопределенности, сохраняющиеся в современной оценке радиационного генетического вреда. Поиск способов оценки репрезентативности многофакторных заболеваний к повышению уровня мутаций продолжается.

Несмотря на отсутствие в настоящее время прямых подтверждений наследственных радиационных эффектов среди людей, но учитывая бесспорные доказательства в экспериментальных исследованиях, международная система радиационной безопасности продолжает разработку новых подходов к оценке генетических рисков радиации у человека. Перспективным направлением эпидемиологических исследований на сегодняшний день является, главным образом, продолжение мониторинга неблагоприятных последствий для здоровья потомков в уже существующих когортах облученных лиц: жертв атомной бомбардировки в Японии; пострадавших от аварийных радиационных инцидентов и испытаний ядерного оружия; среди населения местностей с природно-повышенной радиоактивностью; среди пациентов, подвергшихся терапевтическому и диагностическому облучению; и среди профессиональных работников, контактирующих с источниками ионизирующих излучений на рабочих местах. Описана возможность анализа последствий радиационного воздействия для здоровья потомков на примере когорты работников производственного объединения «Маяк» – первого в стране предприятия атомной промышленности.

Предыдущие исследования среди потомков работников ПО «Маяк» носили, как правило, проспективный характер, отличались меньшим объемом исследуемой выборки, не прослеживали катамнез детей после 15-летнего возраста, использовали данные из ранних версий дозиметрических систем [179, 180], анализировали неблагоприятные исходы среди потомков 1974-1988 годов рождения [234]. По прошествии 30-летнего периода после предыдущего проспективного исследования состояния здоровья первого поколения потомков работников ПО «Маяк» назрела необходимость пересмотра оценок и проведения качественно нового комплексного ретроспективного анализа на основе обновленной дозиметрической и медицинской информации с помощью расширенного спектра статистических методов.

Учитывая описанные в литературном обзоре эффекты преконцептивного облучения, требуют внимания следующие аспекты: антропометрические характеристики новорожденных потомков, риск врожденных пороков развития, неопухолевая заболеваемость потомков, анализ онкологической патологии и показателей смертности потомков в различные возрастные периоды. Особого рассмотрения заслуживают вопросы последствий радиационного воздействия на материнский организм.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Диссертационное исследование выполнено с использованием архивов отдела радиационной эпидемиологии ФГБУН ЮУрФНКЦ МБ ФМБА России. Для решения задач исследования проведена целенаправленная систематизация материала, лично проведен анализ медицинской документации, создана электронная база данных «Регистр здоровья детского населения г. Озерска», который наполнен медико-социальными сведениями о каждом потомке исследуемой когорты, с четкой идентификацией по факту прекоцептивного облучения родителей.

Ретроспективный анализ проводился в период 2011-2024 гг. и отличался многоэтапностью, по мере перевода архивной медицинской документации в цифровой формат. При анализе последствий пролонгированного производственного облучения работников ПО «Маяк» для их потомков применены различные наборы методов эпидемиологического и статистического анализа в зависимости от направления исследования. Вопросы последствий прекоцептивного производственного облучения матерей-работниц ПО «Маяк» освещены отдельно.

### 2.1 Источники информации

Основным источником информации для исследования послужил Регистр здоровья детского населения г. Озерск [235] – организованная система сбора, хранения и компьютерной обработки медицинской информации с использованием современных информационных технологий, содержащая медико-социальные сведения о населении ЗАТО г. Озерск, включая потомков персонала ПО «Маяк». Регистр на 23.10.2024 г. содержит информацию о 28370 жителях, родившихся и

проживавших в ЗАТО г. Озерск; общее число введенных в Регистр диагнозов на указанную дату составляет 1132932 единицы информации, из них 495863 – впервые установленная патология.

Поиск информации о состоянии здоровья потомков перед введением сведений в Регистр проводился во всех доступных формах медицинской документации. Уточнение информации по каждому потомку проводилось по следующим архивным источникам:

- амбулаторные карты развития ребенка (форма 112/у),
- истории родов (форма № 096/у),
- истории развития новорожденного (форма № 097/у),
- эпикризы стационарного лечения,
- статистические талоны для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов, (формы № 025-2/у, №25-в),
- контрольные карты диспансерного наблюдения больных злокачественными новообразованиями (форма № 030-6/у),
- выписки из медицинских карт стационарных больных злокачественными новообразованиями (форма 027-1/у),
- заводские медицинские карты родителей и потомков, ставших впоследствии персоналом ПО «Маяк»,
- амбулаторные карты взрослого населения г. Озерска (форма № 025/у),
- журналы ЗАГС регистрации умерших детей,
- медицинские свидетельства о смерти (форма № 106/у-08),
- протоколы-карты патологоанатомического исследования (форма 013-у).

Дополнительными источниками информации для формирования исследуемых групп и верификации диагнозов являлись следующие электронные базы данных отдела радиационной эпидемиологии ФГБУН ЮУрФНКЦ МБ ФМБА России:

- «Медико-дозиметрический Регистр персонала ФГУП «Производственное объединение «Маяк» [236];

- «Регистр населения ЗАТО Озерск, подвергавшегося в детском возрасте техногенному воздействию за счет деятельности первого атомного предприятия России ПО «Маяк» (далее – Детский регистр) [237];
- «Канцер-регистр населения г. Озерска» [238];
- «Регистр причин смерти населения ЗАТО г. Озерск [239].

При проведении исследований для анализа среднего количества хронических заболеваний, выявленных у конкретного пациента, учитывалось только заболевание, возникшее впервые. Последующие уточнения, связанные с изменением формы заболевания или степени тяжести конкретной нозологической формы, во внимание не принимались и не подлежали повторному учету. Такой подход позволял избежать повторного или многократного учета одного и того же заболевания.

Использованы действующие в исследуемый период международные статистические классификации болезней девятого (МКБ-9) и десятого (МКБ-10) пересмотров [240, 241].

Сведения о состоянии здоровья родителей-работников ПО «Маяк», в том числе акушерско-гинекологический анамнез матерей, наличие хронической патологии и вредных привычек, получены из медицинских карт персонала ПО «Маяк».

Информация об индивидуальных дозах профессионального радиационного воздействия на родителей извлечена из «Дозиметрической Системы Работников Маяка – 2013» [242], в которой набор моделей для оценки дозы от внешних источников облучения получен непосредственно из более ранних версий системы [243]. В «Дозах – 2013» методы моделирования дозы внешнего облучения были адаптированы и расширены для учета неопределенностей в сценариях облучения, измерениях и других параметрах [244]. В исследовании использовались характеристики эквивалентов доз  $H_p(10)$  фотонного излучения и накопленных поглощенных доз внешнего гамма-облучения на гонады. Дозы внешнего гамма-облучения гонад рассчитывались методом Монте-Карло по

показаниям индивидуальных дозиметров и пространственно-энергетическому распределению поля фотонного излучения на рабочем месте.

В данной работе анализ зависимости исходов от родительской дозы внутреннего облучения вследствие инкорпорации плутония-239 не проведен из-за малого числа лиц, прошедших мониторинг внутреннего альфа-облучения.

## 2.2 Формирование исследуемых групп

Исходные характеристики сравниваемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

| Параметры                      | Основная группа |        | Группа сравнения |        | Всего   |        |
|--------------------------------|-----------------|--------|------------------|--------|---------|--------|
|                                | Абсол.          | %      | Абсол.           | %      | Абсол.  | %      |
| Общее число потомков:          | 14580           | 100    | 10427            | 100    | 25007   | 100    |
| Мужского пола                  | 7543            | 51,7   | 5301             | 50,8   | 12844   | 51,4   |
| Женского пола                  | 7037            | 48,3   | 5126             | 49,2   | 12163   | 48,6   |
| Мертворожденные:               | 145             | 1      | 82               | 0,8    | 227     | 0,9    |
| Мужского пола                  | 86              | 59,3*  | 41               | 50*    | 127     | 55,9*  |
| Женского пола                  | 59              | 40,7*  | 41               | 50*    | 100     | 44,1*  |
| Живорожденные:                 | 14435           | 99     | 10345            | 99,2   | 24780   | 99,1   |
| Мужского пола                  | 7457            | 51,7** | 5260             | 50,8** | 12717   | 51,3** |
| Женского пола                  | 6978            | 48,3** | 5085             | 49,2** | 12063   | 48,7** |
| Жизненный статус известен для: | 96,1%           |        | 95,6%            |        | 95,8%   |        |
| Число человеко-лет наблюдения  | 768654          |        | 460087           |        | 1228741 |        |

\*- процент от числа мертворожденных; \*\*- процент от числа живорожденных

Данное исследование охватывает 25-летний период рождения детей в ЗАТО г. Озерск (1949–1973 гг. рождения), в том числе первого поколения потомков работников ПО «Маяк». Формирование основной группы и группы сравнения проводилось следующим образом:

Когорта персонала ПО «Маяк», нанятого в период с 1948 по 1982 гг. на основные (реакторное, радиохимическое, плутониевое производства) и вспомогательные (водоподготовки, ремонтно-механический) заводы, составляет 25757 человек (19395 мужчин – 75,3%; 6362 женщины – 24,7%). В основную

группу включены дети работников ПО «Маяк», рожденные в ЗАТО г. Озёрск в 1949-1973 гг. Количество потомков, рожденных после трудоустройства родителей на ПО «Маяк», насчитывает 14580 человек: 7543 (51,7%) потомка мужского пола, 7037 (48,3%) потомков женского пола; из них живорожденных потомков – 14435 человек: 7457 (51,7%) мужского пола, 6978 (48,3%) женского пола.

Распределение потомков основной группы с учетом преконцептивного внешнего гамма-облучения родителей-работников ПО «Маяк» представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение потомков основной группы по факту производственного преконцептивного облучения родителей

| Параметры      | Только мать облучалась | Только отец облучался | Оба родителя облучались | Общее число потомков: |
|----------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| Мертворождения | 33 (22,8%)*            | 86 (59,3%)*           | 26 (17,9%)*             | 145 (100%)*           |
| Живорождения   | 2079 (14,4%)**         | 9614 (66,6%)**        | 2742 (19%)**            | 14435 (100%)**        |
| Всего          | 2112 (14,5%)           | 9700 (66,5%)          | 2768 (19%)              | 14580 (100%)          |

\*- процент от числа мертворожденных; \*\*- процент от числа живорожденных

Только мать подвергалась преконцептивному действию ионизирующего излучения на ПО «Маяк» среди 14,4% живорождений и 22,8% мертворождений в основной группе. Большая часть основной группы приходилась на потомков преконцептивно облученных отцов: 66,6% живорождений и 59,3% мертворождений. Почти каждый пятый потомок в основной группе родился в семье, где оба родителя подверглись производственному облучению в преконцептивный период: 19% живорождений и 17,9% мертворождений.

Группа сравнения сформирована из Детского регистра, включающего данные о детском населении ЗАТО г. Озёрск. Детский Регистр содержит информацию о 43680 детях 1949-1973 гг. рождения, из них 35149 детей родились в городе. После включения 14580 потомков работников ПО «Маяк» в основную группу, проведена проверка среди оставшихся 20569 детей на предмет преконцептивного облучения родителей (профессиональное облучение до зачатия ребенка, в том числе среди строителей, военных; ликвидаторы радиационных аварий; переселенцы с территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению). Группа сравнения состояла в итоге из 10427 детей необлученных родителей,



рожденных в ЗАТО в 1949-1973 гг.: 5301 (50,8%) потомок мужского пола; 5126 (49,2%) потомков женского пола, из них живорожденных потомков – 10345 человек: 5260 (50,8%) мужского пола, 5085 (49,2%) женского пола.

Сопоставимость групп достигнута фактом рождения детей в ЗАТО г. Озерск, пропорциональным соотношением полов, единым периодом рождения и наблюдения потомков. Родившиеся вне города и приехавшие в него в детском возрасте исключены из исследования, чтобы наблюдаемые группы характеризовались одинаковыми климатогеографическими условиями проживания, единым уровнем и качеством медицинского обслуживания и возможным техногенным облучением за счет проживания вблизи ПО «Маяк». В общей сложности выборка потомков, родившихся в ЗАТО г. Озерск в 1949-1973 гг., составила 25007 человек.

Календарный период рождения детей 1949-1973 гг. был выбран по нескольким причинам: ПО «Маяк» функционирует с 1948 г., поэтому вопросы прекоцептивного облучения рассматривались не ранее 1949 г.; длительный период рождения потомков выбран для достаточной статистической мощности исследования; в Регистре здоровья детского населения г. Озерск дополнительно верифицирована информация за период 1949-1973 гг.; в первые годы работы ПО «Маяк» из-за становления технологического процесса, несовершенства средств индивидуальной защиты, а также существовавших на тот момент нормативов доз техногенного облучения в контролируемых условиях персонал мог подвергаться радиационному воздействию в значительных дозах. В последующем дозиметрические характеристики производственного облучения не были столь показательными.

Общий период наблюдения за когортой потомков составил 72 года (01.01.1949 – 31.12.2020). Началом наблюдения считалась дата рождения, окончанием – дата события, произошедшего первым: дата установления диагноза, дата выезда из города, дата последнего известия, дата смерти, дата конца наблюдения за когортой. Жизненный статус по состоянию на 31.12.2020 известен

для 95,8% когорты. Суммарное число человеко-лет наблюдения достигло 1228741 (в основной группе – 768654, в группе сравнения – 460087).

### **2.3 Дизайн исследования**

Дизайн работы представлен в таблице 3, этапы работы указаны в соответствии с задачами исследования.

Таблица 3 – Дизайн исследования

| Название этапа / подэтапа работы                                                                                     | Источники информации                                                                                                                                                                                                                                                                 | Методы анализа                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Численность исследуемых групп/ Объем информации                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Антропометрический статус новорожденных детей работников ПО «Маяк»</b>                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                         |
| Оценка антропометрического статуса новорожденных детей работников ПО «Маяк» в сравнении с потомками необлученных лиц | Регистр здоровья детского населения г. Озерска<br>Дозиметрическая система работников Маяка                                                                                                                                                                                           | Описательная статистика<br>Индексы пропорциональности (массо-ростовой индекс Кетле I, индекс Вервека-Воронцова, индекс Эрисмана)<br>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, критерий Манна-Уитни)<br>Метод ранговой корреляции по Спирмену<br>Относительный риск с 95 % доверительным интервалом | 13880 новорожденных (9321 – основная группа, 4559 – группа сравнения)                                                                                   |
| Факторный анализ физического развития новорожденных детей работниц ПО «Маяк»                                         | Регистр здоровья детского населения г. Озерска<br>Истории родов (форма №96)<br>Истории развития новорожденного (форма №97)<br>Амбулаторные карты взрослого населения г. Озерска (форма №025/у)<br>Медицинские карты персонала ПО «Маяк»*<br>Дозиметрическая система работников Маяка | Описательная статистика<br>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера, критерий Колмогорова-Смирнова)<br>Анализ главных компонент и факторный анализ                                                                                                                         | 1300 единиц информации:<br>- 650 новорожденных (130 детей-основная группа, 520 детей – группа сравнения);<br>- 650 блоков информации о здоровье матерей |
| <b>2. Врожденные пороки развития у потомков работников ПО «Маяк»</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                         |
| Оценка риска врожденных пороков развития у потомков работников ПО «Маяк»                                             | Регистр здоровья детского населения г. Озерска<br>Детский регистр населения г. Озерск<br>Истории родов (форма № 96)<br>Истории развития новорожденного (форма №97)<br>Амбулаторные карты взрослого населения г. Озерск (форма №025/у)<br>Эпикризы стационарного лечения              | Описательная статистика<br>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера)<br>Относительный риск с 95 % доверительным интервалом                                                                                                                                                 | 17774 потомков (11539 – основная группа, 6235 – группа сравнения)                                                                                       |

Продолжение таблицы 3

| Название этапа / подэтапа работы                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Источники информации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Методы анализа                                                                                                                                                                                                 | Численность исследуемых групп/ Объем информации                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Статистические талоны для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов (формы №025-2/у, №25-в)<br>Медицинские карты потомков, ставших впоследствии персоналом ПО «Маяк»<br>Журналы ЗАГС регистрации умерших<br>Медицинские свидетельства о смерти (форма №106/у-08),<br>Протоколы-карты патологоанатомического исследования (форма №013-у)<br>Дозиметрическая система работников Маяка |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                     |
| Факторный анализ врожденных пороков развития у потомков работниц ПО «Маяк»                                                                                                                                                                                                                                                     | Регистр здоровья детского населения г. Озерска<br>Истории родов (форма № 96)<br>Истории развития новорожденного (форма № 97)<br>Амбулаторные карты взрослого населения г. Озерск (форма №025/у)<br>Медицинские карты персонала ПО «Маяк»                                                                                                                                                    | «Случай-контроль в когорте»<br>Описательная статистика<br>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера)<br>Отношение шансов<br>Анализ главных компонент и факторный анализ | 2380 единиц информации:<br>- 1190 детей (238 детей-основная группа, 952 ребенка - группа сравнения);<br>- 1190 блоков информации о здоровье матерей |
| <b>3. Неопухолевая заболеваемость детей работников ПО «Маяк»</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                     |
| Неопухолевая патология среди потомков работников ПО «Маяк»:<br><br><i>Оценка риска неопухолевой патологии у потомков работников ПО «Маяк».</i><br><br><i>Риск психических расстройств и расстройств поведения среди потомков работников ПО «Маяк»</i><br><br><i>Риск эндокринной патологии у потомков работников ПО «Маяк»</i> | Регистр здоровья детского населения г. Озерска<br><br>Дозиметрическая система работников Маяка<br><br><br><br>Канцер-регистр г. Озерска                                                                                                                                                                                                                                                     | Описательная статистика<br>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера)<br>Относительный риск с 95 % доверительным интервалом                                             | 13880 детей (9321 – основная группа, 4559 – группа сравнения)                                                                                       |

## Продолжение таблицы 3

| Название этапа / подэтапа работы                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Источники информации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Методы анализа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Численность исследуемых групп/ Объем информации                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Неопухолевая патология у потомков работниц ПО «Маяк»:</p> <p><i>Анализ неопухолевой заболеваемости у потомков работниц ПО «Маяк»:</i></p> <p><i>Стандартизованное отношение неопухолевой заболеваемости среди потомков работниц ПО «Маяк»</i></p> <p><i>Факторный анализ эндокринной патологии у потомков работниц ПО «Маяк»</i></p> | <p>Регистр здоровья детского населения г. Озерска</p> <p>Дозиметрическая система работников Маяка</p> <p>Истории родов (форма № 96)</p> <p>Истории развития новорожденного (форма № 97)</p> <p>Амбулаторные карты взрослого населения г. Озерск (форма №025/у)</p> <p>Медицинские карты персонала ПО «Маяк»</p>                                                                                       | <p>Описательная статистика</p> <p>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера)</p> <p>Стандартизованное отношение заболеваемости с 95% доверительным интервалом</p> <p>«Случай-контроль в когорте»</p> <p>Анализ главных компонент и факторный анализ</p>                                                                                                                                                       | <p>10581 ребенок (1742 – потомки матерей-работниц ПО «Маяк», 8839 – группа сравнения)</p> <p>2380 блоков информации:</p> <p>- 1190 детей (238 детей – основная группа, 952 ребенка – группа сравнения);</p> <p>- 1190 блоков информации о здоровье матерей</p>                                 |
| <b>4. Злокачественные новообразования у потомков работников ПО «Маяк»</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Канцерогенный риск у потомков работников ПО «Маяк»:</p> <p><i>Онкосмертность среди потомков работников ПО «Маяк»</i></p> <p><i>Гемолимфобластозы у потомков работников ПО «Маяк»</i></p>                                                                                                                                             | <p>Канцер-регистр г. Озерска</p> <p>Регистр здоровья детского населения г. Озерска</p> <p>Контрольные карты диспансерного наблюдения больного ЗНО (форма №030-6/у)</p> <p>Статистические талоны для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов (формы №025-2/у, №25-в)</p> <p>Выписки из медицинских карт стационарных больных ЗНО (форма 027-1/у)</p> <p>Журналы ЗАГС регистрации умерших</p> | <p>Описательная статистика</p> <p>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера)</p> <p>Избыточный относительный риск на единицу дозы внешнего гамма-излучения с 95% доверительным интервалом</p> <p>«Случай-контроль в когорте»</p> <p>Отношение шансов (возраст до 15 лет)</p> <p>Избыточный относительный риск на единицу дозы внешнего гамма-излучения с 95% доверительным интервалом (возраст до 25 лет)</p> | <p>19999 потомков (12836 – основная группа, 7163 – группа сравнения)</p> <p>Возраст до 15 лет – 248 детей (51 ребенок – «Случаи», 197 детей – контроль по соответствующим параметрам)</p> <p>Возраст до 25 лет – 405 человек (81 – «Случаи», 324 – контроль по соответствующим параметрам)</p> |

Продолжение таблицы 3

| Название этапа / подэтапарботы                                                                                                                                                                                                                                                                | Источники информации                                                                                                                                     | Методы анализа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Численность исследуемых групп / Объем информации                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Риск злокачественных новообразований центральной нервной системы у потомков работников ПО «Маяк»</i>                                                                                                                                                                                       | Протоколы-карты патологоанатомического исследования<br>Медицинские свидетельства о смерти (форма № 106/у-08)<br>Дозиметрическая система работников Маяка | Описательная статистика<br>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера)<br>Относительный риск с 95 % доверительным интервалом<br>Избыточный относительный риск на единицу дозы внешнего гамма-излучения с 95% доверительным интервалом                                                                                                                                                            | 13265 потомков (8890 – основная группа, 4345 – группа сравнения)                                                                                                                                                                                             |
| <p>Риск злокачественных новообразований у потомков работниц ПО «Маяк»:</p> <p><i>Оценка канцерогенного риска у потомков матерей с хронической лучевой болезнью</i></p> <p><i>Онкозаболеваемость потомков работниц ПО «Маяк»</i></p> <p><i>Солидные раки у потомков работниц ПО «Маяк»</i></p> | Канцер-регистр г. Озерска<br>Регистр здоровья детского населения г. Озерска<br>Дозиметрическая система работников Маяка                                  | <p>Описательная статистика<br/>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера)</p> <p>Относительный риск с 95 % доверительным интервалом</p> <p>Избыточный относительный риск на единицу дозы внешнего гамма-излучения с 95% доверительным интервалом</p> <p>Стандартизованное отношение заболеваемости с 95% доверительным интервалом (региональный и национальный стандарт онкозаболеваемости)</p> | <p>4554 потомка (536 – от работниц с диагнозом «Хроническая лучевая болезнь», 4018 – от матерей-работниц без диагноза профпатологии)</p> <p>2061 потомок, у которых только мать была работницей ПО «Маяк»</p> <p>4303 потомка матерей-работниц ПО «Маяк»</p> |

| Название этапа / подэтапа работы                                    | Источники информации                                                                                                                                                 | Методы анализа                                                                                                                                                                                                                                                              | Численность исследуемых групп/ Объем информации                                  |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>5. Смертность в когорте потомков работников ПО «Маяк»</b>        |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                  |
| Перинатальная смертность потомков работников ПО «Маяк»              | Регистр причин смерти населения г. Озерск<br>Детский регистр г. Озерск<br>Регистр здоровья детского населения г. Озерска<br>Дозиметрическая система работников Маяка | Описательная статистика<br>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера)<br>Относительный риск с 95 % доверительным интервалом                                                                                                          | 25007 потомков (14580 – основная группа, 10427 – группа сравнения)               |
| Младенческая смертность потомков работников ПО «Маяк»               |                                                                                                                                                                      | Описательная статистика<br>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера)<br>Относительный риск с 95 % доверительным интервалом<br>Избыточный относительный риск на единицу дозы внешнего гамма-излучения с 95% доверительным интервалом | 24780 живорожденных потомков (14435 – основная группа, 10345 – группа сравнения) |
| Прекоцептивное облучение матерей: риск фетоинфантильных потерь      |                                                                                                                                                                      | Описательная статистика<br>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера)<br>Относительный риск с 95 % доверительным интервалом                                                                                                          | 15307 детей (4880 – основная группа; 10427 – группа сравнения)                   |
| Детская и дорепродуктивная смертность потомков работников ПО «Маяк» |                                                                                                                                                                      | Описательная статистика<br>Методы непараметрической статистики (критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера)<br>Относительный риск с 95 % доверительным интервалом<br>Избыточный относительный риск на единицу дозы внешнего гамма-излучения с 95% доверительным интервалом | 24780 живорожденных потомков (14435 – основная группа, 10345 – группа сравнения) |
| Общая смертность потомков работников ПО «Маяк»                      |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                  |

Примечание: \* – форма медицинской карты персонала ПО «Маяк» утверждена Третим Главным управлением МЗ СССР 05.09.1957 г.

## 2.4 Методы исследования

В работе использованы следующие методы эпидемиологического анализа: когортный метод и метод «случай – контроль в когорте».

Когортный метод применен для анализа заболеваемости и смертности потомков с количественной оценкой частоты, динамики, относительного риска и избыточного относительного риска на единицу дозы внешнего гамма-облучения родителей на производстве. Длительное наблюдение за когортой потомков работников ПО «Маяк» и массивный объем медико-социальной информации позволили охватить широкий спектр патологии и проанализировать ассоциации с профессиональным облучением родителей.

«Случай – контроль в когорте» использован при анализе статистической связи между фактором преконцептивного облучения родителей и конкретной нозологией у потомков с расчетом отношения шансов (ОШ). Подбор случаев и контролей производился внутри исследуемой когорты в соотношении 1:3-4 по определенным критериям (полу, году рождения потомков, возрасту родителей при рождении детей, дозовым характеристикам преконцептивного производственного облучения). Расчет ОШ производился по формуле:

$$\text{ОШ} = a:b / (c:d) = ad / (bc), \text{ где} \quad (1)$$

a – больные потомки облученных родителей,

b – больные потомки необлученных родителей,

c – здоровые потомки облученных родителей,

d – здоровые потомки необлученных родителей

В анализе заболеваемости и смертности потомков применен расчет экстенсивных показателей, характеризующих распределение и структуру наблюдаемой патологии (в %), и интенсивных показателей, отражающих распространенность изучаемой патологии в статистической совокупности (на 1000 населения, на 100000 человеко-лет наблюдения) [245].

Показатели смертности рассчитаны на 1000 потомков:



- мертворождаемость – как количество случаев мертворождений на 1000 детей, рожденных живыми и мертвыми;
- ранняя неонатальная смертность – как отношение числа детей, умерших в первые 7 суток, к числу детей, рожденных живыми;
- поздняя неонатальная смертность – как отношение числа детей, умерших в возрасте от 8 до 28 дней, ко всем живорожденным, исключая детей, умерших на первой неделе жизни;
- постнеонатальная смертность – как отношение числа детей, умерших в возрасте от 29 дня до 1 года, ко всем детям, родившимся живыми, за исключением умерших в первые 28 дней жизни;
- младенческая смертность – как отношение числа детей, умерших от рождения до 12 месяцев ко всем живорожденным;
- фетоинфантильные потери – как отношение числа детей, родившихся мертвыми и умерших в возрасте до года, на 1000 детей, родившихся живыми и мертвыми;
- детская смертность – как отношение числа детей, умерших в возрасте до пяти лет, к числу детей, рожденных живыми;
- дорепродуктивная смертность – как отношение числа детей, умерших в возрасте до 15-ти лет, к числу детей, рожденных живыми;
- общая смертность – как отношение числа умерших потомков к числу людей, рожденных живыми.

Основные закономерности наблюдаемых показателей во времени отслежены посредством анализа интервальных динамических рядов.

Анализ стандартизованного отношения заболеваемости (CO3) с использованием внутреннего стандарта, региональных и национальных данных проведен методами прямой и косвенной стандартизации [245]. Анализ стандартизованного отношения смертности (SMR) проводился методом косвенной стандартизации с использованием национального стандарта по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [246]. Расчет стандартизованных

показателей заболеваемости и смертности проведен по полу, пятилетним возрастным интервалам и в зависимости от накопленных доз преконцептивного внешнего гамма-облучения родителей.

Для статистической обработки данных использованы пакеты программ STATISTICA Version 10 (StatSoft, USA) и EPICURE [247]. Статистическая значимость результатов исследования оценивалась различными методами в зависимости от характера признака и типа распределения.

Нормальность распределения оценивалась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Описательная статистика для нормально распределенных признаков представлена в виде средних значений ( $M$ )  $\pm$  среднее квадратическое отклонение ( $s$ ); при распределении, отличающимся от нормального, – в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха [25-й и 75-процентили]. При сравнении величин, не поддающихся нормальному распределению в двух группах, использованы непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни.

Сравнение частот проведено с использованием критерия  $\chi^2$  (Pearson's chi-squared test) и точного критерия Фишера (two-tailed Fisher's Exact Test). Точный критерий Фишера являлся методом выбора в случае, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот была меньше или равна 5 [248]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При парных сравнениях для преодоления проблемы множественных сравнений установлен уровень значимости  $p < 0,01$ .

Оценка статистической мощности и расчет численности выборки проводились с использованием модуля Power Analysis программы STATISTICA Version 10 (StatSoft, USA). Использованы номограмма Альтмана и формулы для расчета объема выборки при сравнении двух несвязанных групп [249, 250]. За достаточный уровень мощности принята величина в 80%.

Для оценки пропорциональности физического развития новорожденных потомков использовались следующие индексы:

– массо-ростовой индекс Кетле I (ИК):

$$\text{ИК} = \frac{\text{масса тела (г)}}{\text{длина тела (см)}} \quad (2)$$

– индекс Вервека-Воронцова (ИВВ):

$$\text{ИВВ} = \frac{\text{длина тела (см)}}{2 \times \text{масса тела(кг)} + \text{окружность грудной клетки (см)}} \quad (3)$$

– индекс Эрисмана (ИЭ):

$$\text{ИЭ} = \text{окружность груди(см)} - \frac{\text{длина тела (см)}}{2} \quad (4)$$

Взаимосвязь между антропометрическими показателями и родительской накопленной прекоцептивной дозой внешнего гамма-облучения оценивалась методом ранговой корреляции по Спирмену. Доля объясняемой дисперсии вычислялась по формуле:  $r^2 \times 100$  (%). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Расчет относительного риска (ОР) среди потомков облученных и необлученных родителей проводился с 95% доверительным интервалом (ДИ) посредством модулей программы EPICURE с созданием многомерных таблиц с количеством человеко-лет наблюдения и случаев исследуемого заболевания / случаев смерти. Дополнительно проведен анализ ОР в зависимости от календарных периодов рождения потомков, возраста родителей при рождении детей (отдельно для каждого параметра), среди различных нозологий, с учетом категорий доз радиационного воздействия на родителей.

В модель относительного риска врожденных пороков развития (ВПР) не включались поправки на переменные длительности наблюдения, поскольку аномалии развития относятся к патологии, с которой ребенок рождается, а не патологией, которая развивается с течением времени под воздействием каких-либо факторов, ввиду этого относительный риск, его среднеквадратическая ошибка и 95% ДИ рассчитывались в соответствии с Altman [251].

Расчет ОР проводился по формуле:

$$\text{ОР} = (a/(a+b)) / (c/(c+d)), \text{ где} \quad (5)$$

$a$  – число потомков основной группы с исходом в виде ВПР,

$b$  – число потомков основной группы без исхода в виде ВПР,

$c$  – число потомков группы сравнения с исходом в виде ВПР,

$d$  – число потомков группы сравнения без исхода в виде ВПР.

со среднеквадратической ошибкой логарифмического относительного риска, равной:

$$SE\{\ln(RR)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a+b} - \frac{1}{c+d}} \quad (6)$$

и 95% доверительным интервалом:

$$95\% \text{ CI} = \exp\left(\ln(RR) - 1.96 \times SE\{\ln(RR)\}\right) \text{ to } \exp\left(\ln(RR) + 1.96 \times SE\{\ln(RR)\}\right) \quad (7)$$

Для расчёта показателей радиогенного риска использован модуль Amfit пакета программ EPICURE с моделью избыточного относительного риска (ИОР) вида:

$$\lambda(s, a, D_\gamma) = \lambda_0(s, a) \times (1 + ERR(D_\gamma)), \text{ где} \quad (8)$$

$\lambda_0(s, a, D_\gamma)$  – показатель заболеваемости / смертности у лиц пола  $s$ , в возрасте  $a$ , при накопленной прекоцептивной дозе внешнего гамма-излучения  $D_\gamma$ ;

$\lambda_0(s, a)$  – показатель заболеваемости / смертности у лиц пола  $s$  и возраста  $a$ ;

$ERR(D_\gamma)$  – показатель избыточного относительного риска на единицу дозы внешнего гамма-облучения.

Данные в таблице человеко-лет были сгруппированы по стратам с учётом пола, возраста, даты рождения потомка, дозовым интервалам. За фоновый уровень принята заболеваемость / смертность при отсутствии радиационного воздействия, с учётом различий по достигнутому возрасту, полу, году рождения. Значения р-тестов на статистическую значимость были рассчитаны с помощью методов максимального правдоподобия, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

С целью выявления латентных факторов, объясняющих соотношения между изучаемыми переменными в исследуемой когорте, был проведен факторный анализ методом главных компонент. Выбор метода вращения (Varimax

normalized, Varimax raw, Quartimax raw) был обусловлен наглядностью интерпретируемой факторной структуры в сравнении с другими стратегиями вращения. Количество факторов определено по критерию Кайзера с учетом собственных значений факторов не меньше 1. В качестве значимых для интерпретации принимались факторные нагрузки  $> 0,7$  [252].

### **ГЛАВА 3. АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЙ СТАТУС НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК»**

Материалы главы опубликованы в:

Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Сокольников М.Э. Антропометрические параметры новорожденных детей персонала радиационно опасного производства как показатели мониторинга последствий родительского облучения // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 36–47. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.04

Соснина С.Ф., Окатенко П.В. Физическое развитие новорожденных детей работниц радиационно-опасного производства // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – №3 (64). – С. 14–20.

#### **3.1 Оценка антропометрического статуса новорожденных детей работников ПО «Маяк» в сравнении с потомками необлученных лиц**

Цель этапа работы: анализ соматометрических показателей новорожденных детей работников ПО «Маяк», подвергшихся прекоцептивному внешнему гамма-облучению на производстве.

Из всей вышеуказанной выборки ( $n=25007$  потомков, родившихся в ЗАТО г. Озерск в 1949-1973 гг.) в исследуемые группы на этом этапе работы вошли 13880 новорожденных: основная группа – 9321 ребенок от работников ПО «Маяк» (51,2% – 4776 мальчиков, 48,8% – 4545 девочек), группа сравнения – 4559 детей необлученных родителей (43,8% – 1996 мальчиков; 56,2% – 2563 девочки). Соматометрический статус оценивался с учетом норм физического развития детей, применяемых в педиатрической практике в первые десятилетия наблюдаемого периода [253, 254] и разработанных позднее [255-257]. Изучены четыре основных антропометрических признака у новорожденных: масса тела,

длина тела, окружность головы, окружность грудной клетки. Для оценки пропорциональности развития рассчитаны следующие индексы: массо-ростовой индекс Кетле I, индекс Вервека-Воронцова, индекс Эрисмана.

Сравнительный анализ данных из детских амбулаторных карт показал некоторые различия в анамнезе новорожденных по группам. Согласно сведениям о гестационном возрасте, удельный вес детей с нормальным сроком гестации в обеих группах был одинаков: 84,8% (7903 ребенка) в основной группе и 84,5% (3851 ребенок) в группе сравнения,  $p > 0,05$ . В то же время в группе сравнения значительно чаще, чем у потомков облученных лиц встречались недоношенность – 4,7% (214 детей) против 3,4% (319),  $p < 0,01$ , и переношенность – 0,7% (34 случая) против 0,4% (41), соответственно,  $p = 0,02$ . Не имели сведений о гестационном возрасте в архивной документации 1058 детей (11,4%) в основной группе и 460 (10,1%) детей в контроле. Большинство детей в обеих группах родились от одноплодных беременностей, лишь малая часть относилась к многоплодию – 1,3% (119) в основной группе и 1,2% (54) в группе сравнения,  $p > 0,05$ .

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез значительно чаще регистрировался среди матерей основной группы – 33,7% (3143), в группе сравнения – 30,1% (1373),  $p < 0,01$ . В структуре данной патологии преобладало искусственное прерывание беременности, что, вероятно, можно объяснить недостаточным развитием методов контрацепции, особенно в первые годы наблюдаемого периода. Число медицинских абортс два и более раз зарегистрированы в основной группе в 19,3% (1799 матерей), в контроле – в 17,4% (791),  $p > 0,05$ . Кроме того, не исключается возможный риск спонтанного прерывания беременности, обусловленного профессиональным радиационным воздействием. Однако выделить в акушерско-гинекологическом анамнезе матерей самопроизвольные аборты вследствие производственного облучения не представляется возможным из-за отсутствия данной информации в медицинской документации.

Отмечена статистически значимая разница между группами в распределении по порядковому номеру беременности: преобладание

повторнородящих матерей в основной группе – 42,3% (3940 женщин), в группе сравнения – 37% (1687),  $p < 0,001$ . Средний возраст матери при рождении ребенка составил в основной группе 25,9 лет, в группе сравнения – 25,1 года, средний возраст отца – 27,1 и 25,1 года, соответственно.

Характеристика антропометрических параметров новорожденных в сравниваемых группах представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика параметров физического развития новорожденных (критерий Манна-Уитни)

| Параметры             | М ± s            |             |             | Me [Q25;Q75]     |                     |                     |
|-----------------------|------------------|-------------|-------------|------------------|---------------------|---------------------|
|                       | Всего            | Мальчики    | Девочки     | Всего            | Мальчики            | Девочки             |
|                       | Основная группа  |             |             |                  |                     |                     |
| Масса тела, кг        | 3,47 ± 0,49*     | 3,54±0,49*  | 3,39 ±0,48* | 3,5<br>[3,2;3,8] | 3,54<br>[3,23;3,86] | 3,4<br>[3,1;3,7]    |
| Длина тела, см        | 51,7 ± 2,32*     | 52,1 ±2,29  | 51,3 ±2,27* | 52<br>[50;53]    | 52<br>[51;54]       | 51<br>[50;53]       |
| Окружность головы, см | 35,6 ± 1,3*      | 35,9±1,3*   | 35,4 ±1,25  | 36<br>[35;36]    | 36<br>[35;37]       | 35<br>[35;36]       |
| Окружность груди, см  | 34,7 ± 1,31      | 34,9±1,3    | 34,4 ±1,28  | 35<br>[34;36]    | 35<br>[34;36]       | 34<br>[34;35]       |
|                       | Группа сравнения |             |             |                  |                     |                     |
|                       | Всего            | Мальчики    | Девочки     | Всего            | Мальчики            | Девочки             |
|                       |                  |             |             |                  |                     |                     |
| Масса тела, кг        | 3,39 ± 0,51      | 3,47±0,52   | 3,33±0,5    | 3,4<br>[3,1;3,7] | 3,47<br>[3,15;3,8]  | 3,33<br>[3,03;3,65] |
| Длина тела, см        | 51,4 ± 2,4       | 51,9 ±2,47  | 51,1±2,3    | 51<br>[50;53]    | 52<br>[50;53]       | 51<br>[50;52]       |
| Окружность головы, см | 35,5 ± 1,4       | 35,75 ±1,37 | 35,25 ±1,3  | 36<br>[35;36]    | 36<br>[35;37]       | 35<br>[35;36]       |
| Окружность груди, см  | 34,5 ± 1,4       | 34,78 ±1,44 | 34,3 ±1,36  | 35<br>[34;35]    | 35<br>[34;36]       | 34<br>[34;35]       |

Примечание: М - среднее значение, s - среднее квадратическое отклонение; Me - медиана выборки, [Q25;Q75] - интерквартильный размах; \* - значимые различия с группой сравнения

Анализ соматометрических показателей отметил статистически значимые различия между группами по следующим антропометрическим параметрам: массе, длине тела и окружности головы. Графическая характеристика массы тела при рождении представлена на рисунке 1.



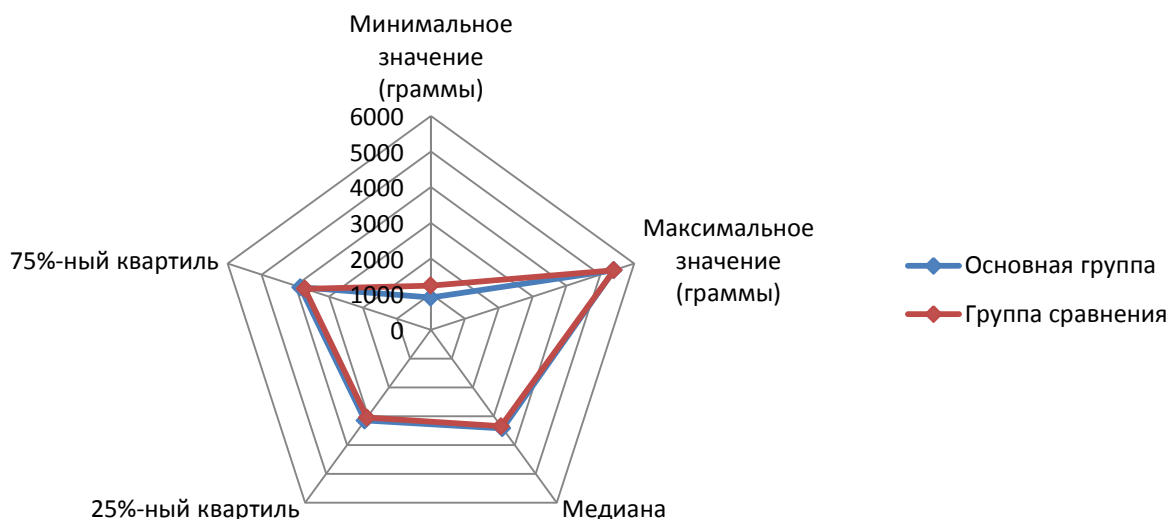


Рисунок 1 – Характеристика массы тела новорожденных в группах

Несмотря на внешнее сходство и относительно близкие по шкале значения, показатели массы тела новорожденных в основной группе значимо превышали данные группы сравнения как в целом ( $p < 0,001$ ), так и при разделении по полу ( $p < 0,001$ ).

Длина тела новорожденных потомков работников ПО «Маяк» характеризовалась бóльшим диапазоном данных, более высоким значением медианы (рис. 2) и статистически значимо отличалась от группы сравнения по сумме наблюдений ( $p < 0,001$ ) и среди девочек ( $p < 0,001$ ).

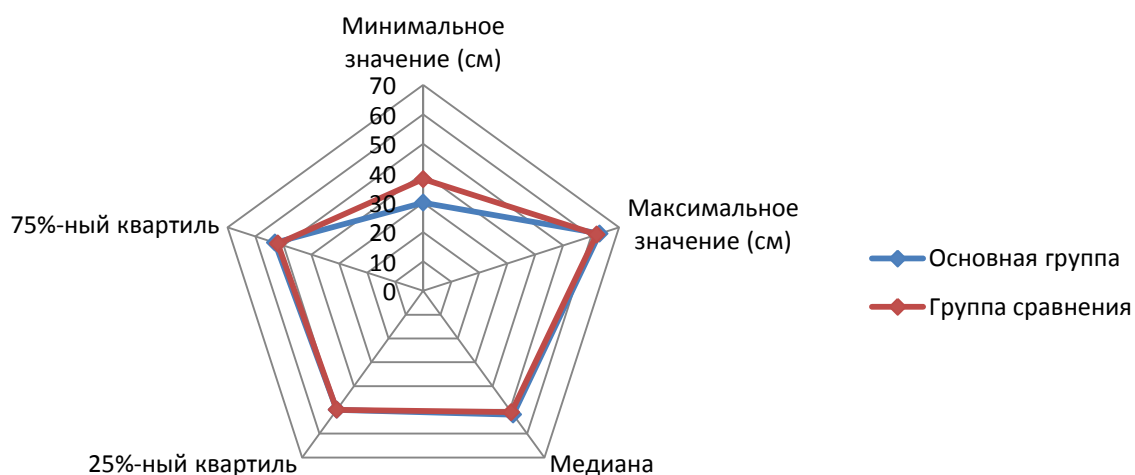


Рисунок 2 – Характеристика длины тела новорожденных в группах

Небольшое, но статистически значимое превышение величин окружностей головы отмечено среди потомков облученных лиц как в группе в целом ( $p<0,001$ ), так и среди мальчиков ( $p=0,02$ ). Диапазон окружностей головы новорожденных был шире в группе сравнения, где максимальные показатели были зафиксированы у детей с гидроцефальным синдромом. Минимальные значения окружности головы зарегистрированы среди потомков работников ПО «Маяк», однако число новорожденных с окружностью головы ниже 10-го перцентиля (менее 33 см) было значимо выше в группе сравнения – 5,6% (254) против 4,4% (410) в основной группе,  $p=0,0024$ . Сравнительный анализ гестационного возраста этих детей не показал значимых различий ( $p>0,05$ ).

Окружности грудной клетки различались незначительно и, как правило, соответствовали нормативам физического развития новорожденных. Сравнение этого показателя в группах не выявило значимых отличий.

Оценка пропорциональности развития новорожденных с определением антропометрических индексов представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика индексов пропорциональности (критерий Манна-Уитни)

| Индексы                  | М ± s      |            |           | Me [Q25;Q75]        |                     |                     |
|--------------------------|------------|------------|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                          | Всего      | Мальчики   | Девочки   | Всего               | Мальчики            | Девочки             |
| Основная группа          |            |            |           |                     |                     |                     |
| Индекс Кетле I           | 66,9±7,9*  | 67,7±7,8*  | 66,0±7,8* | 67,3<br>[62,0;71,8] | 68,2<br>[63,0;72,5] | 66,5<br>[61,2;71]   |
| Индекс Вервека-Воронцова | 1,24±0,05* | 1,24±0,04* | 1,25±0,05 | 1,24<br>[1,22;1,27] | 1,24<br>[1,21;1,27] | 1,24<br>[1,22;1,27] |
| Индекс Эрисмана          | 8,79±0,01  | 8,85±0,02  | 8,75±0,02 | 9,0<br>[8,0;9,5]    | 9,0<br>[8,0;9,5]    | 9,0<br>[8,0;9,5]    |
| Группа сравнения         |            |            |           |                     |                     |                     |
| Индекс Кетле I           | 65,6±8,1   | 66,6±8,2   | 64,9±8,0  | 66,0<br>[60,8;70,6] | 67,3<br>[61,8;71,6] | 65,4<br>[60,0;70]   |
| Индекс Вервека-Воронцова | 1,25±0,05  | 1,25±0,04  | 1,25±0,05 | 1,24<br>[1,22;1,27] | 1,24<br>[1,22;1,27] | 1,24<br>[1,22;1,28] |
| Индекс Эрисмана          | 8,8±0,02   | 8,84±0,04  | 8,78±0,03 | 9,0<br>[8,0;9,5]    | 9,0<br>[8,0;9,5]    | 9,0<br>[8,0;9,5]    |

Примечание: М - среднее значение, s - среднее квадратическое отклонение; Me - медиана выборки, [Q25;Q75] - интерквартильный размах; \* - значимые различия с группой сравнения

Ориентировочная оценка соматотипа с помощью индекса Эрисмана не показала значимых различий в группах и, в целом, соответствовала возрастным нормативам. Между тем, значения индекса Вервека-Воронцова достоверно выше регистрировались среди потомков необлученных родителей как в целом по группе ( $p=0,013$ ), так и среди мальчиков ( $p=0,033$ ), что дополнительно подтверждает превышение массы тела новорожденных основной группы над контролем.

Сравнительный анализ структуры индекса Вервека-Воронцова, демонстрирующего пропорциональность развития по соотношению продольных и поперечных размеров, проведенный по числовым категориям индекса, не показал значимых отличий в группах. Так, в обеих группах отсутствовали новорожденные с индексом ниже 0,85, указывающим на брахиморфию (преобладание поперечных размеров над продольными). Мезоморфный тип телосложения (0,85-1,25 по ИВВ) имели более половины детей в каждой группе - 58,4% (3694) в основной группе и 57,6% (1844) в группе сравнения,  $p>0,05$ . Число новорожденных с индексом свыше 1,25, свидетельствующим о долихоморфии (умеренном преобладании продольных размеров), также статистически значимо не различалось.

Наиболее существенные отклонения в группах были отмечены при сравнении индекса пропорциональности Кетле I, отражающего массо-ростовые показатели и состояние питания ребенка во внутриутробном периоде. Так, индекс характеризовался значительной вариабельностью в основной группе (рис. 3). И, хотя средние значения индекса в группах, в целом, соответствовали стандартам физического развития новорожденных, сравнительный анализ показал значимое превышение индекса Кетле I у детей, родившихся в семьях персонала ПО «Маяк», как в целом по группе ( $p<0,001$ ), так и при разделении по полу ( $p<0,001$ ).

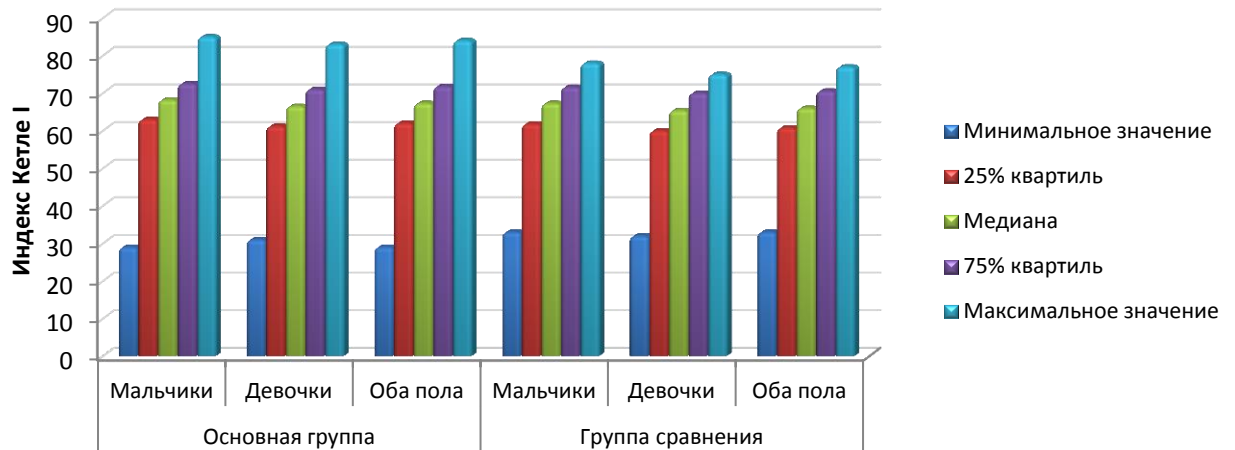


Рисунок 3 – Характеристика индекса пропорциональности Кетле I в группах

По данным многолетних наблюдений за жителями радиоактивно загрязненных прибрежных территорий р. Теча [258], показатели физического развития потомков облученной популяции, в целом, укладывались в нормативы оценки физического развития, но отмечено перераспределение в сторону увеличения частоты новорожденных с крупной массой тела и «мелковесных» детей.

Распределение новорожденных анализируемых групп по категориям массы тела: с малым весом (500 – 2499 г), с нормальным весом (2500 – 3499 г) и с большим весом (3500 г и более) представлено на рисунке 4.

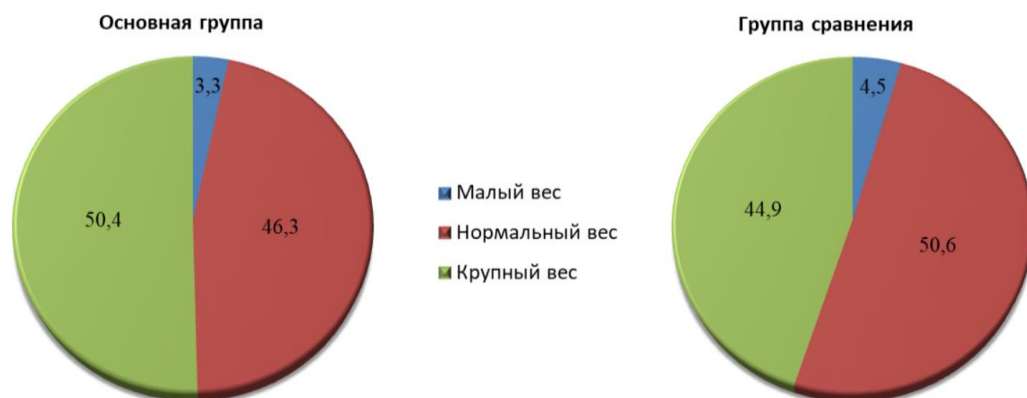


Рисунок 4 – Категории массы тела новорожденных (%)

Развитие новорожденных, оцениваемое по категориям массы тела, имело статистически значимые различия в сравниваемых группах. Так, удельный вес новорожденных с весом более 3500 г в основной группе был выше, чем в группе

сравнения (50,4% и 44,9%, соответственно,  $p < 0,001$ ). Аналогичное статистически значимое преобладание крупновесных детей отмечалось среди мальчиков основной группы по сравнению с контролем (28,8% и 22,7%, соответственно,  $p < 0,001$ ). Между тем, в группе сравнения число маловесных детей с пренатальной гипотрофией было выше как по сумме наблюдений ( $p < 0,001$ ), так и среди мальчиков ( $p = 0,008$ ).

Удельный вес нормотрофиков значимо преобладал среди потомков необлученных родителей в целом по группе и среди девочек ( $p < 0,001$  и  $p = 0,005$ , соответственно), тогда как удельный вес новорожденных мальчиков с нормотрофией было значимо выше в основной группе ( $p = 0,017$ ).

Анализ накопленных преконцептивных доз радиационного воздействия у родителей – работников ПО «Маяк» показал выраженный разброс значений, обусловленный разнообразными сценариями производственного облучения (табл. 6).

Таблица 6 – Характеристика накопленных преконцептивных доз внешнего гамма-облучения у родителей

| Преко́нцептивные дозы            | Диапазон доз | $M \pm s$         | Me [Q25;Q75]       |
|----------------------------------|--------------|-------------------|--------------------|
| Материнское облучение до зачатия |              |                   |                    |
| Дозы на яичники, мГр             | 0,01-4075,6  | $385,9 \pm 525,3$ | 166,1 [37,0;540,5] |
| Дозы Нр (10), мЗв                | 0,01-6697,3  | $564,6 \pm 788,2$ | 235,1 [51,4;782,3] |
| Отцовское облучение до зачатия   |              |                   |                    |
| Дозы на семенники, мГр           | 0,01-5653,1  | $422,9 \pm 634,6$ | 168,4 [45,6;510,0] |
| Дозы Нр (10), мЗв                | 0,01-6918,3  | $489,9 \pm 723,4$ | 195,8 [48,2;600,3] |

Примечание: М - среднее значение, s - среднее квадратическое отклонение; Me - медиана выборки, [Q25;Q75] - интерквартильный размах

В целом, по диапазону накопленных доз техногенного производственного внешнего гамма-облучения, преко́нцептивное облучение отцов превышало дозиметрические данные по материнскому облучению. В то же время медианы родительских доз как на область гонад, так и индивидуальных эквивалентов доз Нр (10) фотонного излучения различались несущественно.

Соотнесение родительских накопленных преко́нцептивных доз внешнего гамма-облучения на гонады и категорий веса новорожденных показало неоднозначные результаты. Так, с увеличением накопленной материнской дозы

на яичники отмечена тенденция к уменьшению массы тела новорожденных в группе в целом и среди девочек, среди мальчиков малый вес ассоциировался с меньшими дозами материнского облучения до зачатия. Между тем, соотношение отцовского прекоцептивного облучения и массы новорожденных характеризовалось однонаправленностью: при нарастании накопленной прекоцептивной дозы внешнего гамма-облучения на семенники прослеживалась четкая тенденция к увеличению веса потомков.

Одной из причин превышения весоростовых показателей новорожденных мог быть паритет родов, при увеличении которого вероятно рождение более крупных детей. Так как в основной группе отмечалось значимо большее число повторнородящих матерей ( $p < 0,001$ ), был проведен дополнительный анализ антропометрии среди первенцев с исключением новорожденных от повторных родов (табл. 7).

Таблица 7 – Характеристика параметров физического развития новорожденных детей от первых родов (критерий Манна-Уитни)

| Параметры             | M $\pm$ s        |                  |                  | Me [Q25;Q75]       |                     |                   |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
|                       | Всего            | Мальчики         | Девочки          | Всего              | Мальчики            | Девочки           |
| Основная группа       |                  |                  |                  |                    |                     |                   |
| Масса тела, кг        | 3,37 $\pm$ 0,47* | 3,44 $\pm$ 0,48  | 3,31 $\pm$ 0,46* | 3,4<br>[3,1-3,68]  | 3,45<br>[3,15-3,71] | 3,3<br>[3,0-3,6]  |
| Длина тела, см        | 51,5 $\pm$ 2,3*  | 51,8 $\pm$ 2,2   | 51,2 $\pm$ 2,31* | 52<br>[50-53]      | 52<br>[50-53]       | 51<br>[50-53]     |
| Окружность головы, см | 35,5 $\pm$ 1,4   | 35,7 $\pm$ 1,3   | 35,2 $\pm$ 1,35  | 36<br>[35-36]      | 36<br>[35-37]       | 35<br>[34-36]     |
| Окружность груди, см  | 34,5 $\pm$ 1,5   | 34,7 $\pm$ 1,5   | 34,3 $\pm$ 1,44  | 35<br>[34-35]      | 35<br>[34-36]       | 34<br>[33-35]     |
| Группа сравнения      |                  |                  |                  |                    |                     |                   |
| Масса тела, кг        | 3,32 $\pm$ 0,49  | 3,41 $\pm$ 0,51  | 3,26 $\pm$ 0,47  | 3,35<br>[3,0-3,64] | 3,43<br>[3,1-3,7]   | 3,3<br>[3,0-3,55] |
| Длина тела, см        | 51,3 $\pm$ 2,4   | 51,7 $\pm$ 2,44  | 50,9 $\pm$ 2,2   | 51<br>[50-53]      | 52<br>[50-53]       | 51<br>[50-52]     |
| Окружность головы, см | 35,4 $\pm$ 1,5   | 35,66 $\pm$ 1,47 | 35,17 $\pm$ 1,4  | 35<br>[35-36]      | 36<br>[35-37]       | 35<br>[34-36]     |
| Окружность груди, см  | 34,4 $\pm$ 1,6   | 34,67 $\pm$ 1,67 | 34,2 $\pm$ 1,6   | 35<br>[34-35]      | 35<br>[34-36]       | 34<br>[33-35]     |

Примечание: M - среднее значение, s - среднее квадратическое отклонение; Me - медиана выборки, [Q25;Q75] - интерквартильный размах; \* - значимые различия с группой сравнения

Средний возраст родителей при рождении первенцев составлял среди матерей основной группы 23,2 года, в контроле – 22,5 года, среди отцов – 24,5 и

22,3 года, соответственно. Как и ранее, сравнительный анализ показал значимое преобладание весоростовых параметров среди первенцев основной группы по сумме наблюдений и среди девочек. В то же время различия в антропометрии мальчиков не наблюдалось, не подтвердились различия в группах и по окружности головы новорожденных ( $p>0,05$ ).

Дополнительное сравнение антропометрических признаков среди детей с нормальным сроком гестации с исключением новорожденных от преждевременных и запоздалых родов показало аналогичные результаты: значимое превышение массы тела и роста детей в основной группе по совокупности наблюдений ( $p<0,001$  и  $p<0,025$ , соответственно) и среди девочек ( $p<0,05$ ).

Таким образом, анализ соматометрии выявил значимое преобладание весоростовых параметров у потомков работников ПО «Маяк», подвергшихся преемственности пролонгированному производственному облучению. Для количественной оценки взаимосвязи родительских доз и антропометрических показателей новорожденных потомков был проведен корреляционный анализ (табл. 8).

Таблица 8 – Корреляция между родительским преемственным облучением и весоростовыми показателями новорожденных (метод ранговой корреляции по Спирмену)

| Пол                     | Материнское преемственное облучение |        |              |        | Отцовское преемственное облучение |       |              |       |
|-------------------------|-------------------------------------|--------|--------------|--------|-----------------------------------|-------|--------------|-------|
|                         | Доза на гонады                      |        | Доза Нр (10) |        | Доза на гонады                    |       | Доза Нр (10) |       |
|                         | г                                   | р      | г            | р      | г                                 | р     | г            | р     |
| Масса тела при рождении |                                     |        |              |        |                                   |       |              |       |
| Мальчики                | 0,051                               | <0,001 | 0,051        | <0,001 | 0,041                             | <0,01 | 0,04         | <0,01 |
| Девочки                 | 0,036                               | 0,019  | 0,036        | 0,019  | 0,022                             | >0,05 | 0,022        | >0,05 |
| Оба пола                | 0,043                               | <0,001 | 0,043        | <0,001 | 0,033                             | <0,01 | 0,032        | <0,01 |
| Длина тела при рождении |                                     |        |              |        |                                   |       |              |       |
| Мальчики                | 0,037                               | 0,016  | 0,037        | 0,016  | 0,024                             | >0,05 | 0,022        | >0,05 |
| Девочки                 | 0,038                               | 0,016  | 0,038        | 0,017  | 0,01                              | >0,05 | 0,01         | >0,05 |
| Оба пола                | 0,038                               | <0,001 | 0,038        | <0,001 | 0,017                             | >0,05 | 0,016        | >0,05 |

Примечание: г – коэффициент корреляции; р – уровень значимости

Корреляционная взаимосвязь между весоростовыми параметрами новорожденных и материнскими дозами профессионального облучения характеризовалась достоверными уровнями значимости как для девочек, так и для мальчиков, однако величина коэффициентов корреляции была мала (0,036-0,051). Слабая, но статистически значимая связь наблюдалась при сопоставлении массы при рождении с отцовскими накопленными дозами профессионального облучения в основной группе в целом и среди мальчиков. Корреляционной связи роста новорожденных и отцовских накопленных доз внешнего гамма-облучения не было обнаружено.

Доля объясняемой дисперсии по максимальному значению коэффициентов не превышала 0,3%. Таким образом, данный анализ обнаружил слабую корреляцию между весоростовыми показателями при рождении и накопленными прекоцептивными родительскими дозами производственного внешнего гамма-облучения.

Оценка коэффициентов риска отклонений антропометрии среди новорожденных от облученных на производстве и интактных родителей подтвердила ранее описанные особенности (табл. 9).

Так, среди потомков работников ПО «Маяк» статистически значимо чаще регистрировался крупный вес при рождении: ОР 1,12 (ДИ 1,08-1,17). Эта закономерность достоверно прослеживалась как среди мальчиков: ОР 1,09 (1,03-1,15), так и среди девочек: ОР 1,12 (1,05-1,19). Категории малого и нормального веса значимо реже встречались среди новорожденных, чьи родители подвергались прекоцептивному облучению на производстве. Самый низкий риск маловесности у детей облученных родителей отмечен среди мальчиков: ОР 0,67 (0,5-0,9).



Таблица 9 – Относительный риск формирования отклонений по категориям массы тела новорожденных

| Масса тела<br>новорожденных | Группа    | Исход |      | ОР<br>(95% ДИ)    |
|-----------------------------|-----------|-------|------|-------------------|
|                             |           | Есть  | Нет  |                   |
| Мальчики                    |           |       |      |                   |
| Малый вес                   | Основная  | 114   | 4225 | 0,67 (0,5-0,9)*   |
|                             | Сравнения | 72    | 1765 |                   |
| Нормальный вес              | Основная  | 1784  | 2555 | 0,93 (0,87-0,98)* |
|                             | Сравнения | 816   | 1021 |                   |
| Крупный вес                 | Основная  | 2441  | 1898 | 1,09 (1,03-1,15)* |
|                             | Сравнения | 949   | 888  |                   |
| Девочки                     |           |       |      |                   |
| Малый вес                   | Основная  | 164   | 3977 | 0,8 (0,64-1,01)   |
|                             | Сравнения | 116   | 2233 |                   |
| Нормальный вес              | Основная  | 2142  | 1999 | 0,93 (0,89-0,98)* |
|                             | Сравнения | 1301  | 1048 |                   |
| Крупный вес                 | Основная  | 1835  | 2306 | 1,12 (1,05-1,19)* |
|                             | Сравнения | 932   | 1417 |                   |
| Оба пола                    |           |       |      |                   |
| Малый вес                   | Основная  | 278   | 8202 | 0,73 (0,61-0,87)* |
|                             | Сравнения | 188   | 3998 |                   |
| Нормальный вес              | Основная  | 3926  | 4554 | 0,91 (0,88-0,95)* |
|                             | Сравнения | 2117  | 2069 |                   |
| Крупный вес                 | Основная  | 4276  | 4204 | 1,12 (1,08-1,17)* |
|                             | Сравнения | 1881  | 2305 |                   |

Примечание: \*- статистически значимые различия в группах

Современная оценка особенностей физического развития детей, родители которых подверглись прекоцептивному облучению, противоречива. Задержка физического развития у потомков 3-месячного возраста в семьях облученных родителей (27,3 сЗв на гонады и 109 сЗв на гипофиз) в сравнении с потомками необлучавшихся лиц описана на примере 653 детей первого года жизни из семей жителей прибрежных сел реки Теча, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварийных ситуаций [259]. На статистически значимую связь прекоцептивного действия ионизирующего излучения на отцов и маловесность новорожденных детей указывают Chen S. и соавт. [260] (ОШ 1,537; ДИ 1,083-2,181). Аналогичные тенденции описали Andreassi M.G. и соавт. [261] по оценке влияния профессионального радиационного облучения на репродуктивные исходы у персонала отделения катетеризации сердца с годовой дозой 1-10 мЗв/год. Показано, что хроническое профессиональное радиационное облучение работников мужского пола коррелирует с более высокой

распространенностью низкой массы тела при рождении у потомства (ОШ 2,7; ДИ 1,1-6,3).

Петрушкина Н.П. [179] в проспективной комплексной оценке показателей физического развития 606 потомков работников предприятия атомной промышленности отметила «ухудшенное физическое развитие» достоверно чаще среди детей, оба родителя которых подвергались профессиональному облучению, и среди детей, матери которых получили суммарную дозу облучения до 100 сГр.

Между тем, Magnusson L.L. и соавт. [262] описали дисгармоничность физического развития и высокую массу тела при рождении у потомства мужчин, работающих с радиоактивными изотопами в лабораториях биомедицинских исследований (ОШ 1,8; ДИ 1,0-3,2). На соответствие критериям нормального развития и сроков биологического созревания указывают Herrmann T. и соавт. [156] в анализе семей, где один из их родителей подвергся лучевой терапии по поводу злокачественного новообразования в дозе облучения гонад от 0,01 до 2 Гр. Авторы выявили тенденцию к преждевременным родам (52,5% детей родились раньше срока), но, тем не менее, у всех был нормальный вес при рождении и, хотя созревание скелета было замедленным, развитие детей находилось в пределах нормы.

### **Заключение по этапу работы**

Соматометрические показатели являются одними из самых важных характеристик плода и новорожденного и могут рассматриваться в качестве ценных параметров для оценки эффектов преконцептивного облучения. Ретроспективный анализ данных антропометрии новорожденных, родившихся в ЗАТО г. Озёрск в 1949-1973 гг., проведен среди 13880 детей, из которых у 9321 ребенка родители подвергались пролонгированному производственному радиационному воздействию на ПО «Маяк».

Обобщение результатов исследования показало существенное превышение весоростовых параметров новорожденных потомков работников ПО «Маяк». Распределение по категориям массы тела показало бóльший вклад крупновесных детей (более 3500 г) среди потомков прекоцептивно облученных на производстве лиц по сравнению с контролем,  $p < 0,001$ . Сравнительная оценка соматотипов с использованием индексов пропорциональности отметила значимость антропометрических индексов, отражающих массо-ростовые параметры, и подтвердила их превышение среди детей персонала ПО «Маяк».

Сопоставление антропометрических данных и дозиметрических характеристик родительского облучения показало явную тенденцию к увеличению веса новорожденных при нарастании накопленной прекоцептивной дозы внешнего гамма-облучения на семенники и тенденцию к уменьшению массы тела новорожденных с увеличением накопленной прекоцептивной дозы на яичники. В то же время количественная оценка взаимосвязи между родительским прекоцептивным облучением на производстве и весоростовыми параметрами новорожденных потомков продемонстрировала статистически значимую, но слабую по силе корреляционную связь.

Оценка коэффициентов риска показала, что среди потомков работников ПО «Маяк» статистически значимо реже регистрировались исходы в виде малого веса при рождении и нормотрофии. Вместе с тем среди них отмечено значимое преобладание новорожденных с массой тела выше 3500 г, что подтверждает предыдущие расчеты.

### **3.2 Анализ физического развития новорожденных детей работниц ПО «Маяк»**

Цель этапа работы: оценка физического развития и факторов, ассоциирующихся с физическим развитием, у новорожденных детей работниц радиохимического и реакторного производств ПО «Маяк», подвергшихся профессиональному преконцептивному внешнему гамма - облучению.

Исследование проведено с использованием подбора соответствующих контролей и формированием выборки, составляющей в общей сложности 650 новорожденных. Основная группа включала 130 новорожденных детей (50 мальчиков, 80 девочек) работниц ПО «Маяк». Критерии включения в основную группу: ребенок, рожденный в г. Озёрске в 1949-1960 гг.; мать ребенка являлась работницей радиохимического или реакторного производства ПО «Маяк», годы найма матерей основной группы на ПО «Маяк» 1948-1957 гг.; у матери зарегистрирована измеренная накопленная доза внешнего гамма - облучения до зачатия; отец ребенка не подвергался профессиональному облучению до зачатия.

Подбор группы сравнения проводился методом сопоставимых пар (в соотношении 1:4) с учетом пола, месяца и года рождения детей, возраста родителей на момент рождения ребенка. К группе сравнения были отнесены 520 новорожденных (200 мальчиков, 320 девочек). Критерии включения в группу сравнения: ребенок, рожденный в г. Озёрске в 1949-1960 гг.; родители ребенка не подвергались профессиональному облучению, не участвовали в ликвидации последствий радиационных аварий, не являлись переселенцами с радиоактивно загрязненных территорий. Сопоставимость групп была также достигнута единым уровнем и качеством медицинского обеспечения в г. Озёрске. Антропометрический статус новорожденных оценивали с учетом стандартов физического развития детей, разработанных в 1952-1966 гг. [253, 254].

Матери, нанятые на ПО «Маяк» в первую декаду развития атомного производства и работавшие на реакторном и радиохимическом заводах,

подвергались профессиональному облучению в широком диапазоне доз; среди 10,8% из них (14 чел.) была диагностирована хроническая лучевая болезнь. Разброс прекоцептивных накопленных поглощенных доз внешнего гамма – облучения гонад составил 0,09 – 3523,7 мГр со средней величиной дозы 423,2 мГр. Необходимо отметить, что у 112 детей (86,2%) имелись сведения о дозах антенатального облучения от 0,23 до 651,39 мГр (средняя доза – 65,7 мГр) в связи с тем, что матери продолжали подвергаться радиационному воздействию на ранних сроках беременности.

Таблица 10 – Распределение новорожденных в зависимости от накопленной работниками прекоцептивной дозы внешнего гамма - облучения яичников

| Дозовый интервал, мГр | Основная группа в целом (n=130) |      |                   | Мальчики (n=50) |      |                   | Девочки (n=80) |      |                   |
|-----------------------|---------------------------------|------|-------------------|-----------------|------|-------------------|----------------|------|-------------------|
|                       | Абс.                            | %    | Средняя доза, мГр | Абс.            | %    | Средняя доза, мГр | Абс.           | %    | Средняя доза, мГр |
| 0,01-25,0             | 23                              | 17,7 | 11,9              | 7               | 14,0 | 14,2              | 16             | 20,0 | 10,9              |
| 25,1-100,0            | 27                              | 20,8 | 59,4              | 9               | 18,0 | 64,9              | 18             | 22,5 | 56,6              |
| 100,1-250,0           | 18                              | 13,8 | 164,4             | 9               | 18,0 | 168,1             | 9              | 11,3 | 160,7             |
| 250,1-500,0           | 24                              | 18,5 | 352,8             | 7               | 14,0 | 373,6             | 17             | 21,2 | 344,2             |
| 500,1-1000,0          | 23                              | 17,7 | 695,2             | 12              | 24,0 | 657,7             | 11             | 13,7 | 736,2             |
| >1000,1               | 15                              | 11,5 | 1715,2            | 6               | 12,0 | 1706,5            | 9              | 11,3 | 1720,9            |
| Всего                 | 130                             | 100  | 423,2             | 50              | 100  | 458,9             | 80             | 100  | 400,9             |

Распределение новорожденных детей матерей – работниц ПО «Маяк» в зависимости от накопленной прекоцептивной дозы внешнего гамма-облучения яичников достаточно равномерно (табл. 10). В то же время, удельный вес потомков в дозовых категориях до 100 мГр составлял более трети всей группы (38,5%); вклад потомков, рожденных от матерей с накопленной дозой свыше 1 Гр, не превышал 11,5%.

Из имеющихся в амбулаторных картах сведений о гестационном возрасте установлено, что 101 ребенок (77,7%) в основной группе родился доношенным, в группе сравнения их было 393 (75,6%,  $p>0,05$ ); указания на недоношенность имелись у 4 (3,1%) новорожденных основной группы и 10 (1,9%) новорожденных группы сравнения ( $p>0,05$ ). Все дети в основной группе рождены от одноплодных беременностей, в группе сравнения в 6 (1,1%) случаях имелось многоплодие.

Нормально протекавшие роды были отмечены в 103 (79,2%) наблюдениях в основной группе и 403 (77,5%,  $p>0,05$ ) в группе сравнения. Оперативные роды кесаревым сечением и патологический характер родов установлены у 4 (3,1%) детей основной группы и 10 (1,9%) детей группы сравнения ( $p>0,05$ ).

Отмечена статистически значимая разница между группами в распределении по порядковому номеру беременности: преобладание повторнородящих матерей в основной группе (44 женщины (33,8%) в основной группе и 127 женщин (24,4%) в группе сравнения,  $p<0,05$ ). Средний возраст матери при рождении ребенка составил 25,6 лет (25,7 лет в группе сравнения).

На основании сведений, имеющихся в заводских медицинских картах женщин-работниц, проанализировано наличие вредных привычек у матерей основной группы. Среди матерей исследуемой группы новорожденных удельный вес курящих составил всего 3,8% (5 чел.), подавляющее большинство женщин – 90,8% (118 чел.) отрицали табакокурение, для оставшихся 5,4% (7 чел.) статус курения не был известен. В отношении к алкоголю: 63,9% (83 чел.) не употребляли совсем, 9,2% (12 чел.) – употребляли мало, 11,5% (15 чел.) – умеренно, 4,6% (6 чел.) – много, для 10,8% (14 чел.) матерей анализируемой группы сведений не было. Случаев хронического алкоголизма не отмечено. В основной группе новорожденных у каждой пятой матери выявлен отягощенный акушерско-гинекологический анамнез в виде аборт, острой и хронической гинекологической патологии до зачатия ребенка, случаев мертворождений не было. Хронические соматические заболевания до зачатия ребенка регистрировались среди 52,3% матерей основной группы новорожденных и были представлены, в основном, хронической патологией лор-органов.

Характеристика антропометрических параметров новорожденных представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика антропометрических параметров новорожденных (критерий Колмогорова-Смирнова)

| Параметры                | М ± s        |              |             | Me [Q25;Q75]       |                    |                    |
|--------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                          | Всего        | Мальчики     | Девочки     | Всего              | Мальчики           | Девочки            |
| Основная группа (n=130)  |              |              |             |                    |                    |                    |
| МТ, кг                   | 3,49 ± 0,51  | 3,61 ± 0,53  | 3,42 ± 0,49 | 3,5<br>[3,15;3,8]  | 3,6<br>[3,17;3,98] | 3,5<br>[3,07;3,8]  |
| ДТ, см                   | 51,9 ± 2,5   | 52,5 ± 2,56  | 51,6 ± 2,44 | 52<br>[50;54]      | 53<br>[50;54]      | 52<br>[50;53]      |
| ОГ, см                   | 36,02 ± 1,43 | 36,4 ± 1,45  | 35,6 ± 1,34 | 36<br>[35;37]      | 37<br>[35;38]      | 36<br>[35;36]      |
| ОГр, см                  | 35,05 ± 1,48 | 35,54±1,24   | 34,6 ± 1,57 | 35<br>[34;36]      | 36<br>[35;36]      | 35<br>[34;36]      |
| Группа сравнения (n=520) |              |              |             |                    |                    |                    |
| МТ, кг                   | 3,42 ± 0,49  | 3,52± 0,53   | 3,35± 0,47  | 3,4<br>[3,15;3,75] | 3,5<br>[3,2;3,87]  | 3,35<br>[3,05;3,6] |
| ДТ, см                   | 51,8 ± 2,2   | 52,3 ±2,29   | 51,42± 2,08 | 52<br>[50;53]      | 52<br>[51;53]      | 51<br>[50;53]      |
| ОГ, см                   | 35,57 ± 1,34 | 35,76 ± 1,42 | 35,4 ± 1,24 | 36<br>[35;36]      | 36<br>[35;36]      | 36<br>[35;36]      |
| ОГр, см                  | 34,5 ± 1,47  | 34,6 ± 1,56  | 34,4 ± 1,38 | 35<br>[34;35]      | 35<br>[34;35,5]    | 35<br>[34;35]      |

Примечание: М - среднее значение, s - среднее квадратическое отклонение; Me - медиана выборки, [Q25;Q75] - интерквартильный размах; МТ - масса тела, ДТ - длина тела, ОГ - окружность головы; ОГр - окружность груди

Сравнительный анализ соматометрических показателей новорожденных в целом показал отсутствие статистически значимых различий между группами. Отмечено преобладание средних параметров у новорожденных мальчиков по сравнению с девочками в обеих группах. Диапазон значений веса был более широким в группе сравнения (от 1,9 до 5,0 кг), размах данного показателя в основной группе составил 2,1 - 4,7 кг. Диапазон параметров роста, окружностей головы и груди различался среди новорожденных обеих групп незначительно и соответствовал стандартным нормативам физического развития новорожденных 1952-1966 гг. [253, 254].

Распределение новорожденных анализируемых групп по весовым категориям представлено на рисунке 5.

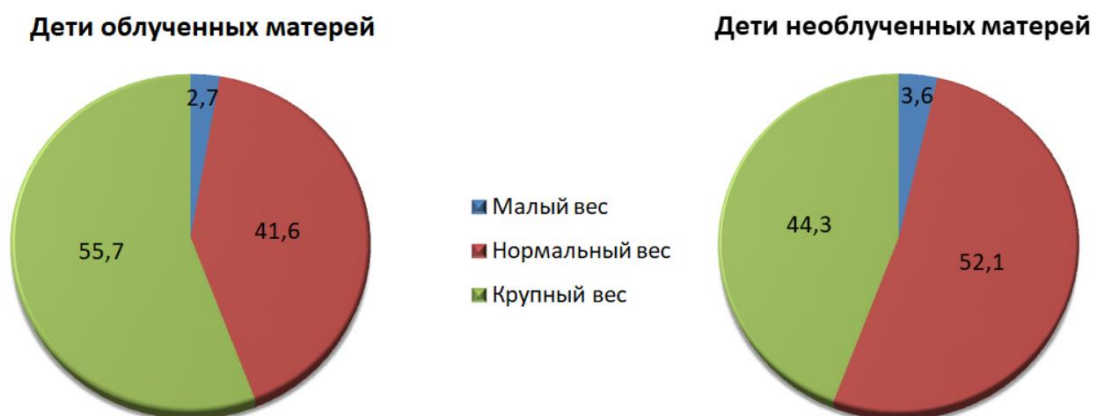


Рисунок 5 – Распределение новорожденных по категориям массы тела (%)

В основной группе наблюдалась бóльший удельный вес крупновесных детей в целом (55,7% против 44,3% в группе сравнения,  $p=0,03$ ). Аналогичная статистически значимая разница прослеживается и при сравнении веса новорожденных девочек – преобладание новорожденных с весом более 3500 г в основной группе (52,8% против 38,3% девочек в группе сравнения,  $p=0,03$ ). Соответственно, среди детей работниц ПО «Маяк» выявлено статистически значимое меньшее количество новорожденных с нормальным весом в группе в целом (41,6% против 52,1% в группе сравнения,  $p=0,046$ ) и в подгруппе девочек (43% против 57,7% в группе сравнения,  $p=0,028$ ). В группе сравнения распределение детей по весу при рождении соответствовало общепопуляционной статистике распределения новорожденных по весовым критериям с преобладанием нормотрофиков.

Обращают на себя внимание более высокие значения средних накопленных прекоцептивных материнских доз внешнего гамма – облучения на яичники среди маловесных и крупновесных детей, чем среди новорожденных с нормальным весом. В категории малого (500-2499 г) и большого веса (3500 г и более) материнская доза превышала 440 мГр, в то время как у новорожденных с нормальной массой тела не достигала 350 мГр. Схожая тенденция прослеживалась и в группе новорожденных девочек: величина дозы внешнего гамма - облучения яичников, накопленной матерью до зачатия, в подгруппе



маловесных и крупновесных превышала 460 мГр, в то время как у девочек с нормальным весом матери имели среднюю дозу на гонады менее 300 мГр.

В связи с тем, что в основной группе был высоким удельный вес повторных родов ( $p < 0,05$ ), что могло быть одной из причин увеличения средних значений антропометрических показателей у новорожденных детей работниц ПО «Маяк», дополнительно был проведен сравнительный анализ характеристик массы тела новорожденных с исключением первородящих матерей, который подтвердил указанные выше различия в группах.

Среди многообразия факторов, определяющих рост и развитие плода, в том числе генетических, биологических, микроэлементной недостаточности, патологии антенатального периода, инфекционной и соматической патологии плода [263-265], достаточно сложно выделить ведущий для развития онтогенетических нарушений. С целью выявления возможных комплексных факторов, оказывающих влияние на физическое развитие новорожденных, проведен факторный анализ методом главных компонент с вращением Varimax raw (табл. 12), что позволило оценить количественный вклад различных, в том числе радиационных, факторов риска. В качестве значимых для интерпретации принимались факторные нагрузки  $> 0,7$ .

В группе детей матерей - персонала ПО «Маяк» среди 16 характеристик выделено четыре комплексных независимых фактора. Первый, названный как фактор дозы внешнего гамма - облучения матери, включающий в себя данные по дозам прекоцептивного облучения матерей (факторные нагрузки переменных «Доза на толстый кишечник» и «Доза на гонады» по 0,95), объясняет 15,3% общей дисперсии.

Второй, названный как антенатальный фактор, связанный с гестационным возрастом новорожденного и многоплодной беременностью, составляет 13,8% общей дисперсии. Третий фактор – акушерско-гинекологический, в котором наибольшую нагрузку несли переменные «Возраст матери при рождении ребенка», паритет беременностей и аборты, объясняет 13,5% общей дисперсии.

Таблица 12 – Результаты факторного анализа

| Factor Loadings (Varimax raw) Extraction: Principal components (Marked loadings are >,700000) |                  |                 |                 |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Переменные                                                                                    | Factor - 1       | Factor - 2      | Factor - 3      | Factor - 4      |
| Возраст матери при рождении ребенка                                                           | -0,124965        | -0,110030       | <b>0,757165</b> | 0,044448        |
| Число предыдущих беременностей                                                                | 0,046723         | 0,055349        | <b>0,867170</b> | 0,029992        |
| Жилищные условия семьи                                                                        | 0,137206         | 0,359984        | -0,097242       | 0,412670        |
| Гинекологический анамнез матери                                                               | 0,027410         | 0,302866        | -0,100772       | 0,157705        |
| Число предыдущих аборт                                                                        | 0,017909         | 0,436976        | <b>0,709352</b> | 0,006513        |
| Течение настоящей беременности                                                                | -0,000872        | 0,254485        | 0,231055        | 0,034455        |
| Хронические соматические заболевания матери                                                   | 0,057499         | -0,075662       | 0,195556        | 0,040367        |
| Гестационный возраст                                                                          | -0,091123        | <b>0,919308</b> | -0,015232       | 0,010228        |
| Многоплодие                                                                                   | 0,029015         | <b>0,884945</b> | 0,144836        | 0,033955        |
| Употребление алкоголя матерью                                                                 | -0,101595        | 0,049079        | 0,036075        | <b>0,769226</b> |
| Курение матери                                                                                | 0,102703         | -0,001993       | 0,056058        | <b>0,792814</b> |
| Год найма матери на ПО «Маяк»                                                                 | 0,605102         | 0,148847        | 0,183587        | -0,289916       |
| Хроническая лучевая болезнь у матери                                                          | -0,308269        | 0,189004        | -0,096561       | 0,134245        |
| Доза антенатального облучения                                                                 | -0,349434        | 0,129540        | -0,397163       | 0,158550        |
| Доза на толстый кишечник*                                                                     | <b>-0,948304</b> | 0,038694        | 0,026525        | -0,040459       |
| Доза на яичники*                                                                              | <b>-0,949901</b> | 0,038897        | 0,028004        | -0,034371       |

Примечание: \* - накопленные поглощенные дозы внешнего гамма - облучения матери

Четвертый фактор, названный как «Вредные привычки матери», вносит наименьший вклад в дисперсию (9,7%). Таким образом, факторный анализ позволил выявить латентные переменные, и дал представление об их вкладе в физическое развитие детей работниц ПО «Маяк».

### Заключение по этапу работы

Обобщение результатов исследования морфометрического статуса новорожденных детей работниц ПО «Маяк», подвергшихся пролонгированному преконцептивному внешнему гамма – облучению на производстве, показало:

1. Среди новорожденных от облучившихся матерей отмечен бóльший процент крупновесных детей в группе в целом и в подгруппе девочек.

2. Преконцептивные дозы внешнего гамма - облучения матерей на гонады были выше у маловесных и крупновесных детей, чем среди нормотрофиков.

3. Факторный анализ позволил определить четыре комплексных фактора риска, вносящих интегральный вклад в физическое развитие детей работниц ПО «Маяк»: фактор преконцептивного внешнего гамма - облучения матерей (15,3% общей дисперсии); антенатальный фактор, включающий гестационный возраст новорожденного (13,7% дисперсии); фактор акушерско-гинекологического анамнеза матери (13,5% дисперсии) и фактор, связанный с вредными привычками матери и объясняющий 9,7% дисперсии.

### **Заключение по главе 3**

Отдаленные эффекты радиационного воздействия у последующих поколений, показанные в многоплановых исследованиях, чаще всего основываются на летальных эффектах облучения. Вместе с тем, несомненный интерес представляют эпидемиологические исследования здоровья потомков, родившихся жизнеспособными.

Антропометрические параметры являются одними из самых важных характеристик плода и новорожденного и позволяют определить соотношение соматического и хронологического возраста детей, являясь веским дополнением к медицинскому обследованию. Физическое развитие детей – один из важнейших критериев состояния здоровья детской популяции, поскольку оно является условной мерой физической дееспособности, определяющей запас жизненных сил растущего организма, и относится к индикатору адаптации организма к экзогенным факторам [266].

Многообразие биологических, социальных и внешнесредовых факторов, влияющих на развитие ребенка, не всегда позволяет однозначно определить

наиболее важные из них. Вместе с тем, для выделения групп риска среди детского населения и разработки рекомендаций по медицинскому мониторингу требуется количественная оценка потенциальных неблагоприятных факторов, одним из которых является производственное облучение родителей.

Ретроспективный анализ антропометрии новорожденных 1949–1973 гг. рождения проведен среди 13880 детей, из которых у 9321 ребенка родители подвергались пролонгированному радиационному воздействию на ПО «Маяк». Проанализированы основные антропометрические признаки: масса и длина тела, окружности головы и грудной клетки. Пропорциональность развития оценена с помощью индексов Кетле, Вервека-Воронцова, Эрисмана. Оценена корреляционная связь между антропометрическими показателями и накопленной прекоцептивной дозой внешнего гамма-облучения родителей, произведен расчет коэффициентов относительного риска с 95% доверительным интервалом.

Отмечен широкий диапазон доз внешнего гамма-облучения родителей: до 4075,6 мГр на яичники и 5653,1 мГр на семенники. Наблюдалась слабая корреляционная связь весоростовых параметров новорожденных с родительским облучением, но отмечена тенденция к уменьшению массы тела новорожденных при увеличении накопленной прекоцептивной дозы внешнего гамма-облучения на яичники и к увеличению веса новорожденных при нарастании дозы на семенники. Среди потомков персонала ПО «Маяк» выявлено статистически значимое превышение весоростовых параметров и бóльший вклад крупновесных детей. Анализ соматотипов подтвердил превышение индексов пропорциональности, отражающих массо-ростовые параметры, среди детей облученных родителей. Дополнительный анализ среди первенцев и детей с нормальным сроком гестации показал аналогичные результаты. Оценка риска указала на значимое преобладание новорожденных с высокой массой тела среди потомков облученных лиц.

В ретроспективном анализе данных антропометрии 650 новорожденных, из которых 130 детей являлись потомками работниц ПО «Маяк», применены методы непараметрической статистики и факторный анализ, оценивший вклад главных

компонент в физическое развитие новорожденных. Среди рожденных от облучившихся на производстве матерей отмечен бóльший процент крупновесных детей в группе в целом и в подгруппе девочек. Средняя прекоцептивная поглощенная доза внешнего гамма – облучения на яичники составила 423,2 мГр. Дозы внешнего гамма - облучения матерей на гонады были выше у маловесных и крупновесных детей, чем среди нормотрофиков. Факторный анализ выделил четыре фактора, характеризующих прекоцептивные дозы облучения матерей (15,3% дисперсии), антенатальный период (13,8% дисперсии), акушерско - гинекологический анамнез (13,5% дисперсии) и вредные привычки матерей (9,7% дисперсии).

Таким образом, получена современная оценка антропометрического статуса новорожденных детей работников ПО «Маяк» с учетом обновленной дозиметрической информации о пролонгированном радиационном производственном воздействии и с определением количественного вклада различных, в том числе радиационных, факторов риска в физическое развитие новорожденных. Выявленные особенности антропометрических параметров новорожденных могут расширить представление о тенденциях эпидемиологического мониторинга здоровья потомков персонала радиационно-опасных производств.

## **ГЛАВА 4. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ПОТОМКОВ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК»**

Материалы главы опубликованы в:

Соснина С.Ф., Окатенко П.В. Последствия материнского облучения: риск врожденных пороков развития у детей // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 1. – С. 47–58. DOI: 10. 21668/health.risk/2018.1.06

Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Сокольников М.Э. Врожденные пороки развития среди потомков работников атомной отрасли. Российский педиатрический журнал. 2024. Т. 27. № S3. С. 36-37.

### **4.1 Оценка риска врожденных пороков развития (ВПР) у потомков работников ПО «Маяк»**

Цель этапа работы: оценка риска врожденных пороков развития у потомков работников ПО «Маяк», подвергшихся пролонгированному профессиональному радиационному воздействию.

Дизайн исследования представлен на блок-схеме (рисунок 6).

Данное исследование проследило наличие ВПР у каждого члена когорты по всем указанным в главе 2 источникам информации. ВПР выявлены не только при рождении, но и в течение всей жизни каждого потомка, включая обнаружение пороков при патологоанатомическом вскрытии. В итоге анамнестические сведения о перенесенных заболеваниях, включая ВПР, были получены для 17774 потомков (11539 человек в основной группе и 6235 - в группе сравнения).

Потомки, не имевшие анамнестических сведений о перенесенных заболеваниях, упоминаются в этом исследовании как «неизвестные». В основной группе для 3041 потомка не было найдено медицинской документации,

соответствующей требованиям исследования, в группе сравнения их число составило 4192 человека. В анализ вошли только потомки с известным анамнезом, члены когорты с неизвестным анамнезом в статистический анализ не включались.

Врожденные пороки были учтены не только среди живорожденных потомков, но и среди мертворожденных детей. В данной работе не проведен анализ ВПР при спонтанных прерываниях беременностей и медицинских абортах в связи с отсутствием такой информации в архивной документации.



Рисунок 6 – Дизайн исследования ВПР в группах

Проанализирован Класс XVII «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные аномалии» (коды Q00-Q99) Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра [241]. Календарный период рождения детей разделен на 5-летние периоды: 1949-1953, 1954-1958, 1959-1963, 1964-1968, 1969-1973 гг. Возраст родителей при рождении ребенка разделен на следующие категории: 20 лет и младше, 21-25, 26-30, 31-35, 36 лет и старше. Частота ВПР рассмотрена в каждом интервале. Расчет коэффициентов относительного риска ВПР проведен в различных диапазонах накопленных доз внешнего гамма-облучения яичников и семенников.

#### **4.1.1 Медико-демографический анализ врожденных пороков развития**

Всего в основной группе зарегистрировано 807 ВПР у 731 потомка (63,4 на  $10^3$ ), в группе сравнения - 416 ВПР у 365 человек (58,5 на  $10^3$ ), без статистически значимых различий,  $\chi^2=1,62$ ,  $p>0,05$  (табл. 13). В обеих группах ВПР незначимо чаще регистрировались среди потомков мужского пола: 56,6% (65,6 на  $10^3$ ) в основной группе и 55,6% (59,6 на  $10^3$ ) в группе сравнения,  $p>0,05$ .

ВПР как причина мертворождений регистрировались в основной группе (20,7 на  $10^3$  мертворождений) статистически незначимо реже, чем в контроле (73,2 на  $10^3$ ), F-тест:  $p>0,05$ , однако анализ основан на единичных случаях. Среди живорожденных потомков работников ПО «Маяк» общая частота ВПР была выше, чем в группе сравнения (63,9 против 58,3 на  $10^3$ ), но различия не были статистически значимыми,  $\chi^2=2,12$ ,  $p>0,05$ .



Таблица 13 – Характеристика сравниваемых групп

| Категории потомков          | Основная группа |                    |         |                    |          |                    | Группа сравнения |                    |         |                    |          |                    |
|-----------------------------|-----------------|--------------------|---------|--------------------|----------|--------------------|------------------|--------------------|---------|--------------------|----------|--------------------|
|                             | Мужчины         |                    | Женщины |                    | Оба пола |                    | Мужчины          |                    | Женщины |                    | Оба пола |                    |
|                             | абс.            | на 10 <sup>3</sup> | абс.    | на 10 <sup>3</sup> | абс.     | на 10 <sup>3</sup> | абс.             | на 10 <sup>3</sup> | абс.    | на 10 <sup>3</sup> | абс.     | на 10 <sup>3</sup> |
| Мертворождения, из них:     | 86              |                    | 59      |                    | 145      |                    | 41               |                    | 41      |                    | 82       |                    |
| число потомков с ВПР        | 3               | 34,9               | 0       | 0,0                | 3        | 20,7               | 4                | 97,6               | 2       | 48,8               | 6        | 73,2               |
| число пороков               | 4               |                    | 0       |                    | 4        |                    | 5                |                    | 2       |                    | 7        |                    |
| Живорождения, из них:       | 6223            |                    | 5171    |                    | 11394    |                    | 3365             |                    | 2788    |                    | 6153     |                    |
| число потомков с ВПР        | 411             | 66,0               | 317     | 61,3               | 728      | 63,9               | 199              | 59,1               | 160     | 57,4               | 359      | 58,3               |
| число пороков               | 457             |                    | 346     |                    | 803      |                    | 229              |                    | 180     |                    | 409      |                    |
| Всего с известным анамнезом | 6309            |                    | 5230    |                    | 11539    |                    | 3406             |                    | 2829    |                    | 6235     |                    |
| число потомков с ВПР        | 414             | 65,6               | 317     | 60,6               | 731      | 63,4               | 203              | 59,6               | 162     | 57,3               | 365      | 58,5               |
| число пороков               | 461             |                    | 346     |                    | 807      |                    | 234              |                    | 182     |                    | 416      |                    |
| С неизвестным анамнезом     | 1234            |                    | 1807    |                    | 3041     |                    | 1895             |                    | 2297    |                    | 4192     |                    |

Анализ структуры ВПР (рис. 7) показал, что наиболее часто в обеих группах регистрировались «Врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы» (26,4% от общего числа пороков в основной группе, 23,6% в группе сравнения), ВПР органов пищеварения (20,3% и 17,1%, соответственно) и системы кровообращения (12,9% и 14,2%).

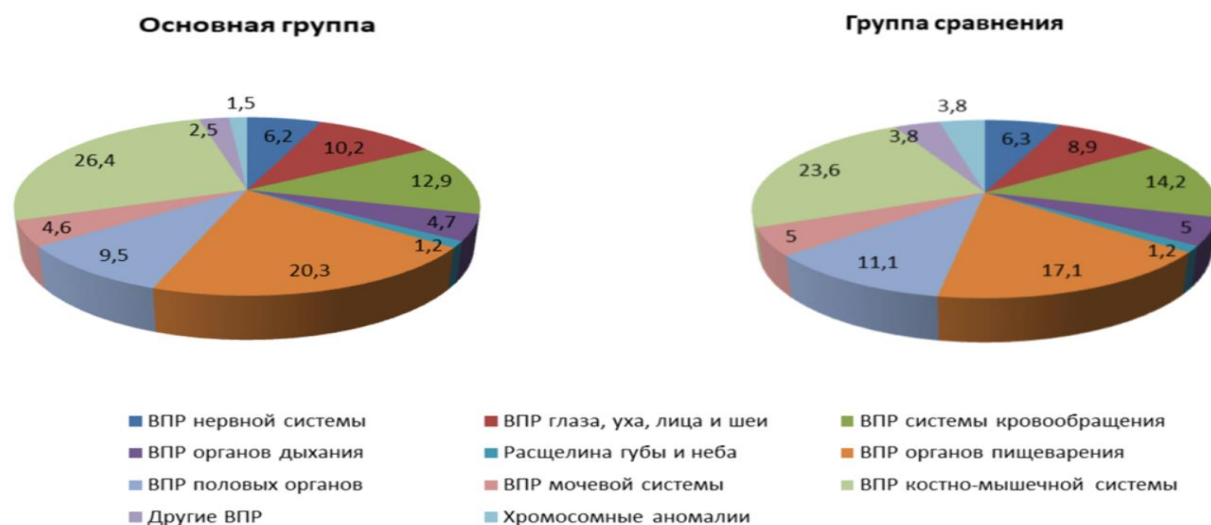


Рисунок 7 – Структура ВПР в группах по МКБ-10 (%)

В обеих группах удельный вес ВПР костно-мышечной системы и системы кровообращения у девочек был выше, чем у мальчиков, тогда как для ВПР органов пищеварения наблюдалось явное преобладание потомков мужского пола, и случаи ВПР половых органов зарегистрированы только у мужчин.

ВПР костно-мышечной системы диагностировались в основной группе чаще, чем в контроле (среди обоих полов – 18,0 и 14,3 на  $10^3$ , соответственно), но различия были близки к статистически значимым ( $\chi^2=3,47$ ,  $p=0,06$ ). Большинство ВПР костно-мышечной системы в обеих группах относились к врожденным деформациям бедра, включая врожденную дисплазию вертлужной впадины (Q65.8), вывихи и подвывихи бедра. Различий в частоте этой патологии в группах не найдено: 4,9 на  $10^3$  в основной группе, 4,8 на  $10^3$  в группе сравнения,  $\chi^2=0,01$ ;  $p>0,05$ . Сравнение частоты этой патологии с течением времени показало, что, в основном, врожденные деформации бедра диагностировались после 1964 г: 89,5% этой патологии (4,4 на  $10^3$ ) в основной группе и 96,7% (4,6 на  $10^3$ ) в группе сравнения, ( $\chi^2=0,05$ ;  $p>0,05$ ) и являлись рентген-подтвержденными случаями.

В структуре ВПР органов пищеварения высокий удельный вес занимали ВПР верхних отделов пищеварительного тракта. Среди них самой частой нозологией была анкилоглоссия (Q38.1): 9,9 на  $10^3$  в основной группе и 8,2 на  $10^3$  в группе сравнения,  $\chi^2=1,39$ ,  $p>0,05$ .

ВПР системы кровообращения были представлены аномалиями сердечной перегородки и пороками сердечных камер и соединений. Важно отметить, что в число анализируемых пороков вошли септальные дефекты межжелудочковой перегородки в мышечной части, так называемая болезнь Толочинова-Роже [267], не сопровождающиеся выраженными гемодинамическими нарушениями и, как правило, спонтанно закрывающиеся по мере роста (взросления) ребенка. Значимые различия были получены только для ВПР сердечных камер и соединений (Q20), частота которых среди потомков обоих полов в основной группе была ниже, чем в группе сравнения: 0,7 и 1,9 на  $10^3$ ,  $\chi^2=5,46$ ,  $p=0,02$ .

ВПР нервной системы диагностировались в группах с одинаковой частотой: 4,2 на  $10^3$ ,  $\chi^2=0,0001$ ,  $p>0,05$ . В структуре этих пороков в обеих группах

преобладали микроцефалия (в основной группе – 1,8 на  $10^3$ , в группе сравнения – 1,9 на  $10^3$ ,  $\chi^2=0,02$ ,  $p>0,05$ ) и Spina bifida [неполное закрытие позвоночного канала] – 1,4 на  $10^3$  и 0,8 на  $10^3$ , соответственно, F-тест:  $p>0,05$ . Чаще всего диагностировалась Spina bifida легкой формы (незаращение дуг позвонков) в поясничном отделе без формирования спинномозговой грыжи, этот ВПР нередко был случайной находкой у взрослых при проведении рентгенограмм позвоночника по поводу поясничного остеохондроза.

Сравнение других локализаций ВПР не выявило значимых различий между группами. Исключение составили хромосомные аномалии (Q90-Q99), которые регистрировались среди потомков ПО «Маяк» значимо реже, чем в группе сравнения: 1,0 и 2,6 на  $10^3$ , соответственно,  $\chi^2=6,0$ ,  $p=0,014$ . Спектр хромосомных аномалий в группах был представлен синдромом Дауна и единственным случаем синдрома Тернера в основной группе. Синдром Дауна (Q90) значимо чаще наблюдался в группе сравнения среди потомков обоих полов ( $\chi^2=6,94$ ,  $p=0,01$ ) и среди девочек ( $\chi^2=4,1$ ,  $p=0,04$ ). Средний возраст родителей на момент рождения детей с синдромом Дауна составил в основной группе - 30 лет среди матерей и 27 лет среди отцов, в группе сравнения - 32 и 34 года, соответственно.

Хромосомные аномалии в качестве основной причины смерти были обозначены у шести человек, по трое в каждой группе, (F-тест:  $p>0,05$ ). Возраст смерти потомков с болезнью Дауна существенно различался: случаи среди женщин, за исключением одной смерти в возрасте 51 года, относились к периоду до шестимесячного возраста; среди мужчин летальные исходы наблюдались в возрасте 19 и 58 лет.

Среди ВПР, приведших к смерти, чаще всего в группах отмечены пороки системы кровообращения, особенно сердечных камер и перегородок, чаще диагностированные в группе сравнения ( $\chi^2=4,3$ ,  $p=0,04$ ). Средний возраст смерти от данных состояний составлял в основной группе среди мужчин – 6 лет (диапазон 0,1-32 года), среди женщин – 14 лет (0,1-48), в группе сравнения среди мужчин – 12 лет (0,1-50), среди женщин все случаи смерти от ВПР сердца наблюдались до двухлетнего возраста. К другим ВПР, несовместимым с жизнью,

относились пороки органов пищеварения, в частности врожденные атрезии и стенозы кишечника, аномалии желчных протоков и печени, ( $\chi^2=0,11$ ,  $p>0,05$ ). Отмечены единичные случаи врожденной гидроцефалии и микроцефалии, приведшие к летальному исходу в раннем возрасте.

ВПР среди мертворожденных детей наблюдались редко. Так, среди потомков работников ПО «Маяк» отмечены единичные случаи анэнцефалии, дефекта межжелудочковой перегородки и множественного ВПР (Q89.7). В группе сравнения в спектр пороков среди мертворожденных детей, наряду с множественной врожденной аномалией, входили случаи врожденной гидроцефалии и дефекта межжелудочковой перегородки.

Статистически значимых различий при сравнении частоты множественных ВПР в группах не найдено. Полиорганность ВПР среди мертворожденных детей наблюдалась в единичных случаях (по одному ребенку в каждой группе), F-test:  $p>0,05$ . Среди живорожденных детей в основной группе зарегистрировано 67 потомков (5,9 на  $10^3$ ), которым было установлено по два и более ВПР, относящихся к разным системам организма; в группе сравнения таких потомков было 41 (6,7 на  $10^3$ ),  $\chi^2=0,4$ ;  $p>0,05$ . Наблюдались различные комбинации аномалий развития и, как правило, в комплексе пороков затрагивались костно-мышечная система и органы кровообращения, в частности, сердечные камеры и соединения.

Расчет относительного риска ВПР в целом по группам показал отсутствие значимых различий: среди потомков мужского пола – 1,1 (95% ДИ 0,94-1,3), среди потомков женского пола – 1,06 (0,88-1,27), оба пола – 1,08 (0,96-1,22).

Сравнение рисков различных типов ВПР в обеих группах (табл. 14) показало значимые различия только для хромосомных аномалий (Q90-Q99), которые чаще диагностировались у потомков необлученных родителей – 0,41 (0,19-0,86). Близко к статистически значимому уровню было превышение ВПР костно-мышечной системы (Q65-Q79) – 1,26 (0,99-1,62) среди потомков обоих полов в основной группе.

Таблица 14 – Относительный риск ВПР по подклассам пороков (по числу детей)\*

| Подклассы ВПР по МКБ-10            | Пол потомков | Группы    | Исход |       | ОР   | 95% ДИ    |
|------------------------------------|--------------|-----------|-------|-------|------|-----------|
|                                    |              |           | есть  | нет   |      |           |
| ВПР нервной системы Q00-Q07        | Мужчины      | Основная  | 28    | 6281  | 1,26 | 0,64-2,47 |
|                                    |              | Сравнения | 12    | 3394  |      |           |
|                                    | Женщины      | Основная  | 20    | 5210  | 0,77 | 0,39-1,53 |
|                                    |              | Сравнения | 14    | 2815  |      |           |
|                                    | Оба пола     | Основная  | 48    | 11491 | 1,00 | 0,62-1,61 |
|                                    |              | Сравнения | 26    | 6209  |      |           |
| ВПР глаза, уха, лица и шеи Q10-Q18 | Мужчины      | Основная  | 41    | 6268  | 0,89 | 0,54-1,45 |
|                                    |              | Сравнения | 25    | 3381  |      |           |
|                                    | Женщины      | Основная  | 39    | 5191  | 1,76 | 0,92-3,35 |
|                                    |              | Сравнения | 12    | 2817  |      |           |
|                                    | Оба пола     | Основная  | 80    | 11459 | 1,17 | 0,79-1,72 |
|                                    |              | Сравнения | 37    | 6198  |      |           |
| ВПР системы кровообращения Q20-Q28 | Мужчины      | Основная  | 50    | 6259  | 1,17 | 0,72-1,92 |
|                                    |              | Сравнения | 23    | 3383  |      |           |
|                                    | Женщины      | Основная  | 48    | 5182  | 0,81 | 0,52-1,27 |
|                                    |              | Сравнения | 32    | 2797  |      |           |
|                                    | Оба пола     | Основная  | 98    | 11441 | 0,96 | 0,69-1,34 |
|                                    |              | Сравнения | 55    | 6180  |      |           |
| ВПР органов дыхания Q30-Q34        | Мужчины      | Основная  | 23    | 6286  | 0,96 | 0,48-1,88 |
|                                    |              | Сравнения | 13    | 3393  |      |           |
|                                    | Женщины      | Основная  | 15    | 5215  | 1,01 | 0,43-2,39 |
|                                    |              | Сравнения | 8     | 2821  |      |           |
|                                    | Оба пола     | Основная  | 38    | 11501 | 0,98 | 0,57-1,66 |
|                                    |              | Сравнения | 21    | 6214  |      |           |
| Расщелина губы и неба Q35-Q37      | Мужчины      | Основная  | 9     | 6300  | 1,62 | 0,44-5,98 |
|                                    |              | Сравнения | 3     | 3403  |      |           |
|                                    | Женщины      | Основная  | 1     | 5229  | 0,27 | 0,02-2,98 |
|                                    |              | Сравнения | 2     | 2827  |      |           |
|                                    | Оба пола     | Основная  | 10    | 11529 | 1,08 | 0,37-3,16 |
|                                    |              | Сравнения | 5     | 6230  |      |           |
| ВПР органов пищеварения Q38-Q45    | Мужчины      | Основная  | 102   | 6207  | 1,22 | 0,86-1,73 |
|                                    |              | Сравнения | 45    | 3361  |      |           |
|                                    | Женщины      | Основная  | 60    | 5170  | 1,25 | 0,79-1,97 |
|                                    |              | Сравнения | 26    | 2803  |      |           |
|                                    | Оба пола     | Основная  | 162   | 11377 | 1,23 | 0,93-1,63 |
|                                    |              | Сравнения | 71    | 6164  |      |           |
| ВПР половых органов Q50-Q56        | Мужчины      | Основная  | 75    | 6234  | 0,90 | 0,62-1,30 |
|                                    |              | Сравнения | 45    | 3361  |      |           |
|                                    | Женщины      | Основная  | 0     | 5230  | -    | -         |
|                                    |              | Сравнения | 0     | 2829  |      |           |
|                                    | Оба пола     | Основная  | 75    | 11464 | 0,90 | 0,62-1,30 |
|                                    |              | Сравнения | 45    | 6190  |      |           |

Продолжение таблицы 14

| Подклассы ВПР по МКБ-10             | Пол потомков | Группы    | Исход |       | ОР     | 95% ДИ    |
|-------------------------------------|--------------|-----------|-------|-------|--------|-----------|
|                                     |              |           | есть  | нет   |        |           |
| ВПР мочевой системы Q60-Q64         | Мужчины      | Основная  | 13    | 6296  | 0,88   | 0,36-2,11 |
|                                     |              | Сравнения | 8     | 3398  |        |           |
|                                     | Женщины      | Основная  | 24    | 5206  | 1,00   | 0,51-1,96 |
|                                     |              | Сравнения | 13    | 2816  |        |           |
|                                     | Оба пола     | Основная  | 37    | 11502 | 0,95   | 0,56-1,62 |
|                                     |              | Сравнения | 21    | 6214  |        |           |
| ВПР костно-мышечной системы Q65-Q79 | Мужчины      | Основная  | 85    | 6224  | 1,31   | 0,89-1,94 |
|                                     |              | Сравнения | 35    | 3371  |        |           |
|                                     | Женщины      | Основная  | 123   | 5107  | 1,23   | 0,90-1,69 |
|                                     |              | Сравнения | 54    | 2775  |        |           |
|                                     | Оба пола     | Основная  | 208   | 11331 | 1,26   | 0,99-1,62 |
|                                     |              | Сравнения | 89    | 6146  |        |           |
| Другие ВПР Q80-Q89                  | Мужчины      | Основная  | 14    | 6295  | 0,69   | 0,31-1,51 |
|                                     |              | Сравнения | 11    | 3395  |        |           |
|                                     | Женщины      | Основная  | 6     | 5224  | 0,65   | 0,20-2,13 |
|                                     |              | Сравнения | 5     | 2824  |        |           |
|                                     | Оба пола     | Основная  | 20    | 11519 | 0,68   | 0,35-1,30 |
|                                     |              | Сравнения | 16    | 6219  |        |           |
| Хромосомные аномалии Q90-Q99        | Мужчины      | Основная  | 5     | 6304  | 0,39   | 0,12-1,21 |
|                                     |              | Сравнения | 7     | 3399  |        |           |
|                                     | Женщины      | Основная  | 7     | 5223  | 0,42   | 0,16-1,13 |
|                                     |              | Сравнения | 9     | 2820  |        |           |
|                                     | Оба пола     | Основная  | 12    | 11527 | 0,41** | 0,19-0,86 |
|                                     |              | Сравнения | 16    | 6219  |        |           |

Примечание: \* - один и тот же ребенок мог учитываться в разных ВПР в одном/нескольких подклассах; \*\* - статистически значимые различия в группах

Оценка риска ВПР по нозологиям показала значимые различия только для ВПР сердечных камер и соединений (Q20) – 0,36 (0,15-0,88) и синдрома Дауна (Q90) – 0,37 (0,17-0,8), которые диагностировались реже среди потомков работников ПО «Маяк»

Распределение потомков когорты по возрасту родителей (табл. 15, 16) показало, что среди матерей самой представительной была категория возраста 21-25 лет: 39,1% (4513/11539) в основной группе, 39,4% (2457/6235) в группе сравнения, без статистически значимых различий,  $\chi^2=0,15$ ;  $p>0,05$ . Среди матерей основной группы значимо реже, чем в контроле наблюдались категории возраста 20 лет и младше: 11,5% (1328/11539) в основной группе и 15,9% (990/6235) в

группе сравнения,  $\chi^2=68,1$ ;  $p<0,0001$ ; и 36 лет и старше: 4,1% (469/11539) матерей в основной группе и 5,8% (360/6235) в группе сравнения,  $\chi^2=26,6$ ;  $p<0,0001$ .

Таблица 15 – Риск ВПР с учетом возраста матерей на момент рождения детей (мертворождения и живорождения вместе)

| Возраст матерей | Пол потомков | Основная группа (n=11539) |                    | Группа сравнения (n=6235) |                    | ОР    | 95% ДИ      |
|-----------------|--------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|-------|-------------|
|                 |              | абс.                      | на 10 <sup>3</sup> | абс.                      | на 10 <sup>3</sup> |       |             |
| 20 лет и младше | Мужчины      | 34 / 722                  | 47,1               | 46 / 562                  | 81,9               | 0,58* | (0,37-0,88) |
|                 | Женщины      | 42 / 606                  | 69,2               | 29 / 428                  | 67,8               | 1,02  | (0,65-1,62) |
|                 | Оба пола     | 76 / 1328                 | 57,2               | 75 / 990                  | 75,8               | 0,76  | (0,56-1,03) |
| 21-25           | Мужчины      | 161 / 2464                | 65,3               | 80 / 1322                 | 60,5               | 1,08  | (0,83-1,40) |
|                 | Женщины      | 120 / 2049                | 58,6               | 73 / 1135                 | 64,3               | 0,91  | (0,69-1,21) |
|                 | Оба пола     | 281 / 4513                | 62,3               | 153 / 2457                | 62,3               | 1,00  | (0,83-1,21) |
| 26-30           | Мужчины      | 131 / 2012                | 65,1               | 45 / 896                  | 50,2               | 1,30  | (0,93-1,80) |
|                 | Женщины      | 94 / 1653                 | 56,9               | 37 / 751                  | 49,3               | 1,15  | (0,80-1,67) |
|                 | Оба пола     | 225 / 3665                | 61,4               | 82 / 1647                 | 49,8               | 1,23  | (0,96-1,58) |
| 31-35           | Мужчины      | 70 / 858                  | 81,6               | 22 / 425                  | 51,8               | 1,58  | (0,99-2,51) |
|                 | Женщины      | 52 / 706                  | 73,7               | 13 / 356                  | 36,5               | 2,02* | (1,11-3,65) |
|                 | Оба пола     | 122 / 1564                | 78,0               | 35 / 781                  | 44,8               | 1,74* | (1,21-2,51) |
| 36 лет и старше | Мужчины      | 18 / 253                  | 71,1               | 10 / 201                  | 49,8               | 1,43  | (0,68-3,03) |
|                 | Женщины      | 9 / 216                   | 41,7               | 10 / 159                  | 62,9               | 0,66  | (0,28-1,59) |
|                 | Оба пола     | 27 / 469                  | 57,6               | 20 / 360                  | 55,6               | 1,04  | (0,59-1,82) |

Примечание: \*- статистически значимые различия в группах

Таблица 16 – Риск ВПР с учетом возраста отцов на момент рождения детей (мертворождения и живорождения вместе)

| Возраст отцов   | Пол потомков | Основная группа (n=11539) |                    | Группа сравнения (n=6235) |                    | ОР    | 95% ДИ      |
|-----------------|--------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|-------|-------------|
|                 |              | абс.                      | на 10 <sup>3</sup> | абс.                      | на 10 <sup>3</sup> |       |             |
| 20 лет и младше | Мужчины      | 18 / 210                  | 85,7               | 16 / 112                  | 142,9              | 0,60  | (0,32-1,13) |
|                 | Женщины      | 12 / 176                  | 68,2               | 10 / 106                  | 94,3               | 0,72  | (0,32-1,61) |
|                 | Оба пола     | 30 / 386                  | 77,7               | 26 / 218                  | 119,3              | 0,65  | (0,40-1,07) |
| 21-25           | Мужчины      | 138 / 2108                | 65,5               | 76 / 1239                 | 61,3               | 1,07  | (0,81-1,40) |
|                 | Женщины      | 108 / 1770                | 61,0               | 77 / 1056                 | 72,9               | 0,84  | (0,63-1,11) |
|                 | Оба пола     | 246 / 3878                | 63,4               | 153 / 2295                | 66,7               | 0,95  | (0,78-1,16) |
| 26-30           | Мужчины      | 143 / 2532                | 56,5               | 61 / 1102                 | 55,4               | 1,02  | (0,76-1,37) |
|                 | Женщины      | 119 / 2074                | 57,4               | 44 / 956                  | 46                 | 1,25  | (0,89-1,75) |
|                 | Оба пола     | 262 / 4606                | 56,9               | 105 / 2058                | 51                 | 1,11  | (0,89-1,39) |
| 31-35           | Мужчины      | 81 / 1054                 | 76,9               | 33 / 578                  | 57,1               | 1,35  | (0,91-1,99) |
|                 | Женщины      | 59 / 905                  | 65,2               | 19 / 474                  | 40,1               | 1,63  | (0,98-2,69) |
|                 | Оба пола     | 140 / 1959                | 71,5               | 52 / 1052                 | 49,4               | 1,45* | (1,06-1,97) |
| 36 лет и старше | Мужчины      | 34 / 405                  | 84,0               | 17 / 375                  | 45,3               | 1,85* | (1,05-3,26) |
|                 | Женщины      | 19 / 305                  | 62,3               | 12 / 237                  | 50,6               | 1,23  | (0,61-2,48) |
|                 | Оба пола     | 53 / 710                  | 74,6               | 29 / 612                  | 47,4               | 1,58* | (1,01-2,45) |

Примечание: \*- статистически значимые различия в группах

Среди отцов основной группы самой многочисленной была категория возраста 26-30 лет - 39,9% (4606/11539), в то время как в группе сравнения – 21-25 лет: 36,8% (2295/6235). К юному возрасту отцов относились 3,3% (386/11539) потомков основной группы и 3,5% (218/6235) в группе сравнения,  $\chi^2=0,28$ ;  $p>0,05$ . Возраст отца 36 лет и старше значимо чаще наблюдался среди потомков необлученных родителей: 6,2% (710/11539) в основной группе и 9,8% (612/6235) в группе сравнения,  $\chi^2=78,9$ ;  $p<0,0001$ .

Наиболее часто потомки с ВПР в основной группе рождались у матерей в возрасте 31-35 лет (78,0 на  $10^3$ ), в то время как в контроле - у матерей в возрасте 20 лет и младше (75,8 на  $10^3$ ). В этих категориях материнского возраста получены статистически значимые различия. Так, у матерей-работниц ПО «Маяк» в возрасте 20 лет и младше мальчики с ВПР рождались реже (47,1 на  $10^3$  против 81,9 на  $10^3$  в группе сравнения,  $\chi^2=6,54$ ,  $p=0,01$ ). В возрасте матерей 31-35 лет частота ВПР у потомков основной группы была значимо выше среди девочек (73,7 против 36,5 на  $10^3$ ,  $\chi^2=5,68$ ,  $p=0,017$ ) и потомков обоих полов (78,0 против 44,8 на  $10^3$ ,  $\chi^2=9,18$ ,  $p=0,002$ ); среди мальчиков – близко к статистически значимому превышению над контролем (81,6 против 51,8 на  $10^3$ ,  $\chi^2=3,79$ ,  $p=0,051$ ).

Аналогичные результаты получены при сравнении ВПР в категории отцовского возраста 31-35 лет: в основной группе ВПР были значимо чаще, чем в контроле среди потомков обоих полов (71,5 против 49,4 на  $10^3$ ,  $\chi^2=5,57$ ,  $p=0,018$ ) и близко к статистически значимому среди девочек (65,2 против 40,1 на  $10^3$ ,  $\chi^2=3,67$ ,  $p=0,055$ ). В возрасте отцов 36 лет и старше ВПР наблюдались значимо чаще среди мальчиков основной группы (84,0 против 45,3 на  $10^3$ ,  $\chi^2=4,75$ ,  $p=0,03$ ) и потомков обоих полов (74,6 против 47,4 на  $10^3$ ,  $\chi^2=4,2$ ,  $p=0,04$ ).

Анализ относительного риска пороков в зависимости от категорий возраста родителей при рождении потомков подтвердил, что среди облученных на производстве матерей в возрасте 20 лет и младше риск ВПР для потомков мужского пола был значимо ниже, чем в контроле: 0,58 (0,37-0,88). Однако среди облученных матерей 31-35 лет риск ВПР был статистически значимо выше, чем в



группе сравнения: для потомков женского пола – 2,02 (1,11-3,65), обоих полов – 1,74 (1,21-2,51) и близко к статистически значимому среди потомков мужского пола – 1,58 (0,99-2,51). Среди отцов-работников ПО «Маяк» в возрасте 31-35 лет риск ВПР был статистически значимо выше для потомков обоих полов - 1,45 (1,06-1,97) и близко к статистически значимому превышению среди потомков женского пола – 1,63 (0,98-2,69). В возрасте отцов 36 лет и старше риск ВПР был статистически значимо выше для потомков мужского пола – 1,85 (1,05-3,26) и для обоих полов – 1,58 (1,01-2,45).

Удельный вклад различных категорий возраста родителей на момент рождения детей существенно менялся со временем (табл. 17). Так, за период 1949-1973 гг. в основной группе значительно вырос вклад матерей младше 20 лет (с 9,8% до 16%) и 31-35 лет (с 8,9% до 19,7%). Аналогичная тенденция прослеживалась среди отцов в основной группе: вклад юных отцов увеличился со временем с 1,9% до 5,2%, в возрасте 31-35 лет - вдвое (с 12,7% до 25,2%).

Таблица 17 – Распределение потомков по годам рождения и возрасту родителей (все потомки)

| Годы рождения                     | Возраст родителей на момент рождения детей |              |              |             |                 | Всего       |
|-----------------------------------|--------------------------------------------|--------------|--------------|-------------|-----------------|-------------|
|                                   | 20 лет и младше                            | 21-25        | 26-30        | 31-35       | 36 лет и старше |             |
| Основная группа – возраст матери  |                                            |              |              |             |                 |             |
| 1949-1953                         | 162 (9,8%)                                 | 752 (45,3%)  | 528 (31,8%)  | 147 (8,9%)  | 69 (4,2%)       | 1658 (100%) |
| 1954-1958                         | 237 (9,5%)                                 | 970 (38,7%)  | 940 (37,5%)  | 291 (11,6%) | 68 (2,7%)       | 2506 (100%) |
| 1959-1963                         | 286 (9,5%)                                 | 1363 (45%)   | 843 (27,8%)  | 430 (14,2%) | 105 (3,5%)      | 3027 (100%) |
| 1964-1968                         | 336 (13,8%)                                | 783 (32,2%)  | 866 (35,6%)  | 319 (13,1%) | 129 (5,3%)      | 2433 (100%) |
| 1969-1973                         | 307 (16%)                                  | 645 (33,7%)  | 488 (25,5%)  | 377 (19,7%) | 98 (5,1%)       | 1915 (100%) |
| Основная группа – возраст отца    |                                            |              |              |             |                 |             |
| 1949-1953                         | 31 (1,9%)                                  | 619 (37,3%)  | 674 (40,6%)  | 210 (12,7%) | 124 (7,5%)      | 1658 (100%) |
| 1954-1958                         | 39 (1,5%)                                  | 688 (27,5%)  | 1278 (51%)   | 360 (14,4%) | 141 (5,6%)      | 2506 (100%) |
| 1959-1963                         | 127 (4,2%)                                 | 1227 (40,5%) | 963 (31,8%)  | 565 (18,7%) | 145 (4,8%)      | 3027 (100%) |
| 1964-1968                         | 89 (3,7%)                                  | 751 (30,9%)  | 1083 (44,5%) | 341 (14%)   | 169 (6,9%)      | 2433 (100%) |
| 1969-1973                         | 100 (5,2%)                                 | 593 (31%)    | 608 (31,8%)  | 483 (25,2%) | 131 (6,8%)      | 1915 (100%) |
| Группа сравнения – возраст матери |                                            |              |              |             |                 |             |
| 1949-1953                         | 118 (8,9%)                                 | 570 (43,3%)  | 372 (28,3%)  | 147 (11,2%) | 109 (8,3%)      | 1316 (100%) |
| 1954-1958                         | 146 (11,1%)                                | 382 (29%)    | 483 (36,6%)  | 213 (16,2%) | 94 (7,1%)       | 1318 (100%) |
| 1959-1963                         | 128 (10,8%)                                | 492 (41,5%)  | 300 (25,3%)  | 192 (16,2%) | 74 (6,2%)       | 1186 (100%) |
| 1964-1968                         | 159 (18,6%)                                | 294 (34,4%)  | 270 (31,6%)  | 91 (10,6%)  | 41 (4,8%)       | 855 (100%)  |
| 1969-1973                         | 439 (28,1%)                                | 719 (46,1%)  | 222 (14,2%)  | 138 (8,9%)  | 42 (2,7%)       | 1560 (100%) |
| Группа сравнения – возраст отца   |                                            |              |              |             |                 |             |
| 1949-1953                         | 13 (1%)                                    | 389 (29,5%)  | 443 (33,7%)  | 246 (18,7%) | 225 (17,1%)     | 1316 (100%) |
| 1954-1958                         | 7 (0,5%)                                   | 346 (26,3%)  | 537 (40,7%)  | 246 (18,7%) | 182 (13,8%)     | 1318 (100%) |
| 1959-1963                         | 26 (2,2%)                                  | 455 (38,4%)  | 375 (31,6%)  | 233 (19,6%) | 97 (8,2%)       | 1186 (100%) |
| 1964-1968                         | 36 (4,2%)                                  | 298 (34,8%)  | 351 (41,1%)  | 121 (14,2%) | 49 (5,7%)       | 855 (100%)  |
| 1969-1973                         | 136 (8,7%)                                 | 807 (51,7%)  | 352 (22,6%)  | 206 (13,2%) | 59 (3,8%)       | 1560 (100%) |

В группе сравнения наблюдались похожие сдвиги среди родителей в возрасте до 20 лет: рост представительства юных матерей (с 8,9% до 28,1%) и юных отцов (с 1% до 8,7%). В то же время категория возраста родителей 36 лет и старше в группе сравнения неуклонно уменьшалась со временем: среди матерей с 8,3% до 2,7%, среди отцов с 17,1% до 3,8%.

Динамика возраста родителей детей с ВПР (табл. 18), в целом, повторяла изменения в группах: отмечен рост удельного вклада юных родителей и разнонаправленные тенденции в возрастных категориях 31-35 лет и старше.

Таблица 18 – Распределение потомков по годам рождения и возрасту родителей (потомки с ВПР)

| Годы рождения                     | Возраст родителей на момент рождения детей |             |             |            |                 |            |
|-----------------------------------|--------------------------------------------|-------------|-------------|------------|-----------------|------------|
|                                   | 20 лет и младше                            | 21-25       | 26-30       | 31-35      | 36 лет и старше | Всего      |
| Основная группа – возраст матери  |                                            |             |             |            |                 |            |
| 1949-1953                         | 4 (7%)                                     | 26 (45,6%)  | 18 (31,6%)  | 3 (5,3%)   | 6 (10,5%)       | 57 (100%)  |
| 1954-1958                         | 3 (4,05%)                                  | 28 (37,8%)  | 31 (41,9%)  | 9 (12,2%)  | 3 (4,05%)       | 74 (100%)  |
| 1959-1963                         | 10 (5,5%)                                  | 86 (47,3%)  | 49 (26,9%)  | 31 (17%)   | 6 (3,3%)        | 182 (100%) |
| 1964-1968                         | 26 (13%)                                   | 65 (32,5%)  | 75 (37,5%)  | 29 (14,5%) | 5 (2,5%)        | 200 (100%) |
| 1969-1973                         | 33 (15,1%)                                 | 76 (34,9%)  | 52 (23,9%)  | 50 (22,9%) | 7 (3,2%)        | 218 (100%) |
| Основная группа – возраст отца    |                                            |             |             |            |                 |            |
| 1949-1953                         | 2 (3,5%)                                   | 20 (35,1%)  | 20 (35,1%)  | 5 (8,8%)   | 10 (17,5%)      | 57 (100%)  |
| 1954-1958                         | 0 (0%)                                     | 23 (31,1%)  | 30 (40,5%)  | 15 (20,3%) | 6 (8,1%)        | 74 (100%)  |
| 1959-1963                         | 11 (6%)                                    | 73 (40,1%)  | 51 (28%)    | 39 (21,5%) | 8 (4,4%)        | 182 (100%) |
| 1964-1968                         | 7 (3,5%)                                   | 56 (28%)    | 95 (47,5%)  | 30 (15%)   | 12 (6%)         | 200 (100%) |
| 1969-1973                         | 10 (4,6%)                                  | 74 (33,9%)  | 66 (30,3%)  | 51 (23,4%) | 17 (7,8%)       | 218 (100%) |
| Группа сравнения – возраст матери |                                            |             |             |            |                 |            |
| 1949-1953                         | 1 (3,5%)                                   | 9 (31,1%)   | 7 (24,1%)   | 7 (24,1%)  | 5 (17,2%)       | 29 (100%)  |
| 1954-1958                         | 1 (2,94%)                                  | 10 (29,41%) | 15 (44,12%) | 5 (14,71%) | 3 (8,82%)       | 34 (100%)  |
| 1959-1963                         | 6 (9,1%)                                   | 30 (45,4%)  | 12 (18,2%)  | 11 (16,7%) | 7 (10,6%)       | 66 (100%)  |
| 1964-1968                         | 18 (25%)                                   | 22 (30,6%)  | 22 (30,6%)  | 6 (8,3%)   | 4 (5,5%)        | 72 (100%)  |
| 1969-1973                         | 49 (29,9%)                                 | 82 (50%)    | 26 (15,8%)  | 6 (3,7%)   | 1 (0,6%)        | 164 (100%) |
| Группа сравнения – возраст отца   |                                            |             |             |            |                 |            |
| 1949-1953                         | 0 (0%)                                     | 6 (20,7%)   | 8 (27,6%)   | 5 (17,2%)  | 10 (34,5%)      | 29 (100%)  |
| 1954-1958                         | 0 (0%)                                     | 4 (11,8%)   | 19 (55,9%)  | 6 (17,6%)  | 5 (14,7%)       | 34 (100%)  |
| 1959-1963                         | 4 (6,1%)                                   | 29 (43,9%)  | 13 (19,7%)  | 12 (18,2%) | 8 (12,1%)       | 66 (100%)  |
| 1964-1968                         | 4 (5,6%)                                   | 27 (37,5%)  | 28 (38,9%)  | 8 (11,1%)  | 5 (6,9%)        | 72 (100%)  |
| 1969-1973                         | 18 (11%)                                   | 87 (53%)    | 37 (22,6%)  | 21 (12,8%) | 1 (0,6%)        | 164 (100%) |

Так, если в 1949-1953 гг. в основной группе у потомков с ВПР вклад матерей и отцов в возрасте 31-35 лет был минимальным (5,3% и 8,8%, соответственно), то в 1969-1973 гг. их доля существенно увеличилась (22,9% и 23,4%, соответственно). Однако категория возраста 36 лет и старше в обеих группах в 1949-1953 гг. по сравнению с последующими периодами была более

весомой: среди матерей - 10,5% потомков с ВПР в основной группе, 17,2% - в группе сравнения; среди отцов – 17,5% и 34,5%, соответственно,  $p>0,05$ .

Анализ частоты ВПР с учетом 5-летних календарных периодов рождения детей отметил постепенный рост показателей ВПР со временем в обеих группах (табл. 19).

Таблица 19 – Риск ВПР с учетом периодов рождения потомков (мертворождения и живорождения вместе)

|                                            |          | Основная группа (n=11539) |                    | Группа сравнения (n=6235) |                    | ОР    | 95% ДИ      |
|--------------------------------------------|----------|---------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|-------|-------------|
|                                            |          | абс.                      | на 10 <sup>3</sup> | абс.                      | на 10 <sup>3</sup> |       |             |
| Число потомков с ВПР                       | Мужчины  | 414 / 6309                | 65,6               | 203 / 3406                | 59,6               | 1,10  | (0,94-1,30) |
|                                            | Женщины  | 317 / 5230                | 60,6               | 162 / 2829                | 57,3               | 1,06  | (0,88-1,27) |
|                                            | Оба пола | 731 / 11539               | 63,4               | 365 / 6235                | 58,5               | 1,08  | (0,96-1,22) |
| С учетом периодов рождения потомков с ВПР: |          |                           |                    |                           |                    |       |             |
| 1949-1953                                  | Мужчины  | 31 / 1049                 | 29,6               | 19 / 826                  | 23                 | 1,28  | (0,73-2,26) |
|                                            | Женщины  | 26 / 609                  | 42,7               | 10 / 490                  | 20,4               | 2,09* | (1,02-4,30) |
|                                            | Оба пола | 57 / 1658                 | 34,4               | 29 / 1316                 | 22,0               | 1,56* | (1,00-2,43) |
| 1954-1958                                  | Мужчины  | 44 / 1415                 | 31,1               | 21 / 754                  | 27,9               | 1,12  | (0,67-1,86) |
|                                            | Женщины  | 30 / 1091                 | 27,5               | 13 / 564                  | 23                 | 1,19  | (0,63-2,27) |
|                                            | Оба пола | 74 / 2506                 | 29,5               | 34 / 1318                 | 25,8               | 1,14  | (0,77-1,71) |
| 1959-1963                                  | Мужчины  | 108 / 1556                | 69,4               | 36 / 603                  | 59,7               | 1,16  | (0,81-1,68) |
|                                            | Женщины  | 74 / 1471                 | 50,3               | 30 / 583                  | 51,5               | 0,98  | (0,65-1,48) |
|                                            | Оба пола | 182 / 3027                | 60,1               | 66 / 1186                 | 55,6               | 1,08  | (0,82-1,42) |
| 1964-1968                                  | Мужчины  | 118 / 1301                | 90,7               | 35 / 425                  | 82,4               | 1,10  | (0,77-1,58) |
|                                            | Женщины  | 82 / 1132                 | 72,4               | 37 / 430                  | 86,0               | 0,84  | (0,58-1,22) |
|                                            | Оба пола | 200 / 2433                | 82,2               | 72 / 855                  | 84,2               | 0,98  | (0,75-1,26) |
| 1969-1973                                  | Мужчины  | 113 / 988                 | 114,4              | 92 / 798                  | 115,3              | 0,99  | (0,77-1,29) |
|                                            | Женщины  | 105 / 927                 | 113,3              | 72 / 762                  | 94,5               | 1,20  | (0,90-1,59) |
|                                            | Оба пола | 218 / 1915                | 113,8              | 164 / 1560                | 105,1              | 1,08  | (0,89-1,31) |

Примечание: \*- статистически значимые различия в группах

Наибольшая частота ВПР наблюдалась у потомков 1969-1973 гг. рождения: 113,8 на 10<sup>3</sup> в основной группе и 105,1 на 10<sup>3</sup> в группе сравнения ( $\chi^2=0,66$ ,  $p>0,05$ ). Статистически значимые различия найдены только для 1949-1953 гг. рождения: в основной группе ВПР регистрировались чаще среди девочек (42,7 на 10<sup>3</sup> против 20,4 на 10<sup>3</sup> в группе сравнения,  $\chi^2=4,26$ ,  $p=0,04$ ) и в целом по группе (34,4 и 22 на 10<sup>3</sup>, соответственно,  $\chi^2=4,02$ ,  $p=0,045$ ).

Расчет относительного риска пороков в зависимости от календарных периодов рождения потомков также обозначил 1949-1953 гг. рождения, когда риск ВПР в основной группе был выше, чем в контроле: среди потомков женского пола – 2,09 (1,02-4,3), среди обоих полов – 1,56 (1,00-2,43). Спектр ВПР в этот период мало различался, однако оценка риска обозначила ВПР пищеварительной системы, которые статистически значимо чаще диагностировались среди потомков работников ПО «Маяк» (табл. 20): 5,56 (1,26-24,4). Большую часть этого подкласса занимали врожденные деформации желчного пузыря (Q44.1), выявленные при УЗИ-исследовании во взрослом возрасте.

Таблица 20 – Относительный риск ВПР по подклассам пороков, 1949-1953 гг. рождения (по числу детей)\*

| Подклассы ВПР по МКБ-10            | Пол потомков | Группы    | Исход |      | ОР   | 95% ДИ      |
|------------------------------------|--------------|-----------|-------|------|------|-------------|
|                                    |              |           | есть  | нет  |      |             |
| ВПР нервной системы Q00-Q07        | Мужчины      | Основная  | 4     | 1045 | 1,05 | 0,24-4,68   |
|                                    |              | Сравнения | 3     | 823  |      |             |
|                                    | Женщины      | Основная  | 3     | 606  | 1,21 | 0,2-7,19    |
|                                    |              | Сравнения | 2     | 488  |      |             |
|                                    | Оба пола     | Основная  | 7     | 1651 | 1,11 | 0,35-3,49   |
|                                    |              | Сравнения | 5     | 1311 |      |             |
| ВПР глаза, уха, лица и шеи Q10-Q18 | Мужчины      | Основная  | 1     | 1048 | 0,79 | 0,05-12,57  |
|                                    |              | Сравнения | 1     | 825  |      |             |
|                                    | Женщины      | Основная  | 1     | 608  | 2,41 | 0,1-59,15   |
|                                    |              | Сравнения | 0     | 490  |      |             |
|                                    | Оба пола     | Основная  | 2     | 1656 | 1,59 | 0,14-17,49  |
|                                    |              | Сравнения | 1     | 1315 |      |             |
| ВПР системы кровообращения Q20-Q28 | Мужчины      | Основная  | 13    | 1036 | 2,56 | 0,84-7,82   |
|                                    |              | Сравнения | 4     | 822  |      |             |
|                                    | Женщины      | Основная  | 4     | 605  | 1,07 | 0,24-4,77   |
|                                    |              | Сравнения | 3     | 487  |      |             |
|                                    | Оба пола     | Основная  | 17    | 1641 | 1,93 | 0,8-4,63    |
|                                    |              | Сравнения | 7     | 1309 |      |             |
| ВПР органов дыхания Q30-Q34        | Мужчины      | Основная  | 2     | 1047 | 3,94 | 0,19-81,92  |
|                                    |              | Сравнения | 0     | 826  |      |             |
|                                    | Женщины      | Основная  | 1     | 608  | 2,41 | 0,1-59,15   |
|                                    |              | Сравнения | 0     | 490  |      |             |
|                                    | Оба пола     | Основная  | 3     | 1655 | 5,56 | 0,29-107,49 |
|                                    |              | Сравнения | 0     | 1316 |      |             |
| Расщелина губы и неба Q35-Q37      | Мужчины      | Основная  | 1     | 1048 | 0,79 | 0,05-12,57  |
|                                    |              | Сравнения | 1     | 825  |      |             |

Продолжение таблицы 20

| Подклассы ВПР<br>по МКБ-10          | Пол потомков | Группы    | Исход |      | ОР     | 95% ДИ     |
|-------------------------------------|--------------|-----------|-------|------|--------|------------|
|                                     |              |           | есть  | нет  |        |            |
| Расщелина губы и неба Q35-Q37       | Женщины      | Основная  | 0     | 609  | -      | -          |
|                                     |              | Сравнения | 0     | 490  |        |            |
|                                     | Оба пола     | Основная  | 1     | 1657 | 0,79   | 0,05-12,68 |
|                                     |              | Сравнения | 1     | 1315 |        |            |
| ВПР органов пищеварения Q38-Q45     | Мужчины      | Основная  | 6     | 1043 | 2,36   | 0,48-11,67 |
|                                     |              | Сравнения | 2     | 824  |        |            |
|                                     | Женщины      | Основная  | 8     | 601  | 13,68  | 0,79-236,5 |
|                                     |              | Сравнения | 0     | 490  |        |            |
|                                     | Оба пола     | Основная  | 14    | 1644 | 5,56** | 1,26-24,4  |
|                                     |              | Сравнения | 2     | 1314 |        |            |
| ВПР половых органов Q50-Q56         | Мужчины      | Основная  | 3     | 1046 | 2,36   | 0,25-22,67 |
|                                     |              | Сравнения | 1     | 825  |        |            |
|                                     | Женщины      | Основная  | 0     | 609  | -      | -          |
|                                     |              | Сравнения | 0     | 490  |        |            |
|                                     | Оба пола     | Основная  | 3     | 1655 | 2,38   | 0,25-22,87 |
|                                     |              | Сравнения | 1     | 1315 |        |            |
| ВПР мочевой системы Q60-Q64         | Мужчины      | Основная  | 0     | 1049 | 0,11   | 0,01-2,18  |
|                                     |              | Сравнения | 3     | 823  |        |            |
|                                     | Женщины      | Основная  | 1     | 608  | 2,41   | 0,1-59,15  |
|                                     |              | Сравнения | 0     | 490  |        |            |
|                                     | Оба пола     | Основная  | 1     | 1657 | 0,26   | 0,03-2,54  |
|                                     |              | Сравнения | 3     | 1313 |        |            |
| ВПР костно-мышечной системы Q65-Q79 | Мужчины      | Основная  | 2     | 1047 | 0,31   | 0,06-1,62  |
|                                     |              | Сравнения | 5     | 821  |        |            |
|                                     | Женщины      | Основная  | 8     | 601  | 2,15   | 0,57-8,04  |
|                                     |              | Сравнения | 3     | 487  |        |            |
|                                     | Оба пола     | Основная  | 10    | 1648 | 0,99   | 0,39-2,51  |
|                                     |              | Сравнения | 8     | 1308 |        |            |
| Другие ВПР Q80-Q89                  | Мужчины      | Основная  | 1     | 1048 | 0,79   | 0,05-12,57 |
|                                     |              | Сравнения | 1     | 825  |        |            |
|                                     | Женщины      | Основная  | 0     | 609  | -      | -          |
|                                     |              | Сравнения | 0     | 490  |        |            |
|                                     | Оба пола     | Основная  | 1     | 1657 | 0,79   | 0,05-12,68 |
|                                     |              | Сравнения | 1     | 1315 |        |            |
| Хромосомные аномалии Q90-Q99        | Мужчины      | Основная  | 1     | 1048 | 0,39   | 0,04-4,33  |
|                                     |              | Сравнения | 2     | 824  |        |            |
|                                     | Женщины      | Основная  | 2     | 607  | 0,8    | 0,11-5,69  |
|                                     |              | Сравнения | 2     | 488  |        |            |
|                                     | Оба пола     | Основная  | 3     | 1655 | 0,6    | 0,13-2,66  |
|                                     |              | Сравнения | 4     | 1312 |        |            |

Примечание: \* – один и тот же ребенок мог учитываться в разных ВПР в одном/нескольких подклассах; \*\* – статистически значимые различия в группах

Таблица 21 – Риск ВПР с учетом возраста матерей на момент рождения детей, 1949-1953 гг. рождения (мертворождения и живорождения вместе)

| Возраст матерей | Пол потомков | Основная группа |                    | Группа сравнения |                    | ОР    | 95% ДИ       |
|-----------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|-------|--------------|
|                 |              | абс.            | на 10 <sup>3</sup> | абс.             | на 10 <sup>3</sup> |       |              |
| 20 лет и младше | Мужчины      | 3 / 98          | 30,6               | 1 / 74           | 13,5               | 2,27  | (0,24-21,3)  |
|                 | Женщины      | 1 / 64          | 15,6               | 0 / 44           | 0                  | 2,08  | (0,09-49,8)  |
|                 | Оба пола     | 4 / 162         | 24,7               | 1 / 118          | 8,5                | 2,91  | (0,33-25,7)  |
| 21-25           | Мужчины      | 11 / 483        | 22,8               | 3 / 370          | 8,1                | 2,81  | (0,79-10,0)  |
|                 | Женщины      | 15 / 269        | 55,8               | 6 / 200          | 30,0               | 1,86  | (0,73-4,1)   |
|                 | Оба пола     | 26 / 752        | 34,6               | 9 / 570          | 15,8               | 2,19* | (1,03-4,64)  |
| 26-30           | Мужчины      | 12 / 335        | 35,8               | 7 / 235          | 29,8               | 1,20  | (0,48-3,01)  |
|                 | Женщины      | 6 / 193         | 31,1               | 0 / 137          | 0                  | 9,25  | (0,53-162,8) |
|                 | Оба пола     | 18 / 528        | 34,1               | 7 / 372          | 18,8               | 1,81  | (0,76-4,29)  |
| 31-35           | Мужчины      | 2 / 90          | 22,2               | 5 / 82           | 61                 | 0,36  | (0,07-1,83)  |
|                 | Женщины      | 1 / 57          | 17,5               | 2 / 65           | 30,8               | 0,57  | (0,05-6,12)  |
|                 | Оба пола     | 3 / 147         | 20,4               | 7 / 147          | 47,6               | 0,43  | (0,11-1,63)  |
| 36 лет и старше | Мужчины      | 3 / 43          | 69,8               | 3 / 65           | 46,2               | 1,51  | (0,32-7,15)  |
|                 | Женщины      | 3 / 26          | 115,4              | 2 / 44           | 45,5               | 2,54  | (0,45-14,2)  |
|                 | Оба пола     | 6 / 69          | 87                 | 5 / 109          | 45,9               | 1,9   | (0,60-5,97)  |

Примечание: \* - статистически значимые различия в группах

Таблица 22 – Риск ВПР с учетом возраста отцов на момент рождения детей, 1949-1953 гг. рождения (мертворождения и живорождения вместе)

| Возраст отцов   | Пол потомков | Основная группа |                    | Группа сравнения |                    | ОР   | 95% ДИ       |
|-----------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|------|--------------|
|                 |              | абс.            | на 10 <sup>3</sup> | абс.             | на 10 <sup>3</sup> |      |              |
| 20 лет и младше | Мужчины      | 2 / 18          | 111,1              | 0 / 8            | 0                  | 2,37 | (0,13-44,40) |
|                 | Женщины      | 0 / 13          | 0,0                | 0 / 5            | 0                  | 0,43 | (0,01-19,19) |
|                 | Оба пола     | 2 / 31          | 64,5               | 0 / 13           | 0                  | 2,19 | (0,11-42,67) |
| 21-25           | Мужчины      | 10 / 403        | 24,8               | 2 / 248          | 8,1                | 3,08 | (0,68-13,93) |
|                 | Женщины      | 10 / 216        | 46,3               | 4 / 141          | 28,4               | 1,63 | (0,52-5,10)  |
|                 | Оба пола     | 20 / 619        | 32,3               | 6 / 389          | 15,4               | 2,09 | (0,85-5,17)  |
| 26-30           | Мужчины      | 10 / 427        | 23,4               | 7 / 275          | 25,5               | 0,92 | (0,35-2,39)  |
|                 | Женщины      | 10 / 247        | 40,5               | 1 / 168          | 6                  | 6,8  | (0,88-52,64) |
|                 | Оба пола     | 20 / 674        | 29,7               | 8 / 443          | 18,1               | 1,64 | (0,73-3,70)  |
| 31-35           | Мужчины      | 3 / 120         | 25,0               | 3 / 150          | 20                 | 1,25 | (0,26-6,08)  |
|                 | Женщины      | 2 / 90          | 22,2               | 2 / 96           | 20,8               | 1,07 | (0,15-7,41)  |
|                 | Оба пола     | 5 / 210         | 23,8               | 5 / 246          | 20,3               | 1,17 | (0,34-3,99)  |
| 36 лет и старше | Мужчины      | 6 / 81          | 74,1               | 7 / 145          | 48,3               | 1,53 | (0,53-4,41)  |
|                 | Женщины      | 4 / 43          | 93,0               | 3 / 80           | 37,5               | 2,48 | (0,58-10,58) |
|                 | Оба пола     | 10 / 124        | 80,6               | 10 / 225         | 44,4               | 1,81 | (0,78-4,24)  |

Дополнительный анализ пороков в период 1949-1953 гг. показал, что наиболее часто дети с ВПР рождались у работников ПО «Маяк» в возрасте 36 лет и старше (табл. 21 и 22), однако без статистически значимых различий с группой сравнения. Относительный риск ВПР был статистически значимо выше в основной группе только среди потомков обоих полов в возрасте матерей 21-25 лет: 2,19 (1,03-4,64).

#### **4.1.2 Анализ врожденных пороков развития с учетом производственного облучения родителей**

Распределение потомков основной группы по годам найма родителей-работников ПО «Маяк» показало, что в период становления работы атомного производства (1948-1953 гг.) начали работать 71,7% матерей и 55,4% отцов среди мертворожденных детей и 68,5% матерей и 39,8% отцов среди живорожденных потомков. Распределение по типу производства отметило наибольший удельный вес персонала радиохимического производства ПО «Маяк» – 42,6% матерей и 39,9% отцов.

Родители-работники ПО «Маяк» подверглись пролонгированному производственному облучению в широком диапазоне доз. «Нулевая доза» прекоцептивного облучения означала, что работник входил в когорту работников ПО «Маяк», но в период до зачатия ребенка у него не зафиксированы индивидуальным дозиметром дозы производственного облучения.

##### *Прекоцептивное внешнее гамма-облучение яичников*

Характеристика накопленных доз прекоцептивного внешнего гамма-облучения яичников представлена в табл. 23.

Таблица 23 – Основные характеристики преконцептивного внешнего гамма-облучения яичников, мГр

| Параметры доз                     | Все потомки |           |           | Потомки с ВПР |          |          |
|-----------------------------------|-------------|-----------|-----------|---------------|----------|----------|
|                                   | Мужчины     | Женщины   | Оба пола  | Мужчины       | Женщины  | Оба пола |
| Мертворождения                    |             |           |           |               |          |          |
| Количество потомков               | 37          | 22        | 59        | 1             | 0        | 1        |
| Средняя доза                      | 297,4       | 546,1     | 390,1     | 5,7           | -        | 5,7      |
| Среднее квадратическое отклонение | 486,8       | 807,8     | 630,9     | -             | -        | -        |
| Медиана                           | 55,8        | 149,9     | 98,8      | -             | -        | -        |
| 25-75 процентиль                  | 10,5-286,3  | 0,2-990,5 | 5,7-466,1 | 5,7           | -        | 5,7      |
| Диапазон                          | 0-1767,2    | 0-3006,3  | 0-3006,3  | 5,7           | -        | 5,7      |
| Живорождения                      |             |           |           |               |          |          |
| Количество потомков               | 1940        | 1486      | 3426      | 88            | 65       | 153      |
| Средняя доза                      | 279,2       | 291,5     | 284,5     | 208,3         | 255,6    | 228,4    |
| Среднее квадратическое отклонение | 455,1       | 495,6     | 473,0     | 414,4         | 387,3    | 418,6    |
| Медиана                           | 64,8        | 60,1      | 67,0      | 23,4          | 35,1     | 28,0     |
| 25-75 процентиль                  | 0,86-360,0  | 0-376,4   | 0-365,3   | 0-217,9       | 0-391,7  | 0-269,7  |
| Диапазон                          | 0-2954,8    | 0-4075,6  | 0-4075,6  | 0-2845,7      | 0-1670,5 | 0-2845,7 |

Из 59 мертворожденных потомков, чьи матери подверглись преконцептивному внешнему гамма-облучению на ПО «Маяк», только у одного ребенка был ВПР (1,7%). Средняя накопленная доза преконцептивного облучения гонад матерей среди всех мертворожденных потомков составляла 390,1 мГр (медиана 98,8 мГр, максимальная доза – 3006,3 мГр). Накопленная преконцептивная доза на яичники у матери мертворожденного ребенка с ВПР достигала 5,7 мГр.

Среди 3426 живорожденных детей от матерей-работниц ПО «Маяк» наблюдалось 153 ребенка с ВПР (4,5%). Средняя доза преконцептивного облучения яичников среди всех живорожденных достигала 284,5 мГр (медиана – 67 мГр, максимальная доза – 4075,6 мГр). Средняя накопленная преконцептивная доза на яичники у матерей живорожденных потомков с ВПР составляла 228,4 мГр (медиана – 28 мГр, максимальное значение – 2845,7 мГр). Таким образом, превышения средних значений и максимальных доз у потомков с ВПР не наблюдалось.

Распределение потомков с ВПР (мертворождения и живорождения вместе) по категориям доз преконцептивного внешнего гамма-облучения яичников показало (табл. 24), что наибольшая частота ВПР наблюдалась в диапазоне доз



0,1-20 мГр среди потомков мужского пола (68,5 на  $10^3$ ) и 500,0-1000 мГр среди потомков женского пола (67,0 на  $10^3$ ).

Таблица 24 – Риск ВПР с учетом категорий доз преко́нцептивного внешнего гамма-облучения яичников (мёртворождения и живорождения вместе) по отношению к потомкам соответствующего пола в группе сравнения

| Категории доз, мГр | Пол потомков | Основная группа |           | Группа сравнения |           | ОР    | 95% ДИ      |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------|------------------|-----------|-------|-------------|
|                    |              | абс.            | на $10^3$ | абс.             | на $10^3$ |       |             |
| = 0                | Мужчины      | 25 / 477        | 52,4      | 203 / 3406       | 59,6      | 0,88  | (0,59-1,32) |
|                    | Женщины      | 24 / 405        | 59,3      | 162 / 2829       | 57,3      | 1,03  | (0,68-1,57) |
|                    | Оба пола     | 49 / 882        | 55,6      | 365 / 6235       | 58,5      | 0,95  | (0,71-1,27) |
| 0,1-20             | Мужчины      | 17 / 248        | 68,5      | 203 / 3406       | 59,6      | 1,15  | (0,71-1,85) |
|                    | Женщины      | 6 / 176         | 34,1      | 162 / 2829       | 57,3      | 0,6   | (0,27-1,33) |
|                    | Оба пола     | 23 / 424        | 54,2      | 365 / 6235       | 58,5      | 0,93  | (0,62-1,40) |
| 20,1-50            | Мужчины      | 8 / 195         | 41,0      | 203 / 3406       | 59,6      | 0,69  | (0,34-1,37) |
|                    | Женщины      | 6 / 120         | 50,0      | 162 / 2829       | 57,3      | 0,87  | (0,39-1,93) |
|                    | Оба пола     | 14 / 315        | 44,4      | 365 / 6235       | 58,5      | 0,76  | (0,45-1,28) |
| 50,1-100           | Мужчины      | 9 / 191         | 47,1      | 203 / 3406       | 59,6      | 0,79  | (0,41-1,52) |
|                    | Женщины      | 3 / 136         | 22,1      | 162 / 2829       | 57,3      | 0,39  | (0,12-1,19) |
|                    | Оба пола     | 12 / 327        | 36,7      | 365 / 6235       | 58,5      | 0,63  | (0,36-1,10) |
| 100,1-500          | Мужчины      | 19 / 484        | 39,3      | 203 / 3406       | 59,6      | 0,66  | (0,42-1,04) |
|                    | Женщины      | 10 / 363        | 27,5      | 162 / 2829       | 57,3      | 0,48* | (0,26-0,90) |
|                    | Оба пола     | 29 / 847        | 34,2      | 365 / 6235       | 58,5      | 0,58* | (0,40-0,85) |
| 500,1-1000         | Мужчины      | 6 / 211         | 28,4      | 203 / 3406       | 59,6      | 0,48  | (0,21-1,06) |
|                    | Женщины      | 12 / 179        | 67,0      | 162 / 2829       | 57,3      | 1,17  | (0,66-2,06) |
|                    | Оба пола     | 18 / 390        | 46,2      | 365 / 6235       | 58,5      | 0,79  | (0,50-1,25) |
| 1000,1 и более     | Мужчины      | 5 / 171         | 29,2      | 203 / 3406       | 59,6      | 0,49  | (0,20-1,18) |
|                    | Женщины      | 4 / 129         | 31        | 162 / 2829       | 57,3      | 0,54  | (0,20-1,44) |
|                    | Оба пола     | 9 / 300         | 30        | 365 / 6235       | 58,5      | 0,51* | (0,27-0,98) |

Примечание: \*- статистически значимые различия в группах

Среди потомков обоих полов отмечена тенденция к уменьшению частоты ВПР с увеличением накопленной преко́нцептивной дозы внешнего гамма-облучения яичников: от 55,6 на  $10^3$  при «нулевой дозе» до 30,0 на  $10^3$  в дозовой категории более 1 Гр. В то же время резкий подъем частоты ВПР среди потомков женского пола отмечен в интервале доз 50,1-1000 мГр (с 22,1 до 67,0 на  $10^3$ ).

Сравнительный анализ частоты ВПР по отношению к потомкам соответствующего пола в группе сравнения показал статистически значимые различия для категории доз 100,1-500 мГр, в которой ВПР в основной группе

диагностировались реже среди потомков обоих полов (34,2 на  $10^3$  против 58,5 на  $10^3$  в контроле,  $\chi^2=8,4$ ,  $p=0,004$ ) и среди девочек (27,5 и 57,3 на  $10^3$ , соответственно,  $\chi^2=5,6$ ,  $p=0,018$ ). Аналогичный результат получен для категории доз 1000,1 и более мГр: частота ВПР в основной группе у потомков обоих полов была значимо меньше, чем в группе сравнения (30,0 и 58,5 на  $10^3$ , соответственно,  $\chi^2=4,3$ ,  $p=0,04$ ).

Расчет относительного риска пороков с учетом категорий доз прекоцептивного внешнего гамма-облучения яичников показал значимое снижение риска ВПР по сравнению с контролем в категории доз 100,1-500 мГр для потомков женского пола – 0,48 (0,26-0,9) и потомков обоих полов – 0,58 (0,4-0,85); и в категории 1000,1 и более мГр для потомков обоих полов – 0,51 (0,27-0,98).

Распределение числа потомков по годам рождения и категориям материнских доз внешнего прекоцептивного гамма-облучения яичников во всей основной группе (рис. 8) показало, что в период 1949-1953 гг. бóльшая часть потомков родилась от женщин с «нулевыми» дозами прекоцептивного облучения.

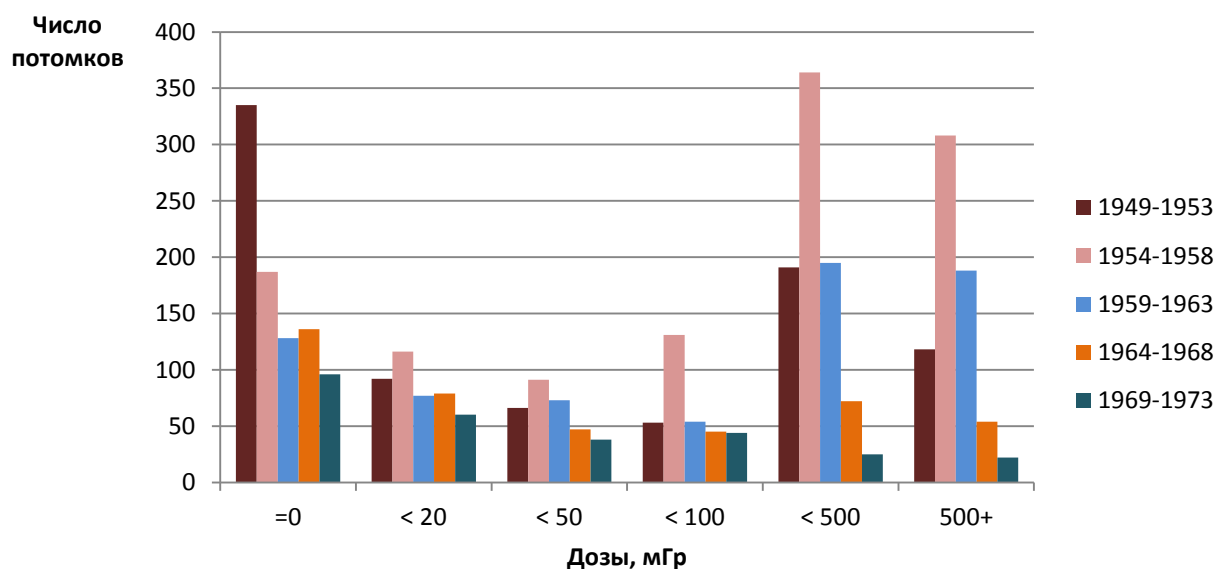


Рисунок 8 – Распределение потомков по годам рождения и категориям прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения яичников. Вся основная группа

Самый высокий удельный вес потомков был зафиксирован в период 1954-1958 гг., которому соответствовали максимальные уровни преконцептивных доз на яичники (категории 100,1-500,0 мГр и более). Для периода 1969-1973 гг. был характерен наименьший вклад потомков и наиболее низкие дозовые нагрузки облучения матерей, объясняемые контролируемым уровнем производственного воздействия на ПО «Маяк» в этот период.

Распределение потомков с ВПР по периодам рождения и дозам материнского производственного облучения (рис. 9) указало на существенный вклад «нулевых доз» в каждый из календарных периодов рождения детей с пороками. Кроме того, в периоды 1954-1958 гг. и 1959-1963 гг. отмечена тенденция к увеличению числа ВПР по мере накопления преконцептивных доз внешнего гамма-облучения на яичники.

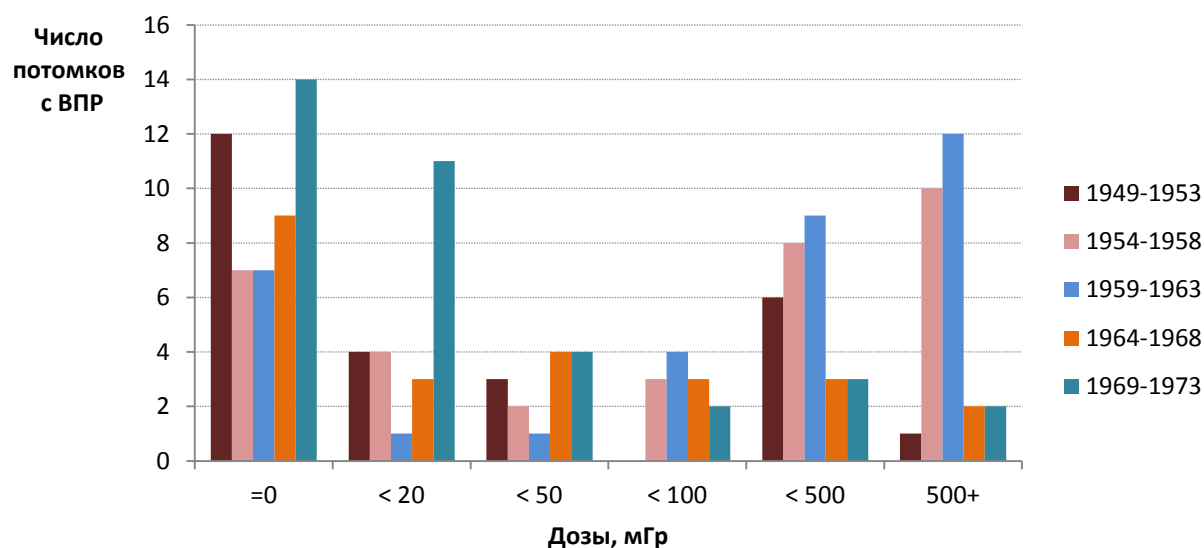


Рисунок 9 – Распределение потомков по годам рождения и категориям преконцептивных доз внешнего гамма-облучения яичников. Потомки с ВПР

Оценка риска ВПР с учетом категорий доз преконцептивного облучения гонад для периода 1949-1953 гг. (табл. 25) показала статистически значимые различия с группой сравнения только у потомков женского пола для «нулевых доз» преконцептивного облучения яичников: 2,8 (1,13-6,96).

Таблица 25. Риск ВПР с учетом категорий доз преконцептивного внешнего гамма-облучения яичников, (мртворождения и живорождения вместе) по отношению потомкам соответствующего пола в группе сравнения; 1949-1953 гг. рождения

| Категории доз, мГр | Пол потомков | Основная группа |                    | Группа сравнения |                    | ОР   | 95% ДИ       |
|--------------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|------|--------------|
|                    |              | абс.            | на 10 <sup>3</sup> | абс.             | на 10 <sup>3</sup> |      |              |
| = 0                | Мужчины      | 4 / 195         | 20,5               | 19 / 826         | 23                 | 0,89 | (0,31-2,59)  |
|                    | Женщины      | 8 / 140         | 57,1               | 10 / 490         | 20,4               | 2,8* | (1,13-6,96)  |
|                    | Оба пола     | 12 / 335        | 35,8               | 29 / 1316        | 22                 | 1,63 | (0,84-3,15)  |
| 0,1-20             | Мужчины      | 3 / 57          | 52,6               | 19 / 826         | 23                 | 2,29 | (0,70-7,50)  |
|                    | Женщины      | 1 / 35          | 28,6               | 10 / 490         | 20,4               | 1,4  | (0,18-10,63) |
|                    | Оба пола     | 4 / 92          | 43,5               | 29 / 1316        | 22                 | 1,97 | (0,71-5,49)  |
| 20,1-50            | Мужчины      | 1 / 42          | 23,8               | 19 / 826         | 23                 | 1,04 | (0,14-7,55)  |
|                    | Женщины      | 2 / 24          | 83,3               | 10 / 490         | 20,4               | 4,08 | (0,95-17,62) |
|                    | Оба пола     | 3 / 66          | 45,5               | 29 / 1316        | 22                 | 2,06 | (0,64-6,60)  |
| 50,1-100           | Мужчины      | 0 / 39          | 0                  | 19 / 826         | 23                 | 0,53 | (0,03-8,62)  |
|                    | Женщины      | 0 / 14          | 0                  | 10 / 490         | 20,4               | 1,56 | (0,10-25,38) |
|                    | Оба пола     | 0 / 53          | 0                  | 29 / 1316        | 22                 | 0,41 | (0,03-6,68)  |
| 100,1-500          | Мужчины      | 6 / 121         | 49,6               | 19 / 826         | 23                 | 2,16 | (0,88-5,29)  |
|                    | Женщины      | 0 / 70          | 0                  | 10 / 490         | 20,4               | 0,33 | (0,02-5,56)  |
|                    | Оба пола     | 6 / 191         | 31,4               | 29 / 1316        | 22                 | 1,43 | (0,60-3,39)  |
| 500,1-1000         | Мужчины      | 0 / 45          | 0                  | 19 / 826         | 23                 | 0,46 | (0,03-7,52)  |
|                    | Женщины      | 1 / 28          | 35,7               | 10 / 490         | 20,4               | 1,75 | (0,23-13,19) |
|                    | Оба пола     | 1 / 73          | 13,7               | 29 / 1316        | 22                 | 0,62 | (0,09-4,50)  |
| 1000,1 и более     | Мужчины      | 0 / 27          | 0                  | 19 / 826         | 23                 | 0,76 | (0,05-12,23) |
|                    | Женщины      | 0 / 18          | 0                  | 10 / 490         | 20,4               | 1,23 | (0,07-20,23) |
|                    | Оба пола     | 0 / 45          | 0                  | 29 / 1316        | 22                 | 0,49 | (0,03-7,82)  |

Примечание: \*- статистически значимые различия в группах

Анализ производственного облучения матерей-работниц ПО «Маяк» в зависимости от года найма (табл. 26) во всей основной группе показал, что в первые годы работы предприятия женский персонал подвергался существенному радиационному воздействию в диапазоне преконцептивных доз до 4075,6 мГр. В последующем, отмечено неуклонное снижение дозовых нагрузок пропорционально годам найма, и в конце наблюдаемого периода (1968-1972 гг. найма) диапазон доз производственного облучения матерей составлял 0-37,15 мГр. Соответственно, динамика средних значений накопленных доз отличалась прогрессивным уменьшением с 386,7 мГр среди матерей 1948-1952 гг. найма до 4,9 мГр в 1968-1972 гг. найма.

Таблица 26 – Преконцептивное внешнее гамма-облучение яичников с учетом годов найма

| Годы найма | Категории потомков | Диапазон доз, мГр | Средняя доза, мГр | Период работы, лет* |
|------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| 1948-1952  | Вся группа         | 0-4075,6          | 386,7             | 5,8                 |
|            | Потомки с ВПР      | 0-2845,75         | 367,5             | 6,1                 |
| 1953-1957  | Вся группа         | 0-1581,8          | 213,0             | 5,7                 |
|            | Потомки с ВПР      | 0-1096,44         | 247,0             | 7,2                 |
| 1958-1962  | Вся группа         | 0-247,65          | 23,5              | 4,8                 |
|            | Потомки с ВПР      | 0-170,67          | 32,9              | 7,7                 |
| 1963-1967  | Вся группа         | 0-99,1            | 12,7              | 3,9                 |
|            | Потомки с ВПР      | 0-54,2            | 12,1              | 4,5                 |
| 1968-1972  | Вся группа         | 0-37,15           | 4,9               | 2,6                 |
|            | Потомки с ВПР      | 0-13,78           | 6,4               | 3,0                 |

Примечание: \*- средний период от момента найма до рождения ребенка

Среди потомков с ВПР не выявлено превышения средних параметров доз внешнего гамма-облучения матерей с учетом периодов найма на ПО «Маяк». Как правило, дозовые нагрузки в преконцептивный период среди матерей, у потомков которых диагностирован ВПР, были ниже или несущественно выше данных по всей основной группе.

Обращает на себя внимание динамика длительности периода от момента найма матерей на ПО «Маяк» до рождения детей. Если в ранние годы найма на предприятие этот интервал во всей основной группе составлял, в среднем, 5,8 года, то в дальнейшем наблюдалось его уменьшение до 2,6 года. Среди потомков с ВПР наблюдались более длительные периоды от момента найма матерей до рождения детей: 6,1 года-7,7 года, с итоговым снижением до трех лет.

Динамика среднегодовых накопленных доз преконцептивного внешнего гамма-облучения на гонады в зависимости от периода найма родителей на ПО «Маяк» представлена на рис. 10.

Относительно преконцептивного внешнего гамма-облучения яичников наблюдалось выраженное уменьшение среднегодовых доз со временем: во всей основной группе с 66,8 до 1,64 мГр/год, среди матерей детей с ВПР – с 59,2 до 2,1 мГр/год.

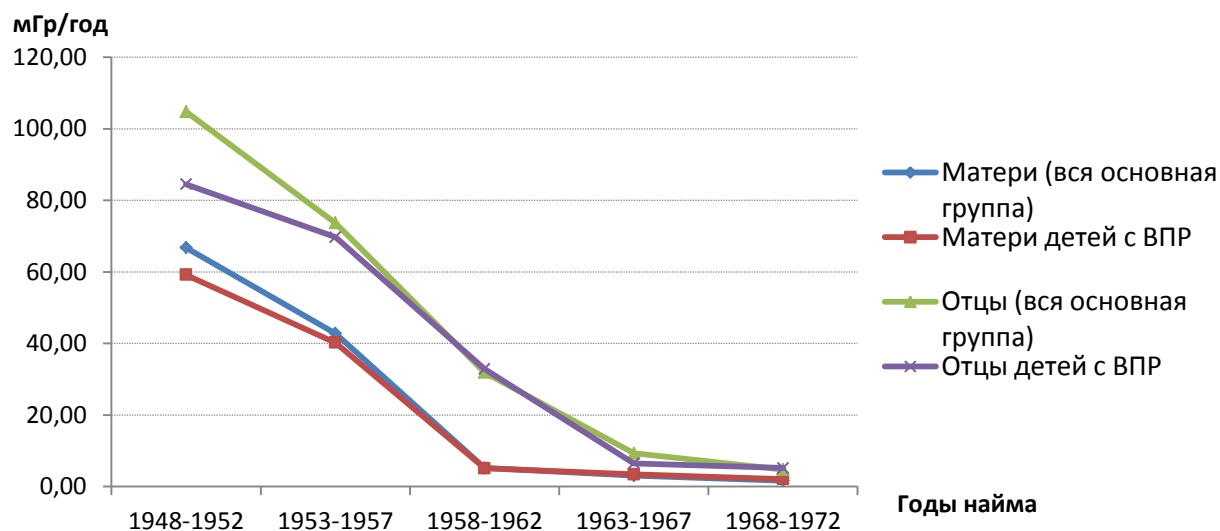


Рисунок 10 – Среднегодовые накопленные дозы внешнего гамма-облучения гонад до зачатия в зависимости от периода найма

### *Преконцептивное внешнее гамма-облучение семенников*

Характеристика накопленных доз внешнего прекоцептивного гамма-облучения семенников представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Основные характеристики внешнего прекоцептивного гамма-облучения семенников, мГр

| Параметры доз                     | Все потомки |            |            | Потомки с ВПР |            |             |
|-----------------------------------|-------------|------------|------------|---------------|------------|-------------|
|                                   | Мужчины     | Женщины    | Оба пола   | Мужчины       | Женщины    | Оба пола    |
| <b>Мертворождения</b>             |             |            |            |               |            |             |
| Количество потомков               | 64          | 48         | 112        | 2             | 0          | 2           |
| Средняя доза                      | 515,9       | 404,0      | 467,9      | 402,3         | -          | 402,3       |
| Среднее квадратическое отклонение | 702,3       | 506,6      | 625,9      | 407,0         | -          | 407,0       |
| Медиана                           | 189,7       | 188,8      | 188,8      | 402,3         | -          | 402,3       |
| 25-75 процентиль                  | 40,9-726,9  | 33,3-652,5 | 40,4-696,1 | 114,5-690,1   | -          | 114,5-690,1 |
| Диапазон                          | 0-2993,2    | 0-2149,8   | 0-2993,2   | 114,5-690,1   | -          | 114,5-690,1 |
| <b>Живорождения</b>               |             |            |            |               |            |             |
| Количество потомков               | 5390        | 4584       | 9974       | 382           | 293        | 675         |
| Средняя доза                      | 379,1       | 276,9      | 378,1      | 289,5         | 310,8      | 298,7       |
| Среднее квадратическое отклонение | 614,0       | 616,2      | 615,0      | 449,0         | 469,3      | 457,7       |
| Медиана                           | 126,3       | 122,9      | 125,0      | 115,0         | 112,2      | 112,6       |
| 25-75 процентиль                  | 17,9-457,3  | 17,7-431,1 | 18,3-444,2 | 23,0-319,7    | 11,2-400,4 | 18,0-348,4  |
| Диапазон                          | 0-5653,1    | 0-5653,1   | 0-5653,1   | 0-2815,1      | 0-2947,5   | 0-2947,5    |

Из 112 мертворожденных потомков, чьи отцы подверглись прекоцептивному внешнему гамма-облучению на ПО «Маяк», только у двоих детей были ВПР (1,8%). Средняя накопленная доза прекоцептивного облучения гонад отцов среди всех мертворожденных потомков составляла 467,9 мГр (медиана 188,8 мГр, максимальная доза – 2993,2 мГр). Средняя доза и медиана накопленных прекоцептивных доз на семенники у отцов мертворожденных детей с ВПР достигала 402,3 мГр с максимальной дозой 690,1 мГр.

Среди 9974 живорожденных детей от отцов-работников ПО «Маяк» наблюдалось 675 потомков с ВПР (6,8%). Средняя накопленная доза прекоцептивного облучения семенников среди всех живорождений достигала 378,1 мГр (медиана 125 мГр, максимальная доза – 5653,1 мГр). Значения средних величин отцовских доз на семенники среди живорожденных потомков с ВПР были ниже – средняя накопленная доза составляла 298,7 мГр (медиана 112,6 мГр, максимальная доза – 2974,5 мГр).

Распределение потомков с ВПР (мертворождения и живорождения вместе) по категориям доз прекоцептивного внешнего гамма-облучения семенников показало (табл. 28), что наибольшая частота ВПР наблюдалась в диапазоне доз 50,1-100 мГр среди потомков мужского пола (103,1 на  $10^3$ ). Среди потомков обоих полов отмечена тенденция к постепенному снижению частоты ВПР (с 84,2 до 44,7 на  $10^3$ ) при увеличении дозы на семенники более 100 мГр. Аналогичная тенденция прослеживалась среди потомков мужского пола: частота ВПР, достигнув максимума в дозовой категории 50,1-100 мГр (103,1 на  $10^3$ ), при дальнейшем увеличении дозы на семенники постепенно уменьшалась до 43,0 на  $10^3$ . Статистически значимое преобладание частоты ВПР по отношению к потомкам соответствующего пола в группе сравнения получены для категорий доз: 0,1-20 мГр, 50,1-100 мГр и 100,1-500 мГр у потомков мужского пола и обоих полов.

Расчет относительного риска пороков с учетом категорий накопленных прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения отцов показал, что при облучении в дозовой категории 0,1-20 мГр риск ВПР был значимо выше среди

потомков мужского пола и обоих полов: 1,37 (1,01-1,86) и 1,32 (1,05-1,65). Аналогичное превышение было получено для категорий 50,1-100 мГр: 1,73 (1,31-2,28) и 1,44 (1,16-1,79), соответственно; и 100,1-500 мГр: 1,26 (1,02-1,56) и 1,24 (1,05-1,45).

Таблица 28 – Риск ВПР с учетом категорий доз преко́нцептивного внешнего гамма-облучения семенников (мертворождения и живорождения вместе) по отношению потомкам соответствующего пола в группе сравнения

| Категории доз, мГр | Пол потомков | Основная группа |                    | Группа сравнения |                    | ОР    | 95% ДИ      |
|--------------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|-------|-------------|
|                    |              | абс.            | на 10 <sup>3</sup> | абс.             | на 10 <sup>3</sup> |       |             |
| = 0                | Мужчины      | 43 / 830        | 51,8               | 203/ 3406        | 59,6               | 0,87  | (0,63-1,20) |
|                    | Женщины      | 44 / 647        | 68                 | 162/ 2829        | 57,3               | 1,19  | (0,86-1,64) |
|                    | Оба пола     | 87 / 1477       | 58,9               | 365/ 6235        | 58,5               | 1,01  | (0,80-1,26) |
| 0,1-20             | Мужчины      | 47 / 576        | 81,6               | 203/ 3406        | 59,6               | 1,37* | (1,01-1,86) |
|                    | Женщины      | 39 / 539        | 72,4               | 162/ 2829        | 57,3               | 1,26  | (0,90-1,77) |
|                    | Оба пола     | 86 / 1115       | 77,1               | 365/ 6235        | 58,5               | 1,32* | (1,05-1,65) |
| 20,1-50            | Мужчины      | 37 / 515        | 71,8               | 203/ 3406        | 59,6               | 1,21  | (0,86-1,69) |
|                    | Женщины      | 20 / 454        | 44,1               | 162/ 2829        | 57,3               | 0,77  | (0,49-1,21) |
|                    | Оба пола     | 57 / 969        | 58,8               | 365/ 6235        | 58,5               | 1,00  | (0,77-1,32) |
| 50,1-100           | Мужчины      | 59 / 572        | 103,1              | 203/ 3406        | 59,6               | 1,73* | (1,31-2,28) |
|                    | Женщины      | 33 / 520        | 63,5               | 162/ 2829        | 57,3               | 1,11  | (0,77-1,59) |
|                    | Оба пола     | 92 / 1092       | 84,2               | 365/ 6235        | 58,5               | 1,44* | (1,16-1,79) |
| 100,1-500          | Мужчины      | 126 / 1678      | 75,1               | 203/ 3406        | 59,6               | 1,26* | (1,02-1,56) |
|                    | Женщины      | 98 / 1415       | 69,3               | 162/ 2829        | 57,3               | 1,21  | (0,95-1,54) |
|                    | Оба пола     | 224 / 3093      | 72,4               | 365/ 6235        | 58,5               | 1,24* | (1,05-1,45) |
| 500,1-1000         | Мужчины      | 44 / 632        | 69,6               | 203/ 3406        | 59,6               | 1,17  | (0,85-1,60) |
|                    | Женщины      | 34 / 521        | 65,3               | 162/ 2829        | 57,3               | 1,14  | (0,80-1,63) |
|                    | Оба пола     | 78 / 1153       | 67,6               | 365/ 6235        | 58,5               | 1,16  | (0,91-1,46) |
| 1000,1 и более     | Мужчины      | 28 / 651        | 43                 | 203/ 3406        | 59,6               | 0,72  | (0,49-1,06) |
|                    | Женщины      | 25 / 536        | 46,6               | 162/ 2829        | 57,3               | 0,81  | (0,54-1,23) |
|                    | Оба пола     | 53 / 1187       | 44,7               | 365/ 6235        | 58,5               | 0,76  | (0,58-1,01) |

Примечание: \*- статистически значимые различия в группах

Распределение числа потомков по годам рождения и категориям отцовских доз внешнего преко́нцептивного гамма-облучения семенников во всей основной группе (рис. 11) показало, что во все календарные интервалы у большей части потомков отцы подвергались внешнему гамма-облучению на семенники в дозах свыше 100 мГр. Исключение составил период 1949-1953 гг., который характеризовался высоким удельным весом потомков в «нулевой» категории отцовских доз.



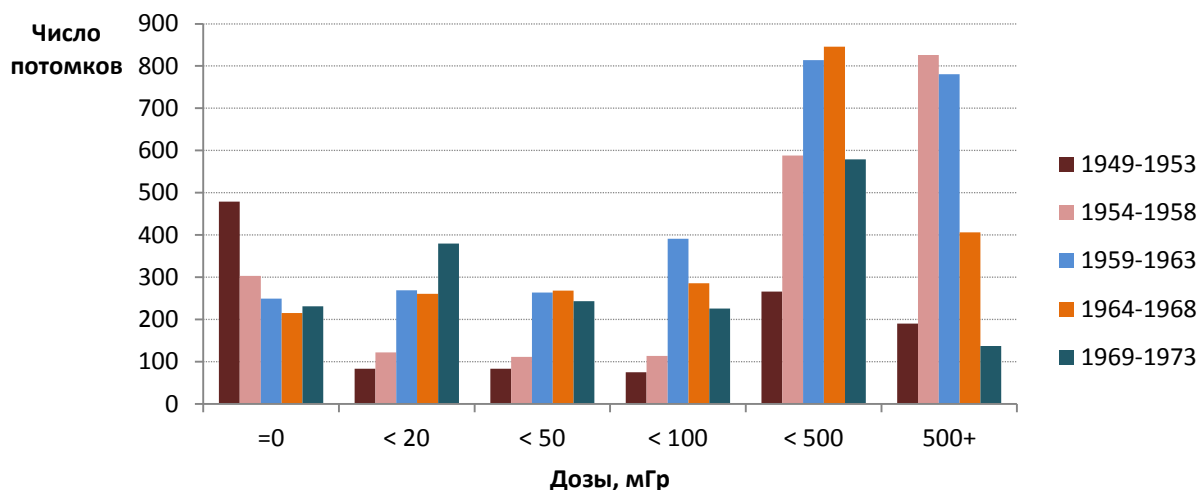


Рисунок 11 – Распределение потомков по годам рождения и категориям прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения семенников. Вся основная группа

Аналогичные тенденции отмечены среди потомков с ВПР (рис. 12): у большей части детей с пороками отцы подверглись производственному облучению на гонады в дозах свыше 100 мГр. В то же время вклад потомков с ВПР, чьи отцы были в категории «нулевых доз» прекоцептивного облучения семенников, был более равномерным во все календарные периоды, чем во всей основной группе.

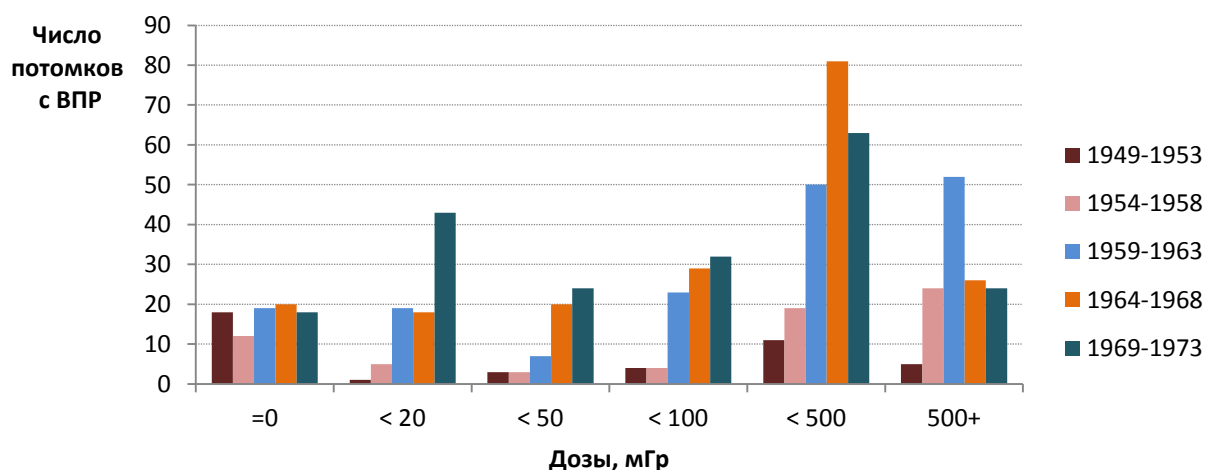


Рисунок 12 – Распределение потомков по годам рождения и категориям прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения семенников. Потомки с ВПР

Оценка относительного риска ВПР с учетом категорий доз прекоцептивного облучения семенников для периода 1949-1953 гг. (табл. 29) показала статистически значимые различия с группой сравнения для «нулевых доз» прекоцептивного облучения семенников: 3,1 (1,34-7,17).

Таблица 29. Риск ВПР с учетом категорий доз прекоцептивного внешнего гамма-облучения семенников (мртворождения и живорождения вместе) по отношению потомкам соответствующего пола в группе сравнения; 1949-1953 гг. рождения

| Категории доз, мГр | Пол потомков | Основная группа (n=11539) |                    | Группа сравнения (n=6235) |                    | ОР   | 95% ДИ       |
|--------------------|--------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|------|--------------|
|                    |              | абс.                      | на 10 <sup>3</sup> | абс.                      | на 10 <sup>3</sup> |      |              |
| = 0                | Мужчины      | 7 / 305                   | 23                 | 19 / 826                  | 23                 | 1    | (0,42-2,35)  |
|                    | Женщины      | 11 / 174                  | 63,2               | 10 / 490                  | 20,4               | 3,1* | (1,34-7,17)  |
|                    | Оба пола     | 18 / 479                  | 37,6               | 29 / 1316                 | 22                 | 1,71 | (0,96-3,04)  |
| 0,1-20             | Мужчины      | 0 / 59                    | 0                  | 19 / 826                  | 23                 | 0,35 | (0,02-5,78)  |
|                    | Женщины      | 1 / 24                    | 41,7               | 10 / 490                  | 20,4               | 2,04 | (0,27-15,30) |
|                    | Оба пола     | 1 / 83                    | 12                 | 29 / 1316                 | 22                 | 0,55 | (0,08-3,96)  |
| 20,1-50            | Мужчины      | 2 / 56                    | 35,7               | 19 / 826                  | 23                 | 1,55 | (0,37-6,50)  |
|                    | Женщины      | 1 / 27                    | 37                 | 10 / 490                  | 20,4               | 1,81 | (0,24-13,66) |
|                    | Оба пола     | 3 / 83                    | 36,1               | 29 / 1316                 | 22                 | 1,64 | (0,51-5,27)  |
| 50,1-100           | Мужчины      | 3 / 54                    | 55,6               | 19 / 826                  | 23                 | 2,42 | (0,74-7,91)  |
|                    | Женщины      | 1 / 21                    | 47,6               | 10 / 490                  | 20,4               | 2,33 | (0,31-17,39) |
|                    | Оба пола     | 4 / 75                    | 53,3               | 29 / 1316                 | 22                 | 2,42 | (0,87-6,71)  |
| 100,1-500          | Мужчины      | 7 / 166                   | 42,2               | 19 / 826                  | 23                 | 1,83 | (0,78-4,29)  |
|                    | Женщины      | 4 / 100                   | 40                 | 10 / 490                  | 20,4               | 1,96 | (0,63-6,12)  |
|                    | Оба пола     | 11 / 266                  | 41,4               | 29 / 1316                 | 22                 | 1,88 | (0,95-3,71)  |
| 500,1-1000         | Мужчины      | 3 / 57                    | 52,6               | 19 / 826                  | 23                 | 2,29 | (0,70-7,50)  |
|                    | Женщины      | 0 / 42                    | 0                  | 10 / 490                  | 20,4               | 0,54 | (0,03-9,12)  |
|                    | Оба пола     | 3 / 99                    | 30,3               | 29 / 1316                 | 22                 | 1,38 | (0,43-4,44)  |
| 1000,1 и более     | Мужчины      | 1 / 55                    | 18,2               | 19 / 826                  | 23                 | 0,79 | (0,11-5,80)  |
|                    | Женщины      | 1 / 36                    | 27,8               | 10 / 490                  | 20,4               | 1,36 | (0,18-10,34) |
|                    | Оба пола     | 2 / 91                    | 22                 | 29 / 1316                 | 22                 | 1    | (0,24-4,11)  |

Примечание: \*- статистически значимые различия в группах

Анализ производственного облучения отцов-работников ПО «Маяк» во всей основной группе в зависимости от года найма (табл. 30) отметил, что накопленные дозы внешнего гамма-облучения на семенники до зачатия, как правило, были гораздо выше, чем прекоцептивные дозы матерей.

Таблица 30 – Преконцептивное внешнее гамма-облучение семенников с учетом годов найма

| Годы найма | Категории потомков | Диапазон доз, мГр | Средняя доза, мГр | Период работы, лет* |
|------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| 1948-1952  | Вся группа         | 0-5653,1          | 652,5             | 6,3                 |
|            | Потомки с ВПР      | 0-2947,5          | 560,5             | 7,5                 |
| 1953-1957  | Вся группа         | 0-3157,2          | 435,2             | 6,5                 |
|            | Потомки с ВПР      | 0-2580,5          | 450,7             | 7,8                 |
| 1958-1962  | Вся группа         | 0-1403,5          | 174,5             | 6,0                 |
|            | Потомки с ВПР      | 0-1106,3          | 219,4             | 7,1                 |
| 1963-1967  | Вся группа         | 0-471,9           | 43,7              | 4,7                 |
|            | Потомки с ВПР      | 0-257,3           | 44,6              | 4,5                 |
| 1968-1972  | Вся группа         | 0-143,0           | 13,1              | 2,5                 |
|            | Потомки с ВПР      | 0-67,1            | 12,0              | 2,5                 |

Примечание: \* - средний период от момента найма до рождения ребенка

В первые пять лет работы ПО «Маяк» максимальное значение суммарных доз внешнего гамма-облучения семенников достигало в ряде случаев 5653,1 мГр. Как и среди матерей-работниц, в дальнейшем наблюдалось заметное снижение дозовых нагрузок пропорционально годам найма, и в конце наблюдаемого периода (1968-1972 гг. найма) диапазон доз производственного облучения отцов составлял 0-143,0 мГр. В свою очередь, динамика средних значений накопленных доз отличалась последовательным уменьшением с 652,5 мГр среди отцов 1948-1952 гг. найма до 13,1 мГр в 1968-1972 гг. найма.

Аналогично дозовым характеристикам материнского облучения, среди потомков с ВПР не выявлено явного превышения средних параметров доз внешнего гамма-облучения отцов с учетом периодов найма на ПО «Маяк». Дозовые нагрузки в преконцептивный период среди отцов детей с ВПР были ниже или несущественно выше значений по всей основной группе. Средняя длительность периода от момента найма отцов на ПО «Маяк» до рождения детей, идентично наблюдениям среди женщин-работниц, неуклонно снижалась со временем: во всей основной группе – с 6,3-6,5 до 2,5 лет, среди потомков с ВПР – с 7,5-7,8 до 2,5 лет.

Анализ среднегодовых накопленных доз преконцептивного внешнего гамма-облучения на семенники в зависимости от периода найма родителей на

ПО «Маяк» (рис. 10) показал их существенно уменьшение в динамике: во всей основной группе со 104,8 до 4,74 мГр/год, среди отцов детей с ВПР – с 84,5 до 5,2 мГр/год.

С целью исключения отличий в производственном облучении родителей потомков с «неизвестным анамнезом» был проведен дополнительный анализ индивидуальных доз прекоцептивного облучения этих работников ПО «Маяк». Существенной разницы при сравнении средних значений, медиан и диапазонов доз от потомков с известными анамнестическими данными не выявлено.

Таким образом, анализ частоты ВПР в когорте потомков работников ПО «Маяк» показал, что среди потомков облученных родителей ВПР, в целом, диагностировались чаще, чем в контроле (63,4 против 58,5 на  $10^3$ ), однако различия не были статистически значимыми. По данным Демиковой Н.С. и соавт. [268] в целом по всем российским регионам размах колебаний оценок общей частоты ВПР составляет от 9,9 на 1000 рождений (Ставропольский край) до 50,06 на 1000 (Республика Северная Осетия – Алания).

Колебания частоты ВПР среди потомков работников ПО «Маяк» отличались значительным диапазоном и варьировали от 29,5 на  $10^3$  в первое десятилетие наблюдения до 113,8 на  $10^3$  в итоге. Согласно статистическим сведениям, относящимся к ранним годам исследования, значительный подъем кривой частоты пороков развития среди новорожденных (с 0,99% до 1941 г. до 1,52% в 1947 г.) наблюдался именно в послевоенные годы; аналогичная тенденция отмечалась в других странах – в Голландии в 1946 г. имел место максимальный подъем частоты рождений детей с аномалиями развития (до 3%) [269]. Популяционная частота ВПР по данным Всемирной организации здравоохранения в последние десятилетия составляет 1,5–5%, в России систематический мониторинг ВПР проводится с 1999 г. [270, 271].

Наблюдаемое в исследовании незначимое превышение ВПР у потомков облученных родителей среди лиц мужского пола подтверждается в различных исследованиях. Так, оценка распространенности основных врожденных аномалий по полу в популяционном исследовании в Великобритании ( $n = 794169$ ) показала,

что в целом риск любого ВПР был на 26% выше у мужчин (соотношение мужчины/женщины 1,26, 95% ДИ, 1,23-1,30), однако между конкретными диагнозами наблюдались значительные различия [272]. В частности, некоторые авторы к сопутствующим факторам риска развития дисплазии тазобедренного сустава относят первенцев женского пола [273].

Структура наиболее частых ВПР в обеих группах не различалась: ведущими локализациями были «Врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы», «Врожденные аномалии органов пищеварения» и «Врожденные аномалии системы кровообращения». Представленные данные по структуре ВПР несколько отличаются от национальной статистики [268, 270] и международного регистра EUROCAT [274], где в структуру врожденных пороков самый большой вклад вносят пороки развития системы кровообращения, костно-мышечной и мочеполовой систем. Однако относительно малое число случаев ВПР в некоторых подклассах не позволяет делать окончательные выводы. К тому же, прямое сопоставление структуры затруднено, так как использованы разные подходы для оценки ВПР. Если данное исследование изучало все ВПР согласно Классу XVII «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные аномалии» (коды Q00-Q99) международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, то подгруппы EUROCAT включают только случаи с серьезными врожденными аномалиями, определяемыми как структурные изменения, имеющие значительные медицинские, социальные или косметические последствия для пострадавшего лица.

Так, среди ВПР пищеварительной системы в исследуемых группах весомый удельный вес занимали пороки верхнего отдела пищеварительного тракта, в частности, анкилоглоссия. Анкилоглоссию относят к группе малых аномалий формирования челюстно-лицевой системы врожденного характера и её диагностика часто ограничивается субъективным заключением специалиста. В этой связи важно отметить, что исследуемые группы сформированы только из резидентов ЗАТО г. Озерск, что предполагает единый уровень оснащенности

акушерско-гинекологической службы, одинаковые подходы к родовспоможению и ведению медицинской документации и исключает вероятность различий в целом в уровне медико-санитарной помощи детскому и взрослому населению.

Этот факт важно также учитывать при рассмотрении динамики частоты ВПР, так как отмечен неуклонный рост частоты ВПР со временем в обеих группах: с 34,4 до 113,8 на  $10^3$  среди обоих полов в основной группе, с 27,9 до 105,1 на  $10^3$  в группе сравнения. Безусловно, рост частоты ВПР был обусловлен совершенствованием диагностики и внедрением различных методов визуализации (эхокардиография, ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства, эндоскопия), которые позволили диагностировать «скрытые» ВПР, которые, как правило, не нарушали качество жизни пациента и часто являлись «случайной находкой». Среди таких ВПР часто обнаруживались дополнительные хорды левого желудочка (Q24.9) и врожденные деформации желчного пузыря (Q44.1). Пропорциональный рост частоты этих ВПР со временем в обеих группах можно объяснить единым подходом к диагностике этих состояний.

В отношении ВПР нервной системы в научной литературе существует настороженность относительно возможной связи данного типа ВПР с радиационным воздействием. Так, статистическую связь дефектов нервной трубки у потомков с преконцептивным облучением яичников женщин, лечившихся от гемангиомы кожи в детстве, описывают Kall'en B. и соавт. [275]. Существенный избыток Spina bifida среди потомков членов Британской ассоциации ветеранов ядерных испытаний был обнаружен Roff S.R. [276]. Wertelecki W. [277] указывает на высокую частоту дефектов нервной трубки на территориях, подверженных хроническому низкодозовому облучению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС (22,2 на 10000 живорождений). В исследовании двух поколений населения, проживающего вблизи Семипалатинского ядерного полигона, Sviatova G.S. и соавт. [278] описывают увеличение частоты микроцефалии ( $0,77 \pm 0,05$  на 1000 рождений). Среди потомков работников ПО «Маяк» не выявлено повышенного риска ВПР нервной системы по сравнению

с потомками необлученных родителей ни среди подкласса в целом, ни среди нозологических форм.

Риск ВПР костно-мышечной системы среди потомков обоих полов был выше в основной группе, но близко к статистически значимому уровню - 1,26 (0,99-1,62). Дисплазия тазобедренного сустава была самой частой нозологической формой этого класса с частотой 4,9 на  $10^3$  в основной группе и без статистически значимых различий с группой сравнения. Согласно Fraiwan M. и соавт. [279] дисплазия тазобедренного сустава является относительно распространенным заболеванием у новорожденных, с частотой 1-5 случаев на 1000 рождений, и рентгенологическое исследование представляет собой «золотой стандарт» диагностики. Случаи дисплазии в данном исследовании основывались на клинико-рентгенологических показателях, с контролем рентгенограмм и оценкой ацетабулярных индексов до и после лечения.

В целом, анализ относительного риска врожденных пороков развития показал отсутствие значимых статистических различий в группах по всем подклассам ВПР за исключением хромосомных аномалий, которые чаще диагностировались в группе сравнения. Большинство случаев хромосомных аномалий в обеих группах были представлены синдромом Дауна со средним возрастом родителей при рождении детей: в основной группе - 30 лет среди матерей и 27 лет среди отцов; в группе сравнения – 32 и 34 года, соответственно.

По данным Vuwe и соавт. [280] пожилой материнский возраст является сильным фактором риска «беременности с трисомией», но исследования не подтвердили наличие возрастного риска для мужчин, имеющих детей с хромосомными аномалиями. De Souza E. и соавт. [281] в исследовании связи между облучением родителей и синдромом Дауна показали отсутствие значимых доказательств связи между возрастом отца и синдромом Дауна: отношение шансов для беременности с синдромом Дауна, связанное с 10-летним увеличением возраста отца, составило 1,13, 95% ДИ (0,85-1,52). На увеличение частоты синдрома Дауна у населения, проживающего вблизи Семипалатинского полигона ( $1,39 \pm 0,01$  на 1000 рождений), указывают Sviatova G.S. и соавт. [278].

Вместе с тем, Francis J. и Snee M. [282] в исследовании «случай-контроль» не выявили повышенного риска рождения ребенка с трисомией у матерей, чьи яичники подвергались медицинскому облучению. Относительный риск трисомии при прекоцептивном рентгенологическом исследовании, предполагающем прямое облучение яичников, составил 0,8 (95% ДИ 0,34-1,83); средние дозы облучения яичников для случаев и контролей достигали 2,19 мГр и 2,41 мГр, соответственно.

Возраст матери старше 35 лет на момент рождения ребенка обычно называют пожилым материнским возрастом, и он может быть фактором риска различных осложнений, помимо генетических изменений плода [283]. Расчет относительного риска ВПР в зависимости от категории возраста родителей при рождении ребенка показал положительную связь между возрастом родителей 31-35 лет, 36 лет и старше (для отцов) и риском ВПР у потомков основной группы. Canals С.А. и соавт. [284] указывают, что риск и тяжесть ВПР увеличивались с возрастом матери. Nazer Н.Ј. и соавт. [285] в исследовании связи преклонного возраста отца и риском ВПР не наблюдали различий в возрасте отцов между случаями и контролем. Этими же авторами, Nazer Н.Ј. и соавт. [286] установлено, что частота ВПР у детей от матерей подросткового возраста была ниже, чем от матерей в возрасте от 20 до 34 лет. В то же время Serunjogi R. и соавт. [287] отмечают, что новорожденные от матерей подросткового возраста имели повышенный риск серьезных внешних врожденных дефектов (скорректированное отношение шансов: 1,33; ДИ 1,02–1,76), в частности, гастрошизиса (3,20; ДИ 1,12–9,13) по сравнению с матерями 20–34 лет.

Особое внимание в данном исследовании было уделено множественным врожденным аномалиям, так как их кодирование при отсутствии единого диагноза синдрома или хромосомной аномалии для отдельного наблюдения могло повлиять на итоговую оценку риска ВПР при рассмотрении в подклассах. Howley М.М. и соавт. [288] подчеркивают важность рассмотрения комбинаций врожденных дефектов, которые предполагают наличие синдромальных паттернов при отсутствии формального синдромального диагноза. Разработка алгоритмов



кодирования для того, чтобы классифицировать множественные врожденные аномалии, продолжается [274].

Анализ риска ВПР с учетом календарных периодов рождения детей выделил 1949-1953 гг., когда риск ВПР был статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения для потомков женского пола – 2,09 (1,02-4,3) и обоих полов – 1,56 (1,0-2,43). В этот период не наблюдалось значимых различий в спектре пороков за исключением ВПР органов пищеварения, риск которых был статистически значимо выше среди потомков работников ПО «Маяк»: 5,56 (1,26-24,4) за счет малых аномалий развития желчного пузыря, выявленных у взрослых потомков посредством УЗИ-диагностики. В период 1949-1953 гг. рождения наибольшая частота ВПР регистрировалась среди потомков, чьи родители достигли возраста 36 лет и старше и у сыновей от юных отцов (единичные случаи), но статистически значимые различия получены только для потомков обоих полов в возрасте матерей 21-25 лет: 2,19 (1,03-4,64).

Важно отметить, что 1949-1953 годы относились к периоду становления предприятия и характеризовались наиболее высокими дозовыми нагрузками у персонала ПО «Маяк» [289]. Сопоставление накопленных прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения и периодов найма родителей на ПО «Маяк» показало существенные различия в производственном облучении персонала в первые годы работы предприятия и в последующем. Динамика максимальных и средних параметров доз внешнего гамма-облучения гонад, а также среднегодовых значений накопленных доз, отличалась прогрессивным снижением с разницей начальных и конечных величин в десятки раз. Наряду с этим, с течением времени отмечено сокращение интервала между началом работы родителей на ПО «Маяк» и рождением детей в два-три раза (например, среди матерей детей с ВПР с 6,1 года в 1949-1953 гг. до 3-х лет в 1969-1973 гг.; среди отцов – с 7,5 лет до 2,5 лет, соответственно).

Логично предположить, что чем старше были родители, тем выше была накопленная доза профессионального прекоцептивного радиационного воздействия. Однако распределение потомков с ВПР по годам рождения и

накопленной дозе внешнего преконцептивного гамма-облучения гонад родителей не показало роста частоты ВПР пропорционально увеличению родительских доз производственного облучения в период 1949-1953 гг. Более того, анализ риска ВПР в период 1949-1953 гг. с учетом категорий доз показал статистически значимые различия с группой сравнения только для «нулевых доз» преконцептивного облучения яичников – 2,8 (1,13-6,96) и для «нулевых доз» преконцептивного облучения семенников – 3,1 (1,34-7,17) у потомков женского пола, то есть для родителей, которые входили в когорту работников ПО «Маяк», но, согласно показаниям индивидуальных пленочных дозиметров, не имели накопленных доз в период до зачатия ребенка.

Исходя из этого, можно предположить, что высокий риск ВПР у потомков, рожденных в первые годы работы предприятия, был обусловлен вкладом другого радиационного воздействия, отличного от внешнего гамма-облучения. Так, важность анализа внутреннего облучения (за счет инкорпорации Pu-239) для оценки неблагоприятных исходов беременностей продемонстрирована в следующем исследовании. Изучение трансплацентарного перехода частиц Pu-239 среди 1936 потомков, матери которых работали на ПО «Маяк» в период 1948-1953 гг., показало, что точечные оценки индивидуальных внутриутробных и постнатальных поглощенных доз на красный костный мозг и печень у потомков находились в диапазоне 2...13 мГр в 95% случаев [290]. Кроме того, не исключается недооценка накопленных доз внешнего гамма-облучения вследствие становления дозиметрической службы в начальный период работы ПО «Маяк» и вероятность неучтенных доз менее порога обнаружения.

В различных дозовых категориях преконцептивного внешнего гамма-облучения гонад отмечены неоднозначные оценки риска ВПР. Если для преконцептивного облучения яичников выделены дозовые интервалы, в которых риск ВПР был ниже среди потомков матерей-работниц, то в отношении преконцептивного облучения отцов наблюдались категории до 500 мГр с высоким риском пороков по сравнению с контролем. По всей видимости, решающее значение для реализации ВПР у потомков имел не только итоговый уровень

накопленных доз, но и темп накопления дозы или совместное воздействие фактора мощности дозы и возраста родителей при рождении детей.

В то же время следует подчеркнуть, что риски неблагоприятных исходов беременностей и родов, включая ВПР, среди персонала специальных подразделений и производств, могут изначально быть ниже с точки зрения эффекта «здорового рабочего» [291] как результат тщательного профессионального медицинского отбора персонала, в особенности в первые годы работы предприятия. В отношении персонала ПО «Маяк» этот факт, несомненно, стоит принимать во внимание, т.к. для работы с источниками ионизирующих излучений отбор персонала проводился по определенным критериям, и лица с исходными патологическими отклонениями в состоянии здоровья не допускались до работы.

К достоинствам данного исследования можно отнести следующее: большой объем изучаемой выборки; длительный период наблюдения – 72 года (1949-2020 гг.); подтверждение каждого случая ВПР по медицинской документации; учет ВПР, диагностированных не только при рождении, но и в течение всей жизни потомка; обновленная дозиметрическая информация и возможность соотнести каждый ВПР у потомка с величинами измеренных доз пролонгированного производственного облучения родителей. Четверть когорты персонала ПО «Маяк» составляли женщины-работницы репродуктивного возраста, что служит ценным информационным ресурсом для анализа эффектов преконцептивного облучения у потомков. Формирование исследуемых групп только из резидентов ЗАТО г. Озерск предполагает единый уровень медико-санитарной помощи детскому и взрослому населению.

Ограничения исследования, помимо малого количества случаев в некоторых рассматриваемых категориях, включают отсутствие анамнестических данных на всю изучаемую когорту потомков работников ПО «Маяк» из-за малой сохранности архивной документации, особенно для ранних лет наблюдения. Анализ не включал сведения о прерывании беременности при врожденной аномалии из-за отсутствия этих данных в архивной медицинской документации.

#### 4.1.3 Заключение по разделу

Изучение врожденных пороков развития у потомков как эффектов радиационного воздействия на родителей относится к широко освещаемой научной теме в течение длительного времени. Однако однозначных выводов о причинно-следственной связи между облучением родителей и возникновением ВПР у потомков до сих пор не получено.

На примере когорты населения ЗАТО Озерск из 25007 человек, родившихся в ЗАТО в 1949-1973 гг., из которых 14580 человек являлись потомками работников ПО «Маяк», проведен анализ ВПР, диагностируемых не только при рождении, но и в течение всей жизни потомков. В исследуемые группы входили живорожденные и мертворожденные потомки. Вследствие малой сохранности и неполноты информации в архивной медицинской документации статистический анализ ВПР проведен среди 17774 потомков с известным анамнезом. Анализ структуры ВПР проводился согласно Классу XVII «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные аномалии» (коды Q00-Q99) МКБ-10.

Сравнительная оценка ВПР показала следующие результаты:

- среди потомков персонала ПО «Маяк» ВПР, в целом, диагностировались чаще, чем в контроле (63,4 против 58,5 на  $10^3$ ), однако различия не были статистически значимыми;
- мертворождаемость вследствие ВПР среди потомков работников ПО «Маяк» была ниже, чем в группе сравнения (20,7 на  $10^3$  мертворождений против 73,2 на  $10^3$ ), но этот вывод был статистически незначим и основан на единичных случаях;
- не найдено существенных различий в структуре ВПР в обеих группах, ведущими локализациями были ВПР костно-мышечной, пищеварительной и кровеносной систем с вариацией этих типов ВПР в зависимости от пола;

– риск ВПР у потомков работников ПО «Маяк» был статистически значимо выше в категориях возраста родителей 31-35 лет и возрасте отцов при рождении ребенка 36 лет и старше;

– в период 1949-1953 гг. дети с ВПР значимо чаще рождались у работников ПО «Маяк»: относительный риск для потомков женского пола - 2,09 (1,02-4,3), для обоих полов - 1,56 (1,0-2,43), за счет ВПР пищеварительной системы – 5,56 (1,26-24,4), вклада матерей 21-25 лет – 2,19 (1,03-4,64) и «нулевых доз» преконцептивного облучения гонад;

– оценка риска различных типов ВПР не показала значимых различий, кроме хромосомных аномалий, которые чаще диагностировались у потомков необлученных родителей - 0,41 (0,19-0,86), и ВПР костно-мышечной системы, риск которых был выше среди потомков работников ПО «Маяк», но близко к статистически значимому уровню - 1,26 (0,99-1,62);

– анализ риска ВПР по нозологиям показал, что ВПР сердечных камер и соединений и синдром Дауна статистически значимо реже диагностировались среди потомков облученных родителей - 0,36 (0,15-0,88) и 0,37 (0,17-0,8), соответственно;

– среди потомков с ВПР отмечены более длительные периоды «накопления доз» от момента найма родителей на ПО «Маяк» до рождения детей, чем среди потомков без ВПР;

– риск ВПР был значимо ниже в дозовых категориях преконцептивного облучения яичников 100,1-500 мГр для потомков женского пола – 0,48 (0,26-0,9) и для обоих полов – 0,58 (0,4-0,85); в категории 1000,1 мГр и более для обоих полов – 0,51 (0,27-0,98);

– риск ВПР был значимо выше для потомков мужского пола и обоих полов в дозовых категориях преконцептивного гамма-облучения семенников: 0,1-20 мГр - 1,37 (1,01-1,86) и 1,32 (1,05-1,65), соответственно; 50,1-100 мГр - 1,73 (1,31-2,28) и 1,44 (1,16-1,79); 100,1-500 мГр - 1,26 (1,02-1,56) и 1,24 (1,05-1,45);

## **4.2 Анализ врожденных пороков развития у потомков работниц ПО «Маяк»**

Цель этапа работы: анализ врожденных пороков и факторов риска их развития у потомков работниц ПО «Маяк», подвергшихся пролонгированному прекоцептивному внешнему гамма-облучению на производстве.

Исследование проведено с использованием подбора соответствующих контролей и формированием выборки, составляющей в общей сложности 1190 потомков, родившихся в ЗАТО Озерск. Формирование исследуемых групп проводилось следующим образом. Критерии включения в основную группу: 1) ребенок, рожденный в г. Озёрске в 1949-1969 гг.; 2) мать ребенка являлась работницей ПО «Маяк» и подвергалась прекоцептивному внешнему гамма-облучению; 3) отец ребенка не являлся переселенцем с радиоактивно загрязненных территорий, ликвидатором последствий радиационных аварий и не подвергался прекоцептивному профессиональному облучению. В итоге основная группа потомков работниц ПО «Маяк» включала 238 детей (148 девочек, 90 мальчиков), подходящих под вышеуказанные критерии и имеющих медицинскую документацию.

Группа сравнения сформирована из Регистра здоровья детского населения г. Озёрска: к каждому ребенку из основной группы подобран контроль в соотношении 1:4 с учетом пола, года рождения детей, возраста родителей при рождении ребенка, наличия медицинской документации. Критерии включения в группу сравнения: 1) ребенок, рожденный в г. Озёрске в 1949-1969 гг.; 2) родители ребенка никогда не подвергались профессиональному облучению, не участвовали в ликвидации последствий радиационных аварий, не являлись переселенцами с радиоактивно загрязненных территорий. В итоге группа сравнения включала 952 ребенка (592 девочки, 360 мальчиков).

Сформированные из популяции детского населения г. Озёрска группы сопоставимы по единому уровню и качеству медицинского обслуживания,

климатогеографическим условиям проживания, возможному техногенно измененному фону. Проанализирован Класс XVII «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения» (шифры Q00-Q99) МКБ-10 [241]. Учитывались случаи впервые зарегистрированных диагнозов у детей до 15-летнего возраста.

Анализ ВПР у потомков матерей, подвергавшихся облучению на производстве, показал, что среди 238 живорожденных детей зарегистрировано 13 случаев ВПР у 12 детей (аномалия развития мозга и гортани у одного ребенка). В группе сравнения среди 952 человек зарегистрировано 60 пороков у 55 детей (три порока развития у одного ребенка, по два ВПР у троих детей). Данные по распределению ВПР по системам в обеих группах детей представлены на рис. 13.

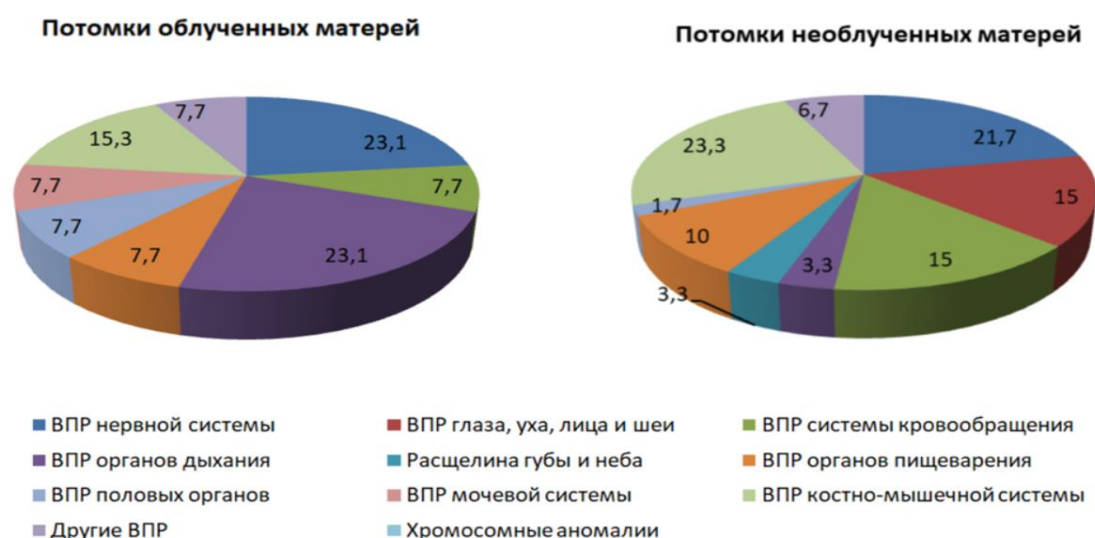


Рисунок 13 – Структура ВПР по МКБ-10 среди потомков облученных и необлученных матерей (%)

В группе потомков облученных матерей наиболее часто диагностированы ВПР нервной системы и органов дыхания (по 23,1% всех пороков в основной группе в целом). Среди ВПР нервной системы зарегистрировано три случая микроцефалии. Врожденные аномалии органов дыхания представлены врожденным стридором гортани, врожденным ателектазом легкого и недоразвитием пазух носа. Второе место по частоте в группе потомков

облученных матерей занимали ВПР костно-мышечной системы (15,3% всех пороков), представленные аномалией развития ребер и случаем аномалии ладьевидной кости. Равные доли (по 7,7%) отмечены среди ВПР системы кровообращения, органов пищеварения, мочеполовых органов.

Структура аномалий развития среди мальчиков отличалась от подгруппы девочек. Так, среди мальчиков чаще регистрировались ВПР нервной системы и органов дыхания - по 2 случая (33,3%), в то время как у девочек отмечена одинаковый удельный вес (по 14,3%) ВПР нервной системы, органов дыхания, пищеварения, системы кровообращения, мочеполовой и костно-мышечной систем. Случай микроцефалии с атрофией правой гемисферы описан в подгруппе мальчиков. Ряд авторов [292, 293] указывают, что повреждения мозга на ранних стадиях онтогенеза являются ведущей причиной перинатальной смертности и составляют 60-70% неврологической патологии детского возраста, при этом отмечена полиморфность и неспецифичность неврологической симптоматики у детей с пороками развития головного мозга.

Комбинированный врожденный порок сердца (незаращение боталлова протока и дефект межпредсердной перегородки) описан в подгруппе девочек. ВПР мочевой системы в виде аномального отхождения мочеточника диагностирован у девочки с обструктивным хроническим пиелонефритом. Хромосомной патологии среди потомков работниц ПО «Маяк» не зарегистрировано.

В группе сравнения наиболее часто среди всех ВПР регистрировались пороки костно-мышечной системы (23,3%), представленные в большинстве случаев врожденными деформациями бедра, челюстно-лицевыми аномалиями, нарушением развития грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Второе место занимали ВПР нервной системы (21,7%), среди которых отмечено 6 случаев микроцефалии. ВПР глаза, уха, лица и шеи (Q10-Q18) и ВПР системы кровообращения вносили равноценный вклад (по 15%) в структуру всех ВПР среди детей от интактных родителей.



Среди мальчиков, рожденных в семьях необлученных на производстве родителей, наиболее часто (25,9%) встречались аномалии развития глаз в виде врожденной катаракты, дефектов развития слезного аппарата, аномалии развития уха. Расщелины неба (волчья пасть) отмечены у двоих детей. Среди ВПР органов пищеварения у мальчиков зарегистрирован случай врожденного гипертрофического пилоростеноза и случай болезни Гиршпрунга.

Среди девочек в группе сравнения чаще встречались ВПР костно-мышечной системы (36,4%), большая часть которых была представлена врожденными деформациями бедра. В подгруппе девочек отмечены три случая редких пороков развития: атрезии слухового прохода, врожденного эритроblastоза и инверсии внутренних органов (*Situs viscerum inversus*). Указаний на хромосомные аномалии у детей в группе сравнения также не найдено. Аномалии половых органов в обеих группах представлены одиночными случаями крипторхизма.

Значимых статистических различий по частоте ВПР в целом в группах не найдено: среди мальчиков –  $\chi^2=0,07$ , среди девочек –  $\chi^2=0,16$ , оба пола –  $\chi^2=0,23$ ,  $p>0,05$ . Сравнение частоты аномалий развития по нозологическим формам показало отсутствие значимых различий как в целом в группах, так и среди подгрупп девочек и мальчиков ( $p>0,05$ ).

Матери детей основной группы были наняты на ПО «Маяк» в 1948-1966 гг. Характеристика доз прекоцептивного внешнего гамма-облучения матерей на производстве представлена в табл. 31. Наиболее высокие дозовые нагрузки были отмечены у работниц ПО «Маяк» в первые годы работы предприятия. Максимальная доза внешнего гамма-облучения на гонады среди облученных матерей достигала 3523,7 мГр. Средняя накопленная доза внешнего гамма-облучения на гонады у работниц ПО «Маяк» составляла  $373,6 \pm 34,2$  мГр. Следует указать, что у 182 потомков (76,5%) имелись сведения о дозах антенатального облучения, варьирующих от 0,01 до 261,9 мГр, средняя доза  $25,8 \pm 2,8$  мГр, вследствие того, что матери на ранних сроках беременности продолжали подвергаться радиационному воздействию.

Таблица 31 – Характеристика накопленных доз внешнего гамма-облучения матерей на ПО «Маяк»

| Дозы внешнего гамма-облучения      | Диапазон доз | Среднее значение дозы $\pm$ среднее квадратическое отклонение | Медиана [интерквартильный размах] |
|------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Доза на гонады, мГр                | 0,09-3523,7  | 373,6 $\pm$ 34,2                                              | 136,8 [29,3;533,2]                |
| Доза на толстый кишечник, мГр      | 0,09-3898,7  | 388,9 $\pm$ 36,2                                              | 139,9 [30,7;554,8]                |
| Доза Нр (10), мЗв                  | 0,13-4533,2  | 481,9 $\pm$ 43,9                                              | 191,1 [37,8;731,3]                |
| Доза антенатального облучения, мГр | 0,01-261,9   | 25,8 $\pm$ 2,8                                                | 8,4 [0,56;28,2]                   |

Наблюдаемые уровни преконцептивного облучения женского персонала ПО «Маяк» объясняются не только несовершенной технологией, предельно сжатыми сроками для выполнения государственных оборонных задач и отсутствием опыта работы с источниками ионизирующих излучений, но и существующими на тот момент представлениями о допустимых уровнях радиационного воздействия на производстве. Распределение потомков в зависимости от преконцептивной материнской дозы внешнего гамма-облучения на гонады представлено в таблице 32.

Таблица 32 – Распределение потомков в зависимости от накопленной преконцептивной дозы внешнего гамма – облучения яйчников

| Дозовый интервал, мГр | Основная группа (n=238) |      |                   | Мальчики (n=90) |      |                   | Девочки (n=148) |      |                   |
|-----------------------|-------------------------|------|-------------------|-----------------|------|-------------------|-----------------|------|-------------------|
|                       | абс.                    | %    | средняя доза, мГр | абс.            | %    | средняя доза, мГр | абс.            | %    | средняя доза, мГр |
| 0,01-25,0             | 54                      | 22,7 | 8,6               | 22              | 24,4 | 10,4              | 32              | 21,6 | 7,3               |
| 25,1-100,0            | 56                      | 23,5 | 53,1              | 18              | 20,0 | 47,1              | 38              | 25,7 | 55,9              |
| 100,1-250,0           | 26                      | 10,9 | 165,4             | 8               | 8,9  | 183,9             | 18              | 12,2 | 157,2             |
| 250,1-500,0           | 36                      | 15,1 | 358,7             | 15              | 16,7 | 362,9             | 21              | 14,2 | 355,7             |
| 500,1-1000,0          | 43                      | 18,1 | 703,6             | 18              | 20,0 | 686,8             | 25              | 16,9 | 715,7             |
| >1000,0               | 23                      | 9,7  | 1652,3            | 9               | 10,0 | 1744,6            | 14              | 9,4  | 1592,9            |
| Всего                 | 238                     | 100  | 373,6             | 90              | 100  | 400,6             | 148             | 100  | 357,1             |

Наибольший процент потомков отмечен в диапазоне доз материнского облучения до 100 мГр, при этом распределение детей отличалось по полу. Почти четверть подгруппы мальчиков (24,4%) родились у работниц с накопленной преконцептивной дозой внешнего гамма-облучения на гонады до 25 мГр, в то время как в подгруппе девочек более чем у четверти (25,7%) матери имели накопленную дозу на гонады в диапазоне 25,1-100,0 мГр. Каждый десятый ребенок был рожден матерью, имевшей накопленную дозу внешнего гамма-

облучения на гонады более 1 Гр. Случаи ВПР среди основной группы детей зарегистрированы в диапазоне материнских прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения на гонады 1,9-1635,5 мГр, средняя накопленная доза составляла 307,5 мГр.

Для проверки гипотезы о возможном влиянии фактора материнского прекоцептивного облучения на развитие ВПР у потомков проведен расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Значение ОШ в сравниваемых группах показало отсутствие значимой статистической связи между облучением матерей на производстве и мальформациями у их потомков: ОШ без разделения по полу составило 0,86 (0,46-1,59); результат ОШ среди мальчиков – 0,88 (0,35-2,2); ОШ среди девочек – 0,84 (0,36-1,94).

Безусловно, помимо радиационного воздействия на родителей, в качестве тератогенных причин следует принимать во внимание множество различных экзо- и эндогенных факторов, включая данные о состоянии здоровья матери до зачатия ребенка, возрасте родителей при рождении ребенка, вредные привычки матери, сведения о течении беременности, сроки гестации и др. В научной среде поиски возможных тератогенных факторов и оценка их воздействия на эмбрион продолжаются. Так, Malagoli С. и соавт. [294] провели анализ воздействия магнитных полей; Makelarski J.A. и соавт. [295] описали повышенный риск развития анэнцефалии и энцефалоцеле в результате кумулятивного действия пестицидов; Snijder С.А. и соавт. [296] акцентировали внимание на риске врожденных пороков сердца в связи с прекоцептивным воздействием определенных химикатов на отца; Vermes G. и соавт. [297] рассматривают острые и хронические инфекционные заболевания матерей в качестве ведущих причин в развитии аноректальных мальформаций.

С целью выявления нерадиационных тератогенных факторов в обеих группах детей был проведен анализ данных о гестационном возрасте, антропометрических параметрах новорожденных, акушерско-гинекологическом анамнезе и хронической патологии у матерей.

В группе потомков работниц ПО «Маяк» 195 детей (81,9%) родились доношенными, в группе сравнения от доношенной беременности родились 756 детей (79,4%,  $p>0,05$ ); указания на недоношенность были у 8 (3,4%) новорожденных основной группы и 40 (4,2%) новорожденных группы сравнения ( $p>0,05$ ). Многоплодие в группе облученных матерей встречалось 4 раза (1,7%), статистически значимо не различаясь с группой сравнения – 14 (1,5%) случаев. Нормально протекавшие роды описаны в 186 (78,2%) наблюдениях в основной группе и 768 (80,7%,  $p>0,05$ ) в группе сравнения. Патологический характер родов и оперативные роды кесаревым сечением отмечены у 11 (4,6%) детей основной группы и 26 (2,7%) детей группы сравнения ( $p>0,05$ ). Распределение по порядковому номеру беременности в исследуемых группах статистически значимо не различалось: в обеих группах отмечено преобладание первородящих матерей ( $p>0,05$ ), повторные роды были у 79 (33,2%) работниц ПО «Маяк» и 283 (29,7%) необлученных на производстве женщин,  $p>0,05$ . Средний возраст матери при рождении ребенка в обеих группах составил 26,5 лет. Антропометрические показатели у новорожденных обеих групп в целом статистически значимо не различались.

Анализ вредных привычек у работниц ПО «Маяк» показал, что удельный вес курящих матерей составил всего 5,9% (14 чел.), большинство женщин – 78,2% (186 чел.) отрицали табакокурение, для 15,9% (38 чел.) статус курения не был известен. Алкоголь не употребляли совсем 58,4% (139 чел.), 6,7% (16 чел.) - употребляли мало, 10,1% (24 чел.) – умеренно, 3,4% (8 чел.) – много, зарегистрировано 2 случая хронического алкоголизма (0,8%), для остальных женщин сведений нет.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез в виде аборт, острой и хронической гинекологической патологии до зачатия ребенка был выявлен у 86 (36,1%) матерей в основной группе потомков. Две женщины из основной группы потомков имели в анамнезе мертворождения, среди необлученных матерей описано 16 случаев мертворождений,  $p>0,05$ . Согласно сведениям из амбулаторных карт матерей-работниц ПО «Маяк», хронические соматические

заболевания, представленные чаще всего хронической патологией желудочно-кишечного тракта, бронхо-легочными заболеваниями, хроническим тонзиллитом, отмечены у 123 (51,7%) женщин.

С целью выявления латентных факторов, объясняющих соотношения между изучаемыми переменными, в основной группе детей был проведен факторный анализ методом главных компонент с вращением Varimax normalized (табл. 33).

Таблица 33 – Результаты факторного анализа в основной группе

| Factor Loadings (Varimax normalized) Extraction: Principal components (Marked loadings are >,700000) |                 |                 |                 |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Переменные                                                                                           | Factor - 1      | Factor - 2      | Factor - 3      | Factor - 4      |
| Возраст матери при рождении ребенка                                                                  | 0,234932        | -0,099351       | 0,604849        | 0,004919        |
| Число предыдущих беременностей                                                                       | -0,075804       | -0,063024       | <b>0,895051</b> | 0,020828        |
| Число предыдущих аборт                                                                               | -0,045748       | 0,142250        | <b>0,858895</b> | -0,022471       |
| Гестационный возраст                                                                                 | 0,038028        | <b>0,850093</b> | 0,087218        | 0,033758        |
| Многоплодие                                                                                          | -0,035862       | <b>0,821534</b> | 0,096067        | -0,069278       |
| Паритет родов                                                                                        | -0,004183       | <b>0,798718</b> | 0,088540        | 0,046689        |
| Жилищные условия семьи                                                                               | 0,028691        | 0,260954        | 0,346532        | 0,209597        |
| Доза антенатального облучения                                                                        | 0,320166        | -0,211909       | -0,277238       | 0,169278        |
| Употребление алкоголя матерью                                                                        | 0,100919        | 0,026284        | -0,044865       | <b>0,876280</b> |
| Курение матери                                                                                       | 0,095016        | -0,009167       | 0,003251        | <b>0,900915</b> |
| Доза на гонады*                                                                                      | <b>0,990472</b> | 0,027625        | 0,059691        | 0,029901        |
| Доза на толстый кишечник*                                                                            | <b>0,990072</b> | 0,025616        | 0,055103        | 0,024006        |
| Доза Нр (10)*                                                                                        | <b>0,990920</b> | 0,032839        | 0,059017        | 0,028047        |
| Хронические соматические заболевания матери                                                          | 0,018702        | 0,384251        | -0,175641       | -0,081635       |
| Течение настоящей беременности                                                                       | 0,131938        | 0,095392        | -0,115523       | -0,193230       |

Примечание: \* - накопленные поглощенные дозы внешнего гамма - облучения матери до зачатия

В группе потомков матерей - персонала ПО «Маяк» среди 15 характеристик выделено четыре комплексных независимых фактора. Общая доля объясненной дисперсии составила 62,5%. Наиболее значимым был фактор, характеризующий преконцептивное облучение матерей, вносящий самый большой вклад в дисперсию – 21,5%, при этом факторные нагрузки переменных «Доза на гонады», «Доза на толстый кишечник» и «Доза Нр (10)» были очень высокими (по 0,99).

Второй фактор, включающий в себя гестационный возраст ребенка, наличие многоплодия и паритет родов (факторные нагрузки 0,85, 0,82 и 0,79 соответственно), составлял 17,1% общей дисперсии. В третьем факторе наибольшую нагрузку несли переменные, характеризующие акушерский анамнез

матери – число предыдущих беременностей и абортов, объясняя 12,9% общей дисперсии. Фактор, характеризующий вредные привычки матерей – употребление алкоголя и курение (факторные нагрузки – 0,87 и 0,9, соответственно), вносил 11% в дисперсию. Ранее установлено, что курение во время беременности является фактором риска для определенных фенотипов врожденных пороков сердца [298].

Для сравнения факторный анализ с использованием тех же методик был проведен в группе детей необлученных матерей. В итоге в группе сравнения было извлечено два фактора с общей долей объясненной дисперсии 63,8%. Первый фактор, включающий гестационный возраст ребенка, наличие многоплодия и паритет родов, объяснял 38,4% общей дисперсии (величины факторных нагрузок 0,86, 0,9 и 0,79 соответственно). Второй фактор был связан с паритетом беременностей и числом предыдущих абортов (факторные нагрузки 0,89 и 0,8 соответственно). Доля дисперсии, приходящейся на второй фактор, составила 25,4%.

Таким образом, ретроспективный анализ ВПР среди 1190 детей до 15-летнего возраста, из которых 238 были потомками матерей, имевших накопленные преконцептивные дозы внешнего гамма-облучения, показал:

- отсутствие статистически значимых различий в частоте ВПР между группами; показатель ОШ в целом составил 0,86 (0,46-1,59), среди мальчиков – 0,88 (0,35-2,2), среди девочек – 0,84 (0,36-1,94);
- статистически незначимые отличия в структуре ВПР в группах;
- ВПР диагностированы у детей, чьи матери имели накопленные преконцептивные дозы внешнего гамма-облучения на гонады в диапазоне 1,9-1635,5 мГр, со средней дозой 307,5 мГр;
- факторный анализ в группе потомков работниц атомного производства выделил четыре фактора, характеризующих преконцептивное облучение матерей (21,5% дисперсии), антенатальный период потомков (17,1% дисперсии),

акушерско-гинекологический анамнез (12,9% дисперсии) и вредные привычки матерей – употребление алкоголя и курение (11% дисперсии).

#### 4.3 Заключение по главе 4

Многообразие повреждающих факторов, их изменчивость далеко не всегда позволяют составить четкое представление о том, что первично в этиологии ВПР [299] и подтвердить решающую роль радиационного воздействия на родителей в индукции ВПР у потомков. В то же время анализ отдаленных последствий родительского облучения на производстве, включая количественную оценку вклада преконцептивного облучения в риск ВПР у потомков, сохраняет свою актуальность. Изучение радиационно-индуцированных эффектов у детей работников, подвергшихся радиационному воздействию на производстве, важно для нормирования доз техногенного облучения лиц репродуктивного возраста и для прогноза неблагоприятных последствий родительского облучения у потомков.

Данное ретроспективное эпидемиологическое исследование ВПР проведено в когорте 25007 человек, из которых 14580 человек являлись потомками работников ПО «Маяк», подвергшихся пролонгированному радиационному воздействию на производстве. Статистический анализ проведен для 17774 человек с известными анамнестическими сведениями, в том числе 11539 потомков работников ПО «Маяк» и 6235 потомков необлученных родителей. В целом, не обнаружено существенной разницы в частоте ВПР у потомков родителей, подвергшихся пролонгированному производственному облучению, по сравнению с потомками необлученных родителей. В группе сравнения наблюдалась более высокая частота мертворождений вследствие ВПР, но этот вывод был статистически незначим и основан на единичных случаях.

Заметных различий в структуре ВПР не найдено: наиболее часто в обеих группах регистрировались ВПР костно-мышечной, пищеварительной и

кровеносной систем. Сравнение частоты по типам ВПР не обозначило статистически различий, за исключением хромосомных аномалий, которые значимо реже наблюдались в основной группе. ВПР костно-мышечной системы в основной группе среди потомков обоих полов диагностировались чаще, но различия были близки к статистически значимым. Отмечен пропорциональный рост частоты ВПР в группах со временем.

Оценка относительного риска по типам ВПР не показала различий, кроме хромосомных аномалий, которые чаще диагностировались у потомков необлученных родителей – 0,41 (0,19-0,86), и ВПР костно-мышечной системы, риск которых был выше в основной группе, но близко к статистически значимому уровню – 1,26 (0,99-1,62). Расчет риска по нозологиям обозначил только две патологии (ВПР сердечных камер и соединений и синдром Дауна), статистически значимо чаще диагностированные в группе сравнения – 0,36 (0,15-0,88) и 0,37 (0,17-0,8), соответственно.

Оценка риска ВПР с учетом возраста родителей при рождении детей показала существенное превышение ВПР для категории 31-35 лет у потомков женского пола и обоих полов среди облученных матерей и для обоих полов среди облученных отцов. Среди отцов-работников ПО «Маяк» 36-ти лет и старше риск ВПР был значимо выше среди потомков мужского пола и в целом по группе.

Анализ с учетом календарных периодов обозначил 1949-1953 гг. рождения детей, когда риск ВПР был существенно выше в основной группе для потомков женского пола 2,09 (1,02-4,3) и обоих полов 1,56 (1,0-2,43) и был обусловлен ВПР пищеварительной системы – 5,56 (1,26-24,4), вкладом матерей 21-25 лет и «нулевых» доз прекоцептивного производственного облучения родителей.

Анализ отдельных компонентов облучения по категориям доз показал разнонаправленные величины риска ВПР. Если для прекоцептивного облучения семенников отмечались категории доз со статистически значимым увеличением риска ВПР для потомков (0,1-20 мГр, 50,1-100 мГр, 100,1-500 мГр), то для прекоцептивного облучения яичников риск ВПР в некоторых категориях был даже ниже, чем среди потомков необлученных родителей. Среди потомков с ВПР



установлены более длительные временные интервалы от момента найма родителей на ПО «Маяк» до рождения детей.

С целью оценки вклада материнского преконцептивного производственного облучения в развитие ВПР у потомков проведено исследование по методу «случай-контроль в когорте» среди 1190 детей 1949-1969 г.р., 238 из которых были потомками работниц ПО «Маяк». Максимальная сопоставимость групп, сформированных из детского населения ЗАТО г. Озёрск, достигнута подбором по полу, году рождения, возрасту родителей при рождении ребенка.

Сравнительный анализ ВПР показал отсутствие статистически значимых различий между группами в частоте ВПР в целом и по нозологическим формам. Показатель ОШ в целом составил 0,86 (0,46-1,59), среди мальчиков – 0,88 (0,35-2,2), среди девочек – 0,84 (0,36-1,94). Отмечены статистически незначимые различия в структуре ВПР: среди потомков облученных матерей преобладали ВПР нервной системы, органов дыхания и ВПР костно-мышечной системы; среди детей необлученных родителей ведущими были ВПР костно-мышечной системы и ВПР нервной системы.

В группе потомков облученных матерей ВПР диагностированы у детей, чьи матери имели накопленные преконцептивные дозы внешнего гамма-облучения на гонады в диапазоне 1,9-1635,5 мГр, со средней дозой 307,5 мГр. Факторный анализ в группе потомков работниц ПО «Маяк» выделил четыре фактора, характеризующих преконцептивное облучение матерей (21,5% дисперсии), антенатальный период потомков (17,1% дисперсии), акушерско-гинекологический анамнез (12,9% дисперсии) и вредные привычки матерей – употребление алкоголя и курение (11% дисперсии).

## ГЛАВА 5. НЕОПУХОЛЕВАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК»

Материалы главы опубликованы в:

Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Сокольников М.Э. Последствия преконцептивного облучения родителей: эндокринно-обменная патология у потомков // Радиационная гигиена. – 2022. – №15(4). – С. 15-33.

Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Сокольников М.Э. Неопухолевая патология у детей работниц многопрофильного производственного объединения «Маяк» // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2020. Т. 21. С. 489-505.

Соснина С.Ф., Окатенко П.В. Спектр неопухолевой патологии у потомков работниц Производственного объединения «Маяк» // Медицина экстремальных ситуаций. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 8-20.

Соснина С.Ф., Окатенко П.В. Эндокринно-обменные расстройства у детей работниц предприятия атомной энергетики // Здравоохранение Российской Федерации. – 2018. – № 62(4). – С. 211-219.

В то время как канцерогенные риски у потомков в результате радиационного воздействия на родителей описаны в целом ряде исследований [4, 81, 145], неопухолевая патология среди потомков облученных лиц остается недостаточно изученным вопросом. Основной проблемой для изучения данной темы является обширный спектр разнообразных факторов, потенциально способных привести к развитию неопухолевой патологии.

Исходя из современных представлений о мультифакториальных заболеваниях, среди множества причин не всегда возможно выделить и оценить роль фактора родительского облучения. Тем не менее, оценка неопухолевых эффектов у потомков облученных лиц остается предметом научного интереса.

## **5.1 Неопухолевая патология среди потомков работников ПО «Маяк»**

### **5.1.1 Анализ частоты неопухолевой патологии у потомков работников ПО «Маяк»**

Цель этапа работы: сравнительный анализ частоты неопухолевой патологии у потомков работников ПО «Маяк».

На данном этапе работы в исследуемые группы вошли 13880 потомков, родившиеся в ЗАТО г. Озерск в 1949-1973 гг.: основная группа – 9321 детей работников ПО «Маяк» (51,2% – 4776 мальчиков, 48,8% – 4545 девочек), группа сравнения – 4559 детей необлученных родителей (43,8% – 1996 мальчиков; 56,2% – 2563 девочки).

Проведен ретроспективный анализ неопухолевой заболеваемости потомков до 15-летнего возраста. Учитывались случаи впервые зарегистрированных диагнозов; при оценке хронической патологии последующие уточнения степени тяжести во внимание не принимались и повторно не учитывались. Исключены из анализа класс I «Инфекционные и паразитарные болезни» (A00-B99) и класс II «Новообразования» (C00-D48) МКБ-10 [241]. Класс XVII «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения» (Q00-Q99) среди потомков облученных и необлученных родителей описан в главе 4.

Сравнительный анализ частоты неопухолевой патологии в группах представлен в таблице 34.

Наибольшая частота неопухолевой патологии в группах была представлена в классах «Болезни органов дыхания» (J00-J99), «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (L00-L99) и «Болезни органов пищеварения» (K00-K93).

Среди болезней органов дыхания ведущие позиции принадлежали острым респираторным инфекциям верхних дыхательных путей, занимающим более половины всех случаев из этого класса заболеваний: 57,9% в основной группе, 57,8% – в группе сравнения. Хронические болезни нижних дыхательных путей в группах не различались: 14,5 на  $10^3$  в основной группе, 10,7 на  $10^3$  в группе

сравнения,  $\chi^2=3,26$ ,  $p>0,05$ . Дополнительный анализ случаев бронхиальной астмы показал, что всего в группах было зарегистрировано 127 случаев, из них 75,6% (96 случаев) диагностированы среди потомков работников ПО «Маяк»,  $\chi^2=4,14$ ,  $p=0,042$ . Распределение по полу не выявило значимых различий: среди мальчиков  $\chi^2=1,75$ ,  $p>0,05$ ; среди девочек  $\chi^2=1,48$ ,  $p>0,05$ . Прекоцептивное производственное облучение родителей детей с бронхиальной астмой характеризовалось широким диапазоном доз внешнего гамма-облучения с максимальными дозами до 4075,6 мГр на яичники и 5653,1 мГр на семенники. Относительный риск исходов в виде бронхиальной астмы среди детей работников ПО «Маяк» был выше в 1,52 раза (95% ДИ 1,01–2,28) по сравнению с детьми необлученных родителей.

Таблица 34 – Неопухолевая заболеваемость в исследуемых группах по классам МКБ-10

| Класс по МКБ-10 | Основная группа                                                                                    |                    |                  |                    |                   |                    | Группа сравнения  |                    |                  |                    |                   |                    |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
|                 | Мальчики (n=4776)                                                                                  |                    | Девочки (n=4545) |                    | Оба пола (n=9321) |                    | Мальчики (n=1996) |                    | Девочки (n=2563) |                    | Оба пола (n=4559) |                    |
|                 | абс.                                                                                               | на 10 <sup>3</sup> | абс.             | на 10 <sup>3</sup> | абс.              | на 10 <sup>3</sup> | абс.              | на 10 <sup>3</sup> | абс.             | на 10 <sup>3</sup> | абс.              | на 10 <sup>3</sup> |
| III             | Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89) |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
|                 | 664                                                                                                | 139,0              | 526              | 115,7              | 1190              | 127,7              | 322               | 161,3              | 325              | 126,8              | 647               | 141,9              |
| IV              | Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)             |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
|                 | 2398                                                                                               | 502,1              | 2415             | 531,4              | 4813              | 516,4              | 1010              | 506,0              | 1412             | 550,9              | 2422              | 531,3              |
| V               | Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)                                        |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
|                 | 1573                                                                                               | 329,4              | 853              | 187,7              | 2426              | 260,3              | 763               | 382,3              | 531              | 207,2              | 1294              | 283,8              |
| VI              | Болезни нервной системы (G00-G99)                                                                  |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
|                 | 1030                                                                                               | 215,7              | 965              | 212,3              | 1995              | 214,0              | 351               | 175,9              | 513              | 200,2              | 864               | 189,5              |
| VII             | Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)                                                |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
|                 | 3685                                                                                               | 771,6              | 3899             | 857,9              | 7584              | 813,6              | 1338              | 670,3              | 1900             | 741,3              | 3238              | 710,2              |
| IX              | Болезни системы кровообращения (I00-I99)                                                           |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
|                 | 357                                                                                                | 74,7               | 340              | 74,8               | 697               | 74,8               | 128               | 64,1               | 183              | 71,4               | 311               | 68,2               |
| X               | Болезни органов дыхания (J00-J99),                                                                 |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
|                 | 27170                                                                                              | 5688,9             | 26168            | 5757,5             | 53338             | 5722,3             | 10246             | 5133,3             | 13524            | 5276,6             | 23770             | 5213,9             |
|                 | из них бронхиальная астма (J45)                                                                    |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
| XI              | 64                                                                                                 | 13,4               | 32               | 7,0                | 96                | 10,3               | 19                | 9,5                | 12               | 4,7                | 31                | 6,8                |
|                 | Болезни органов пищеварения (K00-K93)                                                              |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
| XII             | 5752                                                                                               | 1204,4             | 5603             | 1232,8             | 11355             | 1218,2             | 2262              | 1133,3             | 3060             | 1193,9             | 5322              | 1167,4             |
|                 | Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L99)                                                       |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
| XIII            | 8025                                                                                               | 1680,3             | 7163             | 1576,0             | 15188             | 1629,4             | 3118              | 1562,1             | 3870             | 1509,9             | 6988              | 1532,8             |
|                 | Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)                                   |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
| XIV             | 2594                                                                                               | 543,1              | 2363             | 519,9              | 4957              | 531,8              | 914               | 457,9              | 1204             | 469,8              | 2118              | 464,6              |
|                 | Болезни мочеполовой системы (N00-N99)                                                              |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
| XVI             | 805                                                                                                | 168,6              | 673              | 148,1              | 1478              | 158,6              | 299               | 149,8              | 363              | 141,6              | 662               | 145,2              |
|                 | Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P96)                                 |                    |                  |                    |                   |                    |                   |                    |                  |                    |                   |                    |
|                 | 436                                                                                                | 91,3               | 345              | 75,9               | 781               | 83,8               | 211               | 105,7              | 243              | 94,8               | 454               | 99,6               |

Заболевания органов пищеварения были представлены у детей, главным образом, «Болезнями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки» (33,7% всех случаев в основной группе, 33,5% – в группе сравнения) и «Болезнями полости рта, слюнных желез и челюстей» (30,2% и 29,7%, соответственно). Среди потомков работников ПО «Маяк» частота этих классов болезней была значимо выше, чем среди потомков необлученных родителей:  $\chi^2=4,98$ ,  $p=0,025$ ; и  $\chi^2=5,97$ ,  $p=0,015$ , соответственно. Удельный вес патологии гепатобилиарной системы в группах не различался: 12,7% против 12,8%,  $\chi^2=0,59$ ,  $p>0,05$ .

Среди болезней кожи и подкожной клетчатки, в основном, наблюдались инфекционные поражения и аллергодерматозы, характерные для детей младшего возраста и чаще всего отмеченные в основной группе,  $\chi^2=21,97$ ,  $p<0,0001$ ; и  $\chi^2=5,8$ ,  $p=0,016$ , соответственно.

«Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» (D50-D89) диагностировались в группах с частотой 127,7 на  $10^3$  среди потомков работников ПО «Маяк» и 141,9 на  $10^3$  среди потомков необлученных родителей, значимо преобладая в группе сравнения,  $\chi^2=5,41$ ,  $p=0,02$ . В большинстве случаев отмечались анемии различного генеза, в том числе алиментарные и в периоде реконвалесценции после инфекционной патологии, чаще наблюдаемые в группе сравнения:  $\chi^2=5,35$ ,  $p=0,021$ . «Нарушения свертываемости крови, пурпура и другие геморрагические состояния» наблюдались в группах сравнительно редко (6,7 на  $10^3$  в основной группе и 7,7 на  $10^3$  в группе сравнения) и статистически значимо не различались.

Болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ, а также «Психические расстройства и расстройства поведения» рассмотрены в специальных разделах.

Класс «Болезни нервной системы» значимо чаще регистрировался среди потомков облученных родителей: 214,0 на  $10^3$  в основной группе, 189,5 на  $10^3$  в группе сравнения,  $\chi^2=11,25$ ,  $p=0,0008$ . Большую часть в этом классе заболеваний занимали вегетативные дисфункции (G90), которые диагностировались, главным образом, в пубертатный период и отличались разнообразной клинической

симптоматикой – от цефалгий и отклонений артериального давления до пароксизмальных состояний, требующих стационарного лечения. Детским церебральным параличом страдали 29 детей в основной группе (3,1 на  $10^3$ ) и 22 ребенка в группе сравнения (4,8 на  $10^3$ ),  $\chi^2=2,6$ ,  $p>0,05$ . Статистически значимые различия получены только для воспалительных болезней центральной нервной системы, частота которых была выше в основной группе (49,1 против 34,4 на  $10^3$ ,  $\chi^2=15,6$ ,  $p<0,0001$ ).

«Болезни глаза и его придаточного аппарата» регистрировались в основной группе значимо чаще, чем в контроле – 813,6 против 710,2 на  $10^3$ ,  $\chi^2=5,35$ ,  $p=0,021$ . Этот класс болезней был, в основном, представлен воспалительными заболеваниями конъюнктивы (32,3% всех заболеваний из класса в основной группе и 30,0% в группе сравнения,  $\chi^2=5,72$ ,  $p=0,017$ ) и патологией глазных мышц, нарушением аккомодации и рефракции (352,7 на  $10^3$  в основной группе, 269,4 на  $10^3$  в группе сравнения,  $\chi^2=97,0$ ,  $p<0,0001$ ). Наиболее часто среди последних диагностировались миопия и гиперметропия. Отмечено, что среди девочек нарушений аккомодации и рефракции было гораздо больше, чем среди мальчиков: в основной группе 57,5% всех случаев, в группе сравнения – 64,9%. Статистически значимые различия между группами получены как для мальчиков ( $\chi^2=41,9$ ,  $p<0,0001$ ), так и для девочек ( $\chi^2=76,9$ ,  $p<0,0001$ ), с преобладанием этих состояний среди потомков работников ПО «Маяк».

Среди болезней системы кровообращения, как правило, в детском возрасте наблюдались неревматические эндокардиты и миокардиты, поражения клапанов сердца невоспалительного характера и нарушения сердечного ритма, прежде всего экстрасистолия. Важно указать, что в первые годы изучаемого периода ревматизм являлся актуальной проблемой среди детского населения ЗАТО Озерск, зачастую формируя приобретенные пороки сердца. Так, среди потомков основной группы ревматизм диагностирован у 167 детей (17,9 на  $10^3$ ), в группе сравнения – у 64 детей (14,0 на  $10^3$ ),  $p>0,05$ . В последующем, внедренный алгоритм ведения больных ангинами с курсом антибактериальной терапии, бициллинопрофилактикой, контрольными анализами крови,

электрокардиографией и осмотром ребенка у кардиоревматолога ликвидировал заболеваемость ревматизмом в ЗАТО Озерск, и в 70-е годы этот диагноз практически не встречался в детских амбулаторных картах.

«Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» чаще диагностировались среди потомков облученных родителей: 564,0 на  $10^3$  в основной группе и 464,6 на  $10^3$  в группе сравнения,  $\chi^2=121,5$ ,  $p<0,0001$ . Этот класс был представлен многообразными нозологическими формами, бóльшая часть которых статистически значимо чаще наблюдалась в основной группе. Так, в большинстве случаев отмечались артропатии инфекционного и посттравматического генеза – 28,4% всего класса заболеваний в основной группе, 29,1% в группе сравнения,  $\chi^2=14,8$ ,  $p=0,0001$ . На втором месте находились дорсопатии, которые регистрировались в группах с почти одинаковым удельным весом (27,4% против 28,4%) и включали сколиозы и кифозы среди детей до 15-ти лет,  $\chi^2=12,3$ ,  $p=0,0005$ . Частота остеопатий и хондропатий (M80-M94) была статистически значимо выше в основной группе, чем в группе сравнения (68,8 на  $10^3$  и 26,5 на  $10^3$ , соответственно),  $\chi^2=105,2$ ,  $p<0,0001$ . К этой патологии относились остеохондропатии, диагностируемые в юношеском возрасте – болезнь Келера (ладьевидной кости предплюсны), болезнь Пертеса (головки бедренной кости), болезнь Осгуда-Шлаттера (бугристости большеберцовой кости), болезнь Шейермана-Мау (юношеский остеохондроз грудных позвонков).

Удельный вес болезней мочеполовой системы в группах был одинаков и составлял 1,4%. В структуре данного класса, в основном, доминировали воспалительные заболевания мочеполовых органов. Гломерулярные нарушения отмечались в единичных случаях и чаще наблюдались среди потомков необлученных родителей: 1,6 на  $10^3$  в основной группе и 4,6 на  $10^3$  в группе сравнения,  $\chi^2=10,6$ ,  $p=0,001$ . Мочекаменная болезнь в детском возрасте манифестировала среди 18 потомков работников ПО «Маяк» и 9 детей необлученных родителей,  $p>0,05$ . Хронический пиелонефрит встречался в основной группе с частотой 9,0 на  $10^3$ , преимущественно среди девочек – 13,4 на  $10^3$  (в группе сравнения – 8,8 и 7,0 на  $10^3$ , соответственно). Статистически

значимые различия получены для девочек, страдающих хроническим пиелонефритом, – их число в основной группе значимо превышало данные контроля,  $\chi^2=6,1$ ,  $p=0,01$ .

«Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (P00-P96), как причина детской заболеваемости, чаще наблюдались среди новорожденных потомков группы сравнения: 83,8 на  $10^3$  в основной группе, 99,6 на  $10^3$  в контроле,  $\chi^2=9,42$ ,  $p=0,002$ . Ведущие позиции в обеих группах в этом классе занимали инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода: 28,1 на  $10^3$  в основной группе, 33,1 на  $10^3$  в группе сравнения,  $p>0,05$ ; родовые травмы: 16,5 на  $10^3$  в основной группе, 13,4 на  $10^3$  в группе сравнения,  $p>0,05$ ; геморрагические нарушения: 11,4 и 14,0 на  $10^3$ , соответственно,  $p>0,05$ ; и состояния, вовлекающие наружные покровы и терморегуляцию новорожденного: 13,6 и 21,5 на  $10^3$ , которые наблюдались чаще у детей необлученных родителей –  $\chi^2=11,9$ ,  $p=0,0006$ .

Таким образом, среди потомков облученных родителей отмечены статистически значимые различия в целом ряде нозологических форм и классов неопухолевой патологии. Несмотря на идентичную структуру ведущих классов в обеих группах («Болезни органов дыхания», «Болезни кожи и подкожной клетчатки» и «Болезни органов пищеварения»), в основной группе отмечено статистически значимое преобладание частоты следующих неопухолевых заболеваний:

- бронхиальной астмы, относительный риск 1,52 (95% ДИ 1,01–2,28);
- «Болезней пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки» ( $\chi^2=4,98$ ,  $p=0,025$ ) и «Болезней полости рта, слюнных желез и челюстей» ( $\chi^2=5,97$ ,  $p=0,015$ );
- инфекционных поражений кожи и подкожной клетчатки ( $\chi^2=21,97$ ,  $p<0,0001$ ) и аллергодерматозов ( $\chi^2=5,8$ ,  $p=0,016$ );
- «Болезней нервной системы» за счет вклада воспалительных болезней центральной нервной системы ( $\chi^2=15,6$ ,  $p<0,0001$ );



- «Болезней глаза и его придаточного аппарата» ( $\chi^2=5,35$ ,  $p=0,021$ ), что обусловлено воспалительными заболеваниями конъюнктивы ( $\chi^2=5,72$ ,  $p=0,017$ ) и патологией глазных мышц, нарушением аккомодации и рефракции ( $\chi^2=97,0$ ,  $p<0,0001$ );
- «Болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани» ( $\chi^2=121,5$ ,  $p<0,0001$ ), представленных артропатиями инфекционного и посттравматического генеза ( $\chi^2=14,8$ ,  $p=0,0001$ ), дорсопатиями ( $\chi^2=12,3$ ,  $p=0,0005$ ) и остеохондропатиями ( $\chi^2=105,2$ ,  $p<0,0001$ );
- хронического пиелонефрита среди девочек основной группы ( $\chi^2=6,1$ ,  $p=0,01$ ).

Важно отметить, что, большинство представленных патологий превалировали среди детей облученных родителей вследствие экзогенных причин, в частности, инфекционных процессов. В связи с этим достаточно сложно обозначить роль фактора производственного облучения родителей в неопухоловой патологии потомков и выделить состояния, непосредственно связанные с фактом радиационного воздействия на родителей.

Вместе с тем, особого внимания заслуживает вовлеченность соединительной ткани в развитие патологии глазных мышц и костно-мышечных расстройств у потомков основной группы. Указания на уязвимость соединительной и мезенхимальной ткани есть в различных исследованиях неопухоловой патологии среди потомков облученных родителей. Так, Иванина Е.Ю. и Нестеренко З.В. [300] изучали фенотипический профиль наследственных нарушений соединительной ткани среди лиц, подвергшихся радиационному облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Установлена высокая частота наследственных нарушений соединительной ткани и увеличение объема ассоциированной патологии у потомков облученных родителей. Фенотип с множественными малыми аномалиями развития, характерными для дисплазии соединительной ткани, описывают Ковалева В.И. и Деменкова И.Г. [301] у детей, родители которых подверглись действию ионизирующего излучения в детском и подростковом возрасте в результате аварии на ЧАЭС. Herrmann Т. [302]

акцентирует внимание на патологии соединительной и стромальной тканей среди детей, чьи родители перенесли курс лучевой терапии.

Анализ эпидемиологических трендов у первого и второго поколения потомков, чьи родители подверглись облучению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС [303], обозначил органы-мишени радиационного воздействия, к которым отнесены костно-мышечная система, органы пищеварения и мочеполовые органы, что согласуется с результатами данного исследования. Патогенетическими факторами, которые объясняют высокую распространенность хронических неинфекционных заболеваний у детей, по мнению авторов, являются, в том числе, геномная нестабильность, нейроэндокринный дисбаланс и снижение иммунобиологической реактивности.

### **5.1.2 Риск психических расстройств и расстройств поведения среди потомков работников ПО «Маяк»**

Цель этапа работы: сравнительная оценка риска психических расстройств и расстройств поведения у детей работников ПО «Маяк».

Класс V «Психические расстройства и расстройства поведения» (F00-F99) в структуре всей неопухолевой патологии среди потомков работников ПО «Маяк» и детей необлученных родителей занимал седьмое место (табл. 33). Частота отклонений в психическом развитии в основной группе среди потомков обоих полов в возрасте до 15 лет, в целом, была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения: 260,3 и 283,8 на  $10^3$ , соответственно ( $\chi^2=8,7$ ,  $p=0,003$ ). Анализ частоты психических расстройств с учетом пола подтвердил значимое превышение этих состояний среди потомков необлученных родителей: среди мальчиков – 329,4 на  $10^3$  в основной группе, 382,3 на  $10^3$  в группе сравнения,  $\chi^2=17,4$ ,  $p<0,0001$ ; среди девочек – 187,7 и 207,2 на  $10^3$ , соответственно,  $\chi^2=3,97$ ,  $p=0,046$ .

Структура психических расстройств в группах представлена на рисунке 14.



Рисунок 14 – Структура психических расстройств в группах. Оба пола

Наиболее часто в обеих группах регистрировались «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F40-F48) – 120,3 на  $10^3$  в основной группе, 103,1 на  $10^3$  в группе сравнения, значимо чаще диагностированные среди потомков облученных родителей ( $\chi^2=8,9$ ,  $p=0,003$ ). Эта группа заболеваний была представлена, главным образом, нозологическими формами, которые были отнесены врачами-психиатрами к «Другим невротическим расстройствам», включающим детские неврозы и неврастенические состояния в детском возрасте.

«Расстройства психологического развития» (F80-F89) занимали следующее место: 68,8 на  $10^3$  в основной группе, 89,7 на  $10^3$  в группе сравнения, статистически значимо преобладая среди детей необлученных родителей ( $\chi^2=19,2$ ,  $p<0,0001$ ). В спектре данных состояний особенно часто отмечались различные расстройства развития речи и нарушения развития учебных навыков.

Класс «Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте» (F90-F98) встречался с частотой 39,2 на  $10^3$  в основной группе и 40,6 на  $10^3$  в группе сравнения, без существенных различий в группах. К этому классу, в большинстве случаев, были

отнесены различные гиперкинетические расстройства и случаи энуреза неорганической природы, которые регистрировались, как правило, до пубертатного возраста и отличались малой эффективностью терапии.

Частота умственной отсталости (F70-F79) в группе сравнения вдвое превышала показатель основной группы: 33,1 против 14,4 на  $10^3$ ,  $\chi^2=53,5$ ,  $p<0,0001$ . Аналогичное превышение прослеживалось как среди потомков мужского пола (44,6 над 16,3 на  $10^3$ ,  $\chi^2=46,7$ ,  $p<0,0001$ ), так и среди женского пола (24,2 над 12,3 на  $10^3$ ,  $\chi^2=14,1$ ,  $p=0,0002$ ). Данное состояние диагностировалось комиссионно, с решением вопросов социализации и реабилитации детей.

В структуре «Поведенческих синдромов, связанных с физиологическими нарушениями» (F50-F59) бóльшая часть случаев относилась к расстройствам сна в детском возрасте неорганической природы и поведенческим реакциям вследствие перенесенных тяжелых соматических заболеваний и воспалительных процессов в центральной нервной системе. Значимых статистических различий между группами в частоте этих состояний не получено.

Аффективные расстройства, шизофрения и психические расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, наблюдались среди детей 1949-1973 гг. рождения в единичных случаях, частота этих состояний в группах среди потомков в возрасте до 15 лет не различалась.

Оценка относительного риска психических отклонений среди потомков облученных и необлученных родителей представлена в таблице 35. Прежде всего, статистически значимые оценки риска получены для всего класса «Психические расстройства и расстройства поведения»: среди мальчиков –0,86 (0,8-0,92), среди девочек – 0,91 (0,82-0,99), оба пола – 0,91 (0,86-0,97), риск отклонений психического развития среди потомков необлученных родителей, в целом, был выше.

«Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» среди потомков обоих полов в основной группе встречались значимо чаще, чем в контроле – относительный риск 1,17 (1,05-1,29). Риски умственной отсталости и «Расстройств психологического развития» среди потомков работников

ПО «Маяк» были ниже, чем в группе сравнения как в целом по группе, так и при рассмотрении по полу. Риск остальных клинически значимых состояний в группах не различался.

Таблица 35 – Относительный риск психических расстройств и расстройств поведения в группах

| Пол<br>потомков                                                                                              | Группа    | Исход |      | ОР (95% ДИ)       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|------|-------------------|
|                                                                                                              |           | Есть  | Нет  |                   |
| Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)                                                  |           |       |      |                   |
| Мальчики                                                                                                     | Основная  | 1573  | 3203 | 0,86 (0,8-0,92)*  |
|                                                                                                              | Сравнения | 763   | 1233 |                   |
| Девочки                                                                                                      | Основная  | 853   | 3692 | 0,91 (0,82-0,99)* |
|                                                                                                              | Сравнения | 531   | 2032 |                   |
| Оба пола                                                                                                     | Основная  | 2426  | 6895 | 0,91 (0,86-0,97)* |
|                                                                                                              | Сравнения | 1294  | 3265 |                   |
| Органические, включая симптоматические, психические расстройства (F00-F09)                                   |           |       |      |                   |
| Мальчики                                                                                                     | Основная  | 17    | 4759 | 0,65 (0,3-1,38)   |
|                                                                                                              | Сравнения | 11    | 1985 |                   |
| Девочки                                                                                                      | Основная  | 3     | 4542 | 0,42 (0,09-1,89)  |
|                                                                                                              | Сравнения | 4     | 2559 |                   |
| Оба пола                                                                                                     | Основная  | 20    | 9301 | 0,65 (0,33-1,27)  |
|                                                                                                              | Сравнения | 15    | 4544 |                   |
| Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10-F19) |           |       |      |                   |
| Мальчики                                                                                                     | Основная  | 5     | 4771 | 0,52 (0,14-1,94)  |
|                                                                                                              | Сравнения | 4     | 1992 |                   |
| Девочки                                                                                                      | Основная  | 0     | 4545 | 0,19 (0,01-4,61)  |
|                                                                                                              | Сравнения | 1     | 2562 |                   |
| Оба пола                                                                                                     | Основная  | 5     | 9316 | 0,49 (0,14-1,69)  |
|                                                                                                              | Сравнения | 5     | 4554 |                   |
| Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F20-F29)                                                 |           |       |      |                   |
| Мальчики                                                                                                     | Основная  | 3     | 4773 | 1,25 (0,13-12,1)  |
|                                                                                                              | Сравнения | 1     | 1995 |                   |
| Девочки                                                                                                      | Основная  | 5     | 4540 | 1,41 (0,27-7,26)  |
|                                                                                                              | Сравнения | 2     | 2561 |                   |
| Оба пола                                                                                                     | Основная  | 8     | 9313 | 1,3 (0,35-4,91)   |
|                                                                                                              | Сравнения | 3     | 4556 |                   |
| Расстройства настроения [аффективные расстройства] (F30-F39)                                                 |           |       |      |                   |
| Мальчики                                                                                                     | Основная  | 4     | 4772 | 1,67 (0,19-14,95) |
|                                                                                                              | Сравнения | 1     | 1995 |                   |
| Девочки                                                                                                      | Основная  | 3     | 4542 | 3,9 (0,2-76,4)    |
|                                                                                                              | Сравнения | 0     | 2563 |                   |
| Оба пола                                                                                                     | Основная  | 7     | 9314 | 3,42 (0,42-27,8)  |
|                                                                                                              | Сравнения | 1     | 4558 |                   |
| Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F40-F48)                                  |           |       |      |                   |
| Мальчики                                                                                                     | Основная  | 717   | 4059 | 1,11 (0,97-1,26)  |
|                                                                                                              | Сравнения | 270   | 1726 |                   |
| Девочки                                                                                                      | Основная  | 404   | 4141 | 1,14 (0,97-1,34)  |
|                                                                                                              | Сравнения | 200   | 2363 |                   |
| Оба пола                                                                                                     | Основная  | 1121  | 8200 | 1,17 (1,05-1,29)* |
|                                                                                                              | Сравнения | 470   | 4089 |                   |

Продолжение таблицы 35

| Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами (F50-F59)            |           |     |      |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|------|-------------------|
| Мальчики                                                                                                      | Основная  | 36  | 4740 | 1,37 (0,69-2,68)  |
|                                                                                                               | Сравнения | 11  | 1985 |                   |
| Девочки                                                                                                       | Основная  | 32  | 4513 | 0,74 (0,42-1,3)   |
|                                                                                                               | Сравнения | 19  | 1977 |                   |
| Оба пола                                                                                                      | Основная  | 68  | 9253 | 1,11 (0,72-1,7)   |
|                                                                                                               | Сравнения | 30  | 4529 |                   |
| Умственная отсталость (F70-F79)                                                                               |           |     |      |                   |
| Мальчики                                                                                                      | Основная  | 78  | 4698 | 0,37 (0,27-0,49)* |
|                                                                                                               | Сравнения | 89  | 1907 |                   |
| Девочки                                                                                                       | Основная  | 56  | 4489 | 0,51 (0,36-0,73)* |
|                                                                                                               | Сравнения | 62  | 2501 |                   |
| Оба пола                                                                                                      | Основная  | 134 | 9187 | 0,43 (0,34-0,55)* |
|                                                                                                               | Сравнения | 151 | 4408 |                   |
| Расстройства психологического развития (F80-F89)                                                              |           |     |      |                   |
| Мальчики                                                                                                      | Основная  | 402 | 4374 | 0,72 (0,62-0,84)* |
|                                                                                                               | Сравнения | 233 | 1763 |                   |
| Девочки                                                                                                       | Основная  | 239 | 4306 | 0,77 (0,63-0,93)* |
|                                                                                                               | Сравнения | 176 | 2387 |                   |
| Оба пола                                                                                                      | Основная  | 641 | 8680 | 0,77 (0,68-0,86)* |
|                                                                                                               | Сравнения | 409 | 4150 |                   |
| Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся в детском и подростковом возрасте (F90-F98) |           |     |      |                   |
| Мальчики                                                                                                      | Основная  | 275 | 4501 | 0,88 (0,72-1,08)  |
|                                                                                                               | Сравнения | 130 | 1866 |                   |
| Девочки                                                                                                       | Основная  | 90  | 4455 | 0,92 (0,66-1,29)  |
|                                                                                                               | Сравнения | 55  | 2508 |                   |
| Оба пола                                                                                                      | Основная  | 365 | 8956 | 0,96 (0,81-1,15)  |
|                                                                                                               | Сравнения | 185 | 4374 |                   |
| Неуточненные психические расстройства (F99)                                                                   |           |     |      |                   |
| Мальчики                                                                                                      | Основная  | 36  | 4740 | 1,16 (0,61-2,18)  |
|                                                                                                               | Сравнения | 13  | 1983 |                   |
| Девочки                                                                                                       | Основная  | 21  | 4524 | 0,98 (0,49-2,0)   |
|                                                                                                               | Сравнения | 12  | 2551 |                   |
| Оба пола                                                                                                      | Основная  | 57  | 9264 | 1,11 (0,7-1,78)   |
|                                                                                                               | Сравнения | 25  | 4534 |                   |

Примечание: \* – статистически значимые различия в группах

Сопоставление накопленных доз радиационного воздействия на родителей-работников ПО «Маяк» и психических расстройств у их потомков, диагностированных в детском возрасте, не продемонстрировало каких-либо значимых закономерностей.

Таким образом, анализ класса «Психические расстройства и расстройства поведения» среди детей до 15-летнего возраста показал следующие особенности:

– в целом, риск психических отклонений (F00-F99) среди потомков работников ПО «Маяк» был значимо ниже, чем в группе сравнения – 0,91 (95%

ДИ 0,86-0,97), как среди потомков мужского пола – 0,86 (0,8-0,92), так и женского пола – 0,91 (0,82-0,99);

- «Умственная отсталость» (F70-F79) среди потомков облученных родителей диагностировалась значимо реже, чем в контроле – относительный риск среди мальчиков – 0,37 (0,27-0,49), среди девочек – 0,51 (0,36-0,73), среди обоих полов – 0,43 (0,34-0,55);

- «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F40-F48) регистрировались среди потомков обоих полов чаще в основной группе – 1,17 (1,05-1,29) и были представлены проявлениями неорганической природы;

- «Расстройства психологического развития» (F80-F89) значимо чаще наблюдались в группе сравнения: относительный риск среди мальчиков – 0,72(0,62-0,84), среди девочек – 0,77 (0,63-0,93), среди обоих полов – 0,77 (0,68-0,86).

Последствия облучения родителей для психического здоровья их потомков занимают особую нишу эпидемиологических исследований. Специфические нейропсихологические и психологические нарушения, последствия для когнитивного здоровья, связанные с радиационным облучением, являются объектом обширных исследований, но результаты противоречивы [304].

Исследования облученных лиц, переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, показали, что воздействие ионизирующей радиации оказывает вредное воздействие на развивающийся человеческий мозг, приводя к тяжелой умственной отсталости, различиям в коэффициенте интеллекта, судорожному синдрому [305]. Авторы отмечают, что магнитно-резонансная томография мозга умственно отсталых выявила большую область аномально расположенного серого вещества, что указывает на аномалию в миграции нейронов.

Козлова И.А. и соавт. [306] в оценке психического здоровья детей, матери которых подверглись радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС, отмечают более высокую частоту умственной отсталости и других психических расстройств. Шалагинов С.А. и Аклеев А.В. [307] в анализе

недифференцированной олигофрении у потомков жителей радиоактивно загрязненных территорий реки Течи указывают на тенденцию к повышению распространённости олигофрении разной степени тяжести в сравнении с потомками необлученных лиц, проживающих на сопредельных территориях.

Обеспокоенность по поводу долгосрочных последствий аварии для психического здоровья матерей и детей, проживающих в загрязненных низкими дозами радиации районах префектуры Фукусима, выражают Tsutsui Y. и соавт. [308]. Lieber M. [309], описывая влияние событий на АЭС Фукусима-1 на психическое здоровье, отмечает, что дети особенно уязвимы к возникновению педиатрических психических расстройств. Как следствие, среди потомков облученных родителей сохраняется необходимость исследований, которые объединят показатели физического и психического здоровья для завершения клинической картины [304].

Известно, что в генезе пограничных интеллектуальных функций и эмоциональных нарушений значительную роль играют неблагоприятные социально-психологические и социокультурные факторы, такие как низкий образовательный уровень родителей [310]. В связи с этим следует подчеркнуть, что отсутствие значимых отклонений в психическом развитии среди потомков работников ПО «Маяк», в том числе, обусловлено социальным статусом родителей. Кроме того, следует учитывать профессиональный отбор лиц для работы с источниками ионизирующих излучений, так называемый «эффект здорового найма» («healthy hire effect»), когда на работу устраиваются более здоровые индивиды [311, 312], прошедшие, в том числе, психиатрическое освидетельствование.

Важно заметить, что методика оценки психологического функционирования и диагностика психических отклонений, которые проявляются в детстве или подростковом возрасте, претерпевала изменения по мере совершенствования психолого-психиатрической службы; наблюдалась смена подходов к классификации психических расстройств. Однако данное исследование отличается однородностью выборки, состоящей из детей, рожденных и выросших



в ЗАТО Озерск, и предполагает единые подходы к диагностике, правилам кодирования психических нарушений и унифицированность медицинского наблюдения.

### **5.1.3 Риск эндокринной патологии у потомков работников ПО «Маяк»**

Эндокринная система относится к числу наиболее восприимчивых к внешнему воздействию систем организма. Предрасположенность к болезням эндокринного аппарата среди потомков лиц, подвергшихся острому или хроническому контакту с источниками ионизирующих излучений, является актуальной темой эпидемиологических исследований [84, 313]. Однако публикации, описывающие долгосрочные последствия преконцептивного облучения родителей, немногочисленны. Помимо кратковременности наблюдения, другой проблемой эпидемиологического анализа данного вопроса является малочисленность групп исследуемых [156, 314].

Цель этапа работы: оценка риска эндокринно-обменной патологии среди детей, чьи родители подверглись пролонгированному преконцептивному внешнему гамма-облучению на ПО «Маяк».

Проанализирован класс IV «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» (E00–E90) по МКБ-10. Учтены случаи впервые зарегистрированных диагнозов у детей до 15-летнего возраста. Информация о случаях злокачественных новообразований (ЗНО) щитовидной железы (ЩЖ) среди детского и взрослого населения ЗАТО получена из «Канцер-регистра населения ЗАТО г. Озёрск» [238]. Случаи ЗНО ЩЖ прослежены до 31.12.2020, суммарное число человеко-лет наблюдения составило 406456 чел-лет.

Класс «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» занимал в структуре всей неопухолевой патологии у детей до 15-летнего возраста шестое ранговое место и составлял 4,5% в основной группе и

5,0% в контроле,  $p > 0,05$  (табл. 33). Корректное сравнение с показателями национальной статистики по удельному весу эндокринной патологии в структуре всей неопухоловой заболеваемости среди детей невозможно, так как статистические данные для ранних лет наблюдаемого периода недоступны. Согласно более поздним сведениям, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ составляли в структуре общей заболеваемости детей и подростков в Российской Федерации соответственно 1,7 и 3,7% (2009 г.) [315].

Спектр эндокринно-обменных расстройств представлен в таблице 36.

Таблица 36 – Структура эндокринно-обменных заболеваний в группах

| Эндокринно-обменная патология (коды по МКБ-10)       | Основная группа   |      |                  |       |                   |      | Группа сравнения  |      |                  |      |                   |      |
|------------------------------------------------------|-------------------|------|------------------|-------|-------------------|------|-------------------|------|------------------|------|-------------------|------|
|                                                      | Мальчики (n=4776) |      | Девочки (n=4545) |       | Оба пола (n=9321) |      | Мальчики (n=1996) |      | Девочки (n=2563) |      | Оба пола (n=4559) |      |
|                                                      | абс.              | %    | абс.             | %     | абс.              | %    | абс.              | %    | абс.             | %    | абс.              | %    |
| Болезни щитовидной железы (E00-E07)                  | 158*              | 6,6  | 242*             | 10,02 | 400*              | 8,3  | 33                | 3,27 | 86               | 6,1  | 119               | 4,9  |
| Сахарный диабет (E10-E14)                            | 3                 | 0,13 | 1                | 0,04  | 4                 | 0,1  | 2                 | 0,2  | 3                | 0,2  | 5                 | 0,2  |
| Другие нарушения регуляции глюкозы (E15-E16)         | 0                 | -    | 0                | -     | 0                 | -    | 0                 | -    | 1                | 0,07 | 1                 | 0,04 |
| Нарушения других эндокринных желез (E20-E35)         | 49                | 2,04 | 31               | 1,28  | 80                | 1,7  | 18                | 1,78 | 18               | 1,28 | 36                | 1,5  |
| Недостаточность питания (E40-E46)                    | 456               | 19,0 | 595              | 24,64 | 1051*             | 21,8 | 206               | 20,4 | 370              | 26,2 | 576               | 23,8 |
| Другие виды недостаточности питания (E50-E64)        | 1600              | 66,7 | 1395*            | 57,77 | 2995*             | 62,2 | 706               | 69,9 | 861              | 61,0 | 1567              | 64,7 |
| Ожирение и другие виды избыточности питания (65-E68) | 123               | 5,13 | 143              | 5,92  | 266               | 5,5  | 45                | 4,45 | 68               | 4,8  | 113               | 4,66 |
| Нарушения обмена веществ (E70-E90)                   | 9                 | 0,4  | 8                | 0,33  | 17                | 0,4  | 0                 | 0,0  | 5                | 0,35 | 5                 | 0,2  |
| Всего                                                | 2398              | 100  | 2415             | 100   | 4813              | 100  | 1010              | 100  | 1412             | 100  | 2422              | 100  |

Примечание: \*- статистически значимые различия с группой сравнения

Ведущие позиции среди эндокринно-обменных заболеваний в обеих группах занимал подкласс «Недостаточность питания» (E40-46, E50-64), большей частью представленный белково-энергетической недостаточностью легкой степени и проявлениями витаминного дефицита, включая последствия рахита. Сравнительный анализ показал статистически значимое превышение числа случаев недостаточности питания в группе сравнения среди девочек ( $p=0,012$ ) и в

целом по группе ( $p < 0,01$ ). Детальный анализ этой патологии обозначил более частые проявления рахита и постинфекционной гипотрофии среди детей необлученных родителей. Заслуживает внимания в связи с этим факт лучшего социального обеспечения работников градообразующего предприятия, что, возможно, объясняет меньшее число расстройств питания среди потомков персонала ПО «Маяк».

Второе ранговое место занимал подкласс «Болезни щитовидной железы», составляя 8,3% (400/4813) всей эндокринной патологии в основной группе и 4,9% (119/2422) в группе сравнения,  $p < 0,001$ . Значимые статистические различия в группах были найдены не только по сумме наблюдений, но и при анализе заболеваний ЩЖ в зависимости от пола. Существенное превышение частоты тиреоидной патологии по сравнению с контролем отмечено как среди мальчиков ( $p = 0,0002$ ), так и среди девочек ( $p = 0,0001$ ), чьи родители были работниками ПО «Маяк».

Сравнение других подклассов эндокринно-обменных болезней не выявило статистически значимых различий между группами. Так, нарушения метаболизма глюкозы встречались в единичных случаях и большей частью были представлены инсулинзависимым сахарным диабетом, который относится к социально-значимым заболеваниям, является одной из наиболее острых медико-социальных проблем и самой частой причиной инвалидности среди неопухолевых заболеваний эндокринной системы [316, 317].

Структура подкласса «Нарушения других эндокринных желез» (коды E20-E35), в основном, была представлена болезнями вилочковой железы и, в том числе, тимомегалией в качестве ведущей нозологии. Следует отметить, что увеличение вилочковой железы часто определялось, как случайная находка при проведении рентгенограммы грудной клетки и не сопровождалось специфической клинической симптоматикой. Возраст диагностики этого состояния, главным образом, относился к периоду грудного и раннего возраста детей и, в последующем, отмечалась закономерная инволюция тимуса.

Из других состояний подкласса «Нарушения других эндокринных желез» в обеих группах регистрировались единичные случаи нарушения полового созревания и синдрома Иценко – Кушинга, вызванного длительным экзогенным поступлением глюкокортикоидных препаратов. Подкласс «Ожирение и другие виды избыточности питания», немаловажную роль в развитии которого играют соблюдение адекватного рациона питания, физическая активность и образ жизни родителей в целом, как детерминанта здоровья детей [318], встречался в обеих группах с одинаковой частотой, составляя в среднем 4,7-5,5% всей детской эндокринной патологии ( $p>0,05$ ).

Учитывая статистически значимые различия в группах по тиреоидной патологии, болезни ЩЖ были рассмотрены подробнее (табл. 37).

Таблица 37 – Структура болезней щитовидной железы в группах

| Коды по МКБ-10                                                                            | Основная группа      |                           |                     |                           |                      |                           | Группа сравнения     |                           |                     |                           |                      |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|
|                                                                                           | Мальчики<br>(n=4776) |                           | Девочки<br>(n=4545) |                           | Оба пола<br>(n=9321) |                           | Мальчики<br>(n=1996) |                           | Девочки<br>(n=2563) |                           | Оба пола<br>(n=4559) |                           |
|                                                                                           | абс.                 | %<br>(на10 <sup>3</sup> ) | абс.                | %<br>(на10 <sup>3</sup> ) | абс.                 | %<br>(на10 <sup>3</sup> ) | абс.                 | %<br>(на10 <sup>3</sup> ) | абс.                | %<br>(на10 <sup>3</sup> ) | абс.                 | %<br>(на10 <sup>3</sup> ) |
| Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния (E01) | 138*                 | 87,3<br>(28,9)            | 206*                | 85,1<br>(45,3)            | 344*                 | 86,0<br>(36,9)            | 30                   | 90,9<br>(15,0)            | 69                  | 80,2<br>(26,9)            | 99                   | 83,2<br>(21,7)            |
| Гипотиреоз неуточненный (E03.9)                                                           | 0                    | -                         | 1                   | 0,4<br>(0,2)              | 1                    | 0,25<br>(0,1)             | 0                    | -                         | 1                   | 1,2<br>(0,4)              | 1                    | 0,8<br>(0,2)              |
| Другие формы нетоксического зоба (E04)                                                    | 2                    | 1,3<br>(0,4)              | 5                   | 2,1<br>(1,1)              | 7                    | 1,75<br>(0,8)             | 0                    | -                         | 4                   | 4,65<br>(1,6)             | 4                    | 3,4<br>(0,9)              |
| Тиреотоксикоз (гипертиреоз) (E05)                                                         | 0                    | 0,0                       | 6                   | 2,5<br>(1,3)              | 6                    | 1,5<br>(0,6)              | 0                    | -                         | 4                   | 4,65<br>(1,6)             | 4                    | 3,4<br>(0,9)              |
| Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)                                                            | 0                    | -                         | 1                   | 0,4<br>(0,2)              | 1                    | 0,25<br>(0,1)             | 0                    | -                         | 0                   | -                         | 0                    | -                         |
| Другие болезни щитовидной железы (E07)                                                    | 18                   | 11,4<br>(3,8)             | 23                  | 9,5<br>(5,1)              | 41                   | 10,25<br>(4,4)            | 3                    | 9,1<br>(1,5)              | 8                   | 9,3<br>(3,1)              | 11                   | 9,2<br>(2,4)              |
| Всего                                                                                     | 158*                 | 100                       | 242*                | 100                       | 400*                 | 100                       | 33                   | 100                       | 86                  | 100                       | 119                  | 100                       |

Примечание: \*- статистически значимые различия с группой сравнения

В структуре патологии ЩЖ наиболее часто в обеих группах регистрировались «Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния» (код E01), существенно преобладавшие над удельным весом других тиреоидных нозологий у детей. Высокая распространённость йоддефицитных состояний обусловлена тем, что на 70% территории Российской Федерации выявлен дефицит йода в объектах окружающей среды [319, 320], и Уральский регион не является исключением,

относясь к эндемичному району по недостатку йода. Кроме того, анатомические и физиологические особенности молодого организма предрасполагают к повышенной сенситивности к воздействию факторов внешней среды [321], что объясняет высокий уровень данной тиреоидной патологии среди детей.

Наблюдаемые группы сопоставимы по факту рождения и проживания в ЗАТО г. Озерск, поэтому разница между ними в естественном содержании йода в окружающей среде маловероятна. Однако сравнительная оценка йоддефицитных тиреоидных состояний показала их существенное статистически значимое превышение среди потомков облученных родителей над контролем. Эти различия были достоверными как при сравнении групп в целом, так и при анализе в зависимости от пола ( $p < 0,001$ ).

Весомой разницы в периодах манифестации йоддефицита в группах не обнаружено: пик диагностики этой патологии приходился на период 1970-1979 гг., что, возможно, было связано сповышенным вниманием здравоохранения в ЗАТО к проблеме обменных нарушений вследствие йододефицита и развитию методов диагностики и профилактики данных состояний в эти годы. В то же время, прекращение с конца 70-х годов йодной профилактики в стране при нарастании уровней химического загрязнения на многих территориях привело к сохранению йодного дефицита и «появлению специфических черт зобной эндемии – высокой распространённости зоба не только у школьников, но и у детей раннего возраста, и сглаживанию половых различий» [319].

Средний возраст установления диагноза йододефицита в исследуемых группах приходился на допубертатный период. Между тем, среди детей облученных родителей отмечено более раннее начало заболевания (средний возраст – 8,1 года, в группе сравнения – 11,6 лет).

Йододефицитные состояния в обеих группах значимо чаще регистрировались среди девочек – 59,9% (206/344) случаев в основной группе и 69,7% (69/99) в контроле. В спектре йододефицитных состояний среди детей до 15-ти лет наиболее частым проявлением был нетоксический зоб, характеризующийся диффузным или узловым увеличением ЩЖ с сохранением её

функции. Статистически значимое увеличение объема ЩЖ в зависимости от дозы радиоактивного  $^{131}\text{I}$  было обнаружено по данным скрининга белорусско-американского когортного исследования жителей Беларуси, подвергшихся воздействию выбросов после аварии на Чернобыльской АЭС в возрасте до 18-ти лет [322]. В то же время скрининг йододефицита у школьников в районе Семипалатинского ядерного испытательного полигона в сравнении с районами Гомеля и Нагасаки не выявил признаков тяжелого дефицита йода и трансгенерационного риска для детей, рожденных от родителей, облученных в результате испытаний [323].

Вероятность техногенного поступления радиоактивного йода в результате деятельности ПО «Маяк» для детского населения ЗАТО г. Озерск не исключается. Известно, что  $^{131}\text{I}$  является одним из «наиболее радиационно-опасных радионуклидов, содержащихся в регламентных (и/или аварийных) выбросах ядерных реакторов и заводов по переработке облученного ядерного топлива» [324]. По данным Глаголенко Ю.В. и соавт. [325], в период с 1948 по 1967 гг., когда на ПО «Маяк» отсутствовали штатные системы непрерывного контроля выбросов, «всего с выбросами в атмосферу из труб радиохимических заводов поступило от 0,72 млн. Ки (минимальные оценки) до 1,3 млн. Ки (максимальные) при наиболее вероятном значении – 1,0 млн. Ки  $^{131}\text{I}$ ». Жители загрязненных радиоактивными выпадениями территорий подвергаются внутреннему облучению не только в результате ингаляционного поступления в период прохождения радиоактивного облака, но и потребления загрязненных продуктов питания и воды [326].

Вместе с тем, связать предполагаемое хроническое воздействие радиоактивным йодом с риском йододефицитных заболеваний у наблюдаемых детей не представляется возможным, так как в нашем исследовании до 1967 г. зарегистрированы единичные случаи данной тиреоидной патологии. К этому периоду были отнесены 2,6% (9/344) случаев в основной группе, диагностированные в 1956-1967 гг., и 4% (4/99) случаев в контроле, выявленные в 1961-1967 гг. ( $p > 0,05$ ). Основная часть йододефицитных состояний

регистрировалась после нормализации радиационной обстановки в ЗАТО. Согласно опубликованным данным, после 1970 г. на заводах ПО «Маяк» была внедрена методика непрерывного контроля выбросов с использованием специальных фильтров, время экспозиции которых составляло 3-5 суток [325].

Факт превышения йододефицитных состояний и тиреоидной патологии в целом среди потомков работников ПО «Маяк» заслуживает пристального внимания. Наряду с отсутствием разницы в климатогеографических условиях, одинаковым поступлением йода из окружающей среды, едиными подходами к диагностике и профилактике йододефицитных состояний в ЗАТО, среди потомков облученных родителей патология ЩЖ возникала чаще и раньше по сравнению с детьми интактных родителей.

Медицинское обслуживание детского населения ЗАТО было организовано по единым государственным стандартам и не различалось для детей работников ПО «Маяк» и детей необлученных родителей. В отличие от заводского здравоохранения с особым статусом и регулярным наблюдением за персоналом ПО «Маяк», члены семей работников не имели каких-либо льгот. Вследствие этого, более частая регистрация тиреоидной патологии из-за лучшей диспансеризации потомков работников ПО «Маяк» исключена.

Важно также учесть, что исследуемые группы состояли только из детей, рожденных и проживавших в ЗАТО, что исключает вероятность регистрации случаев заболеваний ЩЖ, «привезённых» с других территорий. Кроме того, если принять во внимание лучшее социальное обеспечение персонала ПО «Маяк» и, по всей видимости, более разнообразный рацион питания их детей, то круг вероятных экзогенных факторов для объяснения высокой частоты йододефицитных состояний среди потомков значительно сужается.

Можно предположить, что склонность потомков облученных родителей к формированию тиреопатологии исходит из их генетической предрасположенности к гипертрофии и гиперплазии ткани ЩЖ, что при неблагоприятных факторах внешней среды проявляется клинически. Так, Трошина Е.А. [327] указывает, что «генетическая предрасположенность при

эндемическом зобе может реализоваться только при наличии соответствующего внешнего фактора — дефицита йода в окружающей среде».

Увеличение удельного веса аутоиммунных тиреоидитов отмечено у второго поколения потомков женщин, подвергшихся радиационному воздействию в районе Семипалатинского полигона [130]. Активация процессов антитиреоидного антителообразования и статистически значимое увеличение доли детей с зобно-измененной ЩЖ по сравнению с контролем описаны в проспективном морфофункциональном исследовании ЩЖ у детей-потомков облученных родителей спустя 20 лет после аварии на Чернобыльской АЭС [110]. В ретроспективном исследовании среди 24588 взрослых и 20087 детей, выживших после аварии на ЧАЭС, акцентировано внимание на значимом превышении болезней ЩЖ у первого поколения облученных родителей, средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения которых составила 0,187 Гр [328].

С целью уточнения вопроса, существуют ли какие-либо особенности преконцептивного облучения родителей при детской тиреопатологии, был проведен анализ йододефицитных состояний с учетом доз профессионального радиационного воздействия. Анализ суммарных преконцептивных доз производственного внешнего гамма-облучения родителей детей с йододефицитом (табл. 38) показал меньший диапазон доз, но малые отличия средних значений в сравнении с дозиметрическими данными для всей группы потомков работников ПО «Маяк». Профессиональные дозы отцов незначимо превышали дозы преконцептивного облучения матерей.

Таблица 38 – Характеристика радиационного воздействия у родителей детей с йододефицитными состояниями

| Преконцептивные дозы*             | Диапазон доз | $M \pm s$ | $Me [Q25; Q75]$  |
|-----------------------------------|--------------|-----------|------------------|
| Преконцептивное облучение матерей |              |           |                  |
| Дозы на яичники, Гр               | 0,001–2,95   | 0,39±0,57 | 0,14 [0,04;0,49] |
| Дозы Нр (10), Зв                  | 0,001–3,75   | 0,54±0,73 | 0,19 [0,07;0,77] |
| Преконцептивное облучение отцов   |              |           |                  |
| Дозы на семенники, Гр             | 0,005–4,21   | 0,49±0,69 | 0,20 [0,07;0,57] |
| Дозы Нр (10), Зв                  | 0,004–4,98   | 0,57±0,81 | 0,25 [0,07;0,71] |

Примечание: \* - накопленные преконцептивные дозы внешнего гамма-облучения на производстве;  $M$  – среднее значение,  $s$  – среднее квадратическое отклонение;  $Me$  – медиана выборки,  $[Q25; Q75]$  – интерквартильный размах



Распределение случаев йододефицита у детей по категориям родительских преконцептивных доз внешнего гамма-облучения на производстве показало, что чаще всего данная тиреоидная патология регистрировалась при преконцептивном облучении родителей в области малых доз (рис. 15).

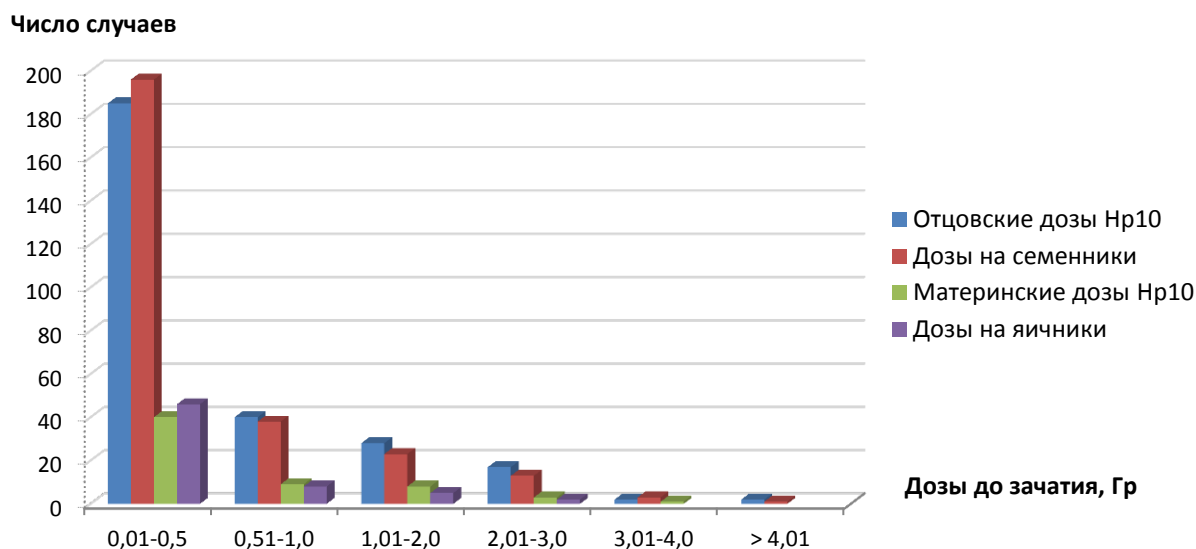


Рисунок 15 – Распределение числа случаев йоддефицитных заболеваний ЩЖ в основной группе с учетом накопленных преконцептивных доз внешнего гамма-облучения родителей

В настоящее время не существует возможности проследить дальнейшее развитие неопухолевой патологии ЩЖ среди этих детей. Последствиями йоддефицитных состояний могут быть формирование во взрослом возрасте гипотиреоза, многоузлового токсического зоба и его осложнений, неблагоприятные акушерские и неонатальные исходы [329, 330].

Что касается малигнизации тиреоидной патологии, то, согласно Канцер-регистру г. Озерска, злокачественные неоплазмы ЩЖ были диагностированы впоследствии среди 0,19% (26/13880) членов когорты детского населения ЗАТО, вошедших в исследуемые группы, из них 0,16% (15/9321) среди потомков работников ПО «Маяк» и 0,24% (11/4559) среди потомков необлученных лиц,  $p > 0,05$ . Средний возраст установления диагноза ЗНО ЩЖ в основной группе был 42,6 года (диапазон 26,5-53,5 лет), в группе сравнения – 38,1 лет (25,7-58,9). Медиана возраста малигнизации составила в основной группе – 44,7 года [интерквартильный размах 38,9–47,9], в контроле – 36,8 [28,7–45,2]. Наиболее

часто тиреоидный рак развивался у женщин: 80% (12/15) в основной группе, 90,9% (10/11) в группе сравнения,  $p > 0,05$ . Анализ гистологических типов рака показал, что в обеих группах чаще всего наблюдалась фолликулярная аденокарцинома ЩЖ. Согласно анализу тиреоидного рака у жителей Челябинской области, наряду с преобладанием рака у женщин в возрасте 30-50 лет и высокодифференцированных карцином среди гистологических форм, показано отсутствие зависимости частоты и характера распространения ЗНО ЩЖ от выраженности зубной эндемии [331].

Расчет относительного риска эндокринно-обменных болезней среди детей облученных и необлученных родителей был проведен как в целом для каждого подкласса, так и отдельно для каждой нозологии. Статистически значимые величины относительного риска представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Относительный риск эндокринно-обменных расстройств

| Пол                                                                                       | Группа    | Исход |      | ОР(95% ДИ)  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|------|-------------|
|                                                                                           |           | Есть  | Нет  |             |
| Болезни щитовидной железы (E00-E07)                                                       |           |       |      |             |
| Мальчики                                                                                  | Основная  | 158   | 4618 | 2,0*        |
|                                                                                           | Сравнения | 33    | 1963 | (1,38-2,9)  |
| Девочки                                                                                   | Основная  | 242   | 4303 | 1,59*       |
|                                                                                           | Сравнения | 86    | 2477 | (1,25-2,02) |
| Оба пола                                                                                  | Основная  | 400   | 8921 | 1,64*       |
|                                                                                           | Сравнения | 119   | 4440 | (1,34-2,01) |
| Недостаточность питания (E40-E46, E50-E64)                                                |           |       |      |             |
| Мальчики                                                                                  | Основная  | 2056  | 2720 | 0,94*       |
|                                                                                           | Сравнения | 912   | 1084 | (0,89-0,99) |
| Девочки                                                                                   | Основная  | 1990  | 2555 | 0,91*       |
|                                                                                           | Сравнения | 1231  | 1332 | (0,86-0,96) |
| Оба пола                                                                                  | Основная  | 4046  | 5275 | 0,92*       |
|                                                                                           | Сравнения | 2143  | 2416 | (0,89-0,96) |
| Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния (E01) |           |       |      |             |
| Мальчики                                                                                  | Основная  | 138   | 4638 | 1,92*       |
|                                                                                           | Сравнения | 30    | 1966 | (1,3-2,84)  |
| Девочки                                                                                   | Основная  | 206   | 4339 | 1,68*       |
|                                                                                           | Сравнения | 69    | 2494 | (1,29-2,2)  |
| Оба пола                                                                                  | Основная  | 344   | 8977 | 1,70*       |
|                                                                                           | Сравнения | 99    | 4460 | (1,36-2,12) |

Примечание: \*- статистически значимые различия в группах

Оценка относительного риска выделила значимое преобладание болезней ЩЖ у потомков работников ПО «Маяк» в целом по группе – ОР 1,64 (ДИ 1,34-

2,01), среди мальчиков – 2,0 (1,38-2,9) и среди девочек – 1,59 (1,25-2,02). Как и в предыдущем сравнительном анализе, статистические значимые различия были найдены для подкласса «Недостаточность питания», чаще регистрируемого в группе детей необлученных родителей: ОР 0,92 (0,89-0,96). Показатели ОР среди остальных подклассов эндокринно-обменных расстройств не обозначили существенной разницы между группами.

Среди нозологических форм риск болезней щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, среди потомков персонала ПО «Маяк» почти вдвое превышал показатели в контроле: ОР 1,92 (ДИ 1,3-2,84) среди мальчиков, 1,68 (1,29-2,2) среди девочек, 1,7 (1,36-2,12) в целом по группе. Статистически значимого увеличения риска других неопухолевых заболеваний ЩЖ не было обнаружено.

В итоге, среди потомков персонала ПО «Маяк» в возрасте до 15-ти лет риск исходов в виде тиреоидной патологии и, в том числе болезней ЩЖ, связанных с йодной недостаточностью, был статистически значимо выше, чем в группе детей, где отсутствовал фактор преконцептивного облучения родителей на производстве.

Объяснение патофизиологических механизмов, приводящих к более частой и ранней дисфункции эндокринной системы и, в частности, щитовидной железы как органа-мишени, у детей преконцептивно облученных лиц является на данный момент трудноразрешимой задачей. Конкретные механизмы воздействия облучения на гаметогенез человека и трансгенерационный перенос радиационно-индуцированных эффектов остаются не до конца исследованными.

Склонность ткани ЩЖ к формированию струмы могла быть обусловлена нарушениями механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у потомков. Известно, что «важность йода для роста и развития организма предопределяет наличие жёстких механизмов регуляции его поступления, распределения и гомеостаза» [332]. В условиях йододефицита нарушается биосинтез гормонов ЩЖ, в свою очередь регулируемых гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой по принципу обратной связи, и длительная

гиперпродукция тиреотропного гормона вызывает струмогенный эффект. Вследствие этого, генетические особенности нейроэндокринной регуляции у потомков, чьи родители подверглись преконцептивному радиационному воздействию, могли привести к более частой и ранней пролиферации тиреоцитов. На более тяжелые проявления даже легкой степени йододефицита у детей с генетически измененным функционированием гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и биосинтезом гормонов ЩЖ указывают Солнцева А.В. и Якимович Н.И. [333].

Наряду с генетической предрасположенностью и внешним воздействием факторов окружающей среды, в качестве триггеров эндокринно-обменной патологии рассматриваются эпигенетические модификации [334], поскольку «эпигенетические и эпигеномные модификации генома выступают в качестве интерфейса между средой и организмом» [335]. Тыртова Л.В. и соавт. [336], описывая генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, отмечают, что эпигенетические особенности ДНК могут передаваться по наследству с полной (100%) пенетрантностью и, в отличие от генетической информации, могут воспроизводиться в течение не более 3–4 поколений. Научный поиск долгосрочных генетических и эпигенетических нарушений у подвергшихся радиационному воздействию людей и их потомков продолжается [337].

Таким образом, ретроспективный эпидемиологический анализ эндокринно-обменных нарушений среди 13880 детей до 15-летнего возраста, родившихся в ЗАТО г. Озерск в 1949–1973 гг., из которых у 9321 ребенка родители подверглись преконцептивному пролонгированному производственному радиационному воздействию на ПО «Маяк», показал следующие особенности:

- лидирующее место в обеих группах занимал подкласс «Недостаточность питания», представленный случаями рахита и белково-энергетической недостаточности легкой степени, со статистически значимым превышением в группе сравнения среди девочек ( $p=0,012$ ) и в целом по группе ( $p<0,01$ );

- вторые позиции занимал подкласс «Болезни щитовидной железы», в котором частота тиреоидной патологии была значимо выше среди потомков работников ПО «Маяк» по сумме наблюдений и при разделении по полу ( $p < 0,001$ );
- среди болезней ЩЖ наиболее часто в обеих группах регистрировались йододефицитные состояния, спектр которых был, в основном, представлен диффузным нетоксическим увеличением ЩЖ с длительным сохранением эутиреоидного статуса;
- в группе потомков персонала ПО «Маяк» йододефицитные тиреоидные состояния регистрировались значимо чаще ( $p < 0,001$ ) и с более ранним началом заболевания, чем в контроле;
- распределение йододефицитных состояний ЩЖ у детей по категориям преконцептивных накопленных доз внешнего гамма-облучения родителей на производстве показало, что большинство случаев относились к преконцептивному облучению в области малых доз;
- различия в группах по частоте малигнизации тиреоидной патологии не найдено: ЗНО ЩЖ были диагностированы впоследствии среди 0,16% (15/9321) потомков работников ПО «Маяк» и 0,24% (11/4559) потомков необлученных лиц ( $p > 0,05$ ) со средним возрастом манифестации в 42,6 и 38,1 года, соответственно, и наиболее частым гистологическим типом в виде фолликулярной аденокарциномы ЩЖ в обеих группах;
- расчет относительного риска показал статистическую значимость влияния факта преконцептивного пролонгированного производственного контакта родителей с источниками ионизирующих излучений на развитие у потомков тиреоидной патологии в целом и, в частности, йододефицитных состояний ЩЖ.

Важно заметить, что дети в обеих группах родились и проживали в ЗАТО и, соответственно, находились в одинаковых условиях поступления йода из окружающей среды, медицинского обслуживания, возможного техногенного радиационного воздействия. В связи с этим, при прочих равных условиях,

значимое увеличение йоддефицитной патологии ЩЖ у потомков персонала ПО «Маяк» не может быть объяснено внешними причинами и, скорее всего, свидетельствует о повышенной чувствительности ткани ЩЖ к дефициту йода и генетической предрасположенности к её гипертрофии и гиперплазии.

#### **5.1.4 Заключение по разделу**

Ретроспективное исследование неопухолевой патологии выполнено на основе Регистра здоровья детского населения г. Озерска, градообразующим предприятием которого является производственное объединение «Маяк». Сравнительный анализ проведен среди 13880 детей 1949-1973 гг.р., родившихся и проживавших в г. Озерск, из которых у 9321 ребенка родители до зачатия подверглись пролонгированному внешнему гамма-облучению на производстве.

Наряду со сходством ведущих классов неопухолевой патологии в группах («Болезни органов дыхания», «Болезни кожи и подкожной клетчатки» и «Болезни органов пищеварения»), среди потомков работников ПО «Маяк» в возрасте до 15 лет отмечены значимые различия с группой сравнения. Так, в основной группе наблюдался более высокий риск бронхиальной астмы; заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта; поражений кожи и подкожной клетчатки, в том числе, аллергодерматозов; патологии нервной системы со значимым вкладом воспалительных заболеваний; болезней глаза и его придаточного аппарата, в частности, патологии глазных мышц и нарушений аккомодации и рефракции; заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани с весомым вкладом дорсопатий и остеохондропатий; хронического пиелонефрита среди девочек.

Анализ класса «Психические расстройства и расстройства поведения» отметил мозаичную картину психических нарушений в группах с обширным спектром отклонений в психическом развитии среди детей до 15 лет. Между тем,

в целом, риск психических расстройств среди потомков работников ПО «Маяк» был значимо ниже, чем в группе сравнения. Умственная отсталость и «Расстройства психологического развития» существенно чаще регистрировались в группе сравнения. Исключение составили «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства», которые чаще диагностировались в основной группе среди потомков обоих полов, но были представлены клиническими проявлениями неорганической природы. Соотнесение суммарных доз производственного облучения родителей и психических расстройств у их потомков, диагностированных в детском возрасте, не отметило каких-либо значимых закономерностей.

Сравнительный анализ класса «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» и его нозологических форм отметил ведущие позиции подкласса «Недостаточность питания», в большинстве случаев представленного белково-энергетической недостаточностью легкой степени и рахитом, со статистически значимым превышением в группе сравнения. Среди потомков работников ПО «Маяк» наблюдалось значимое преобладание болезней щитовидной железы и, в частности, йододефицитных состояний, которые диагностировались в более раннем возрасте, чем в контроле, и в большинстве случаев относились к преконцептивному облучению родителей в области малых доз. Малигнизация тиреоидной патологии в последующем не различалась в группах; средний возраст манифестации рака щитовидной железы составлял 42,6 года в основной группе и 38,1 года в группе сравнения; фолликулярная аденокарцинома ЩЖ была самым частым гистологическим типом в обеих группах. Анализ относительного риска отметил статистическую значимость влияния факта преконцептивного пролонгированного производственного облучения родителей на развитие у потомков тиреоидной патологии в целом и, в частности, йододефицитных состояний ЩЖ.

## 5.2 Неопухолевая патология у потомков работниц ПО «Маяк»

### 5.2.1 Спектр неопухолевой патологии у потомков работниц ПО «Маяк»

Цель этапа работы: сравнительный анализ неопухолевой патологии у детей работниц ПО «Маяк», подвергшихся преконцептивному внешнему гамма-облучению на производстве.

Анализ неопухолевой заболеваемости проведен в выборке из 10581 ребенка до 15-летнего возраста из популяции детского населения г. Озерска: в основную группу вошли 1742 потомка (902 мальчика, 840 девочек) от 1266 работниц ПО «Маяк», подвергшихся производственному внешнему гамма-облучению до зачатия ребенка; группу сравнения составили 8839 детей (4428 мальчиков, 4411 девочек) необлученных родителей. Сопоставимость основной группы и группы сравнения была достигнута: одинаковым временным периодом рождения детей (1949-1972 гг.); одинаковым периодом наблюдения (1949-1987 гг.); обязательным проживанием в городе матери и ребенка и, следовательно, единым качеством медицинского обслуживания в г. Озерске. Суммарное число человеко-лет наблюдения в обеих группах составило 155429 (26073 человеко-года в основной группе, 129356 человеко-лет в группе сравнения).

Из анализа были исключены класс I «Инфекционные и паразитарные болезни» (A00-B99) и класс II «Новообразования» (C00-D48) МКБ-10 [241]. Класс XVII «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения» (Q00-Q99) описан в главе 4.

Спектр неопухолевой патологии среди потомков работниц ПО «Маяк» и потомков необлученных родителей представлен на рис. 16. Структура неопухолевых заболеваний детей до 15-летнего возраста, в целом, была идентична в группах. Наиболее часто регистрировались болезни органов дыхания



- 51,9% всей выявленной патологии в группе потомков облученных матерей, 51,4% - в группе детей необлученных родителей ( $p>0,05$ ).



Рисунок 16 – Спектр неопухолевой патологии в группах (%)

Высокий удельный вес занимали острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей – 56,7% среди потомков облученных работниц, 57,7% среди детей интактных родителей,  $p>0,05$ . Хроническая патология нижних дыхательных путей в основной группе встречалась в 1,7% (30 детей), значительно превышая группу сравнения – 0,97% (86 детей),  $p<0,01$ . Авторы, изучавшие структуру детской заболеваемости потомков ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и детей лиц, подвергавшихся радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия в Восточно-Казахстанской области, указывают на аналогичные особенности: ведущие позиции болезней органов дыхания, частую хронизацию носоглоточной патологии, высокий удельный вес пневмоний [106, 129].

Бронхиальная астма была зарегистрирована среди детей работниц ПО «Маяк» в 1,1% (19 случаев) без существенной разницы с группой сравнения (0,66% – 58 случаев). Анализ распространенности и заболеваемости бронхиальной астмой и сахарным диабетом в детской популяции г. Озерска проведен Вологодской И.А. и соавт. [338]: отмечена более высокая накопленная

заболеваемость этими нозологиями к 20-ти годам в популяции ЗАТО, чем в московской популяции.

Второе место в сравниваемых группах занимал класс «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (по 13,5% всей неопухолевой патологии в обеих группах,  $p>0,05$ ). В структуре этого класса отмечен существенный вклад аллергодерматозов (30,7% среди потомков работниц и 30% в группе сравнения), значимо доминирующих среди детей облученных матерей – 447,8 на  $10^3$  в основной группе и 398,7 на  $10^3$  в контроле,  $p<0,001$ .

Класс болезней органов пищеварения занимал третье место, как в группе потомков облученных матерей, так и среди детей необлученных родителей. В группе потомков матерей, работавших на ПО «Маяк», патология желудочно-кишечного тракта была представлена в большинстве случаев хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, острой и хронической патологией желчевыводящих путей. Так, болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки встречались в основной группе в 36,4% всех заболеваний данного класса (692 случая), статистически значимо превышая 33,9% (3038 случаев) группы сравнения,  $p=0,041$ . Патология желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы зарегистрирована у потомков облученных матерей в 12,6% случаев в этом классе заболеваний, незначимо отличаясь от группы сравнения (13,7%,  $p>0,05$ ). Выявленные отклонения согласуются с результатами исследований здоровья потомков облученных лиц [339, 340], указывающих на преобладание внутри класса болезней системы пищеварения патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта с вовлечением в патологический процесс нескольких зон пищеварительного канала.

Следующее ранговое место в группах занимал класс «Болезни глаза и его придаточного аппарата» с преобладанием патологии мышечного аппарата глаз и нарушений аккомодации и рефракции в основной группе – 45,1% всего класса (596 случаев), в группе сравнения – 41,8% (2494 случая),  $p=0,028$ . Заболевания мышечного аппарата глаз закономерно чаще встречались среди детей школьного возраста.

Сравнительный анализ эндокринно-обменных расстройств показал значимое превышение удельного веса данной патологии в основной группе (4,9% всех неопухолевых заболеваний, 4,6% в группе сравнения,  $p < 0,01$ ). Ведущими нозологическими формами в обеих группах были недостаточность питания (E40-E64) и недостаточность витамина D (E55), характерные для детей раннего возраста, без статистически значимых различий. Тиреоидная патология в группе потомков облученных матерей была статистически значимо выше, чем в контроле: 11,3% всей эндокринной патологии (104 случая) против 6,9% (275 случаев) в группе сравнения,  $p < 0,01$ . Отмечена ведущая позиция йододефицитных состояний в структуре тиреоидных болезней в обеих группах с преобладанием данной нозологии у девочек. Среди девочек – потомков облученных матерей установлено статистически значимое превышение частоты патологии щитовидной железы по сравнению с девочками от необлученных родителей ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты согласуются с литературными данными. Так, Пивина Л.М. и соавт. [341], характеризуя коморбидную эндокринную и сердечно-сосудистую патологию у потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию, отмечает преобладание в структуре патологии щитовидной железы диффузного и диффузно-узлового зоба.

Психические расстройства и расстройства поведения были диагностированы в 1,8% (331 случай) всей неопухолевой патологии в основной группе детей и 2,5% (2122 случая) в группе сравнения, значимо преобладая среди детей необлученных родителей,  $p < 0,01$ . В структуре этого класса чаще всего диагностировались «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» – 47,1% (156 случаев) в основной группе и 43,5% (924 случая) в группе сравнения,  $p > 0,05$ . «Расстройства психологического развития» и «Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте» регистрировались в основной группе в 34,7% (115 случаев), не превышая значимо 40,4% (858 случаев) в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). Игумнов С.А. и Дроздович В.В. [342] оценили интеллектуальное развитие, особенности психических и поведенческих расстройств у детей, чьи

матери подверглись воздействию радиоэкологических и психосоциальных факторов в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Авторы отмечают некоторое преобладание частоты пограничного уровня интеллектуального функционирования детей и указывают на существенную роль неблагоприятных психологических и социально-демографических факторов в происхождении задержек речевого, интеллектуального развития и эмоциональных расстройств.

Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства зарегистрированы у детей до 15-летнего возраста в обеих группах в единичных случаях – 0,3% (1 случай) среди детей преконцептивно облученных лиц и 0,5% (10 случаев) среди потомков необлученных родителей,  $p>0,05$ . Умственная отсталость чаще диагностировалась среди детей необлученных родителей – 24 потомка облученных матерей (1,4% всей основной группы) и 199 детей (2,3%) группы сравнения,  $p=0,026$ .

Удельный вес «Болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани» в группах был одинаков (по 4,5%,  $p>0,05$ ). Однако среди потомков работниц, подвергшихся преконцептивному облучению, статистически значимо чаще регистрировались дорсопатии – 32,7% всего класса заболеваний (277 случаев) в сравнении с 28,3% (1096 случаев) у потомков интактных родителей,  $p=0,012$ . Эта группа заболеваний, как правило, была представлена деформирующими дорсопатиями (258 случаев в основной группе, 1042 случая в группе сравнения,  $p=0,039$ ), среди которых наиболее часто диагностировались кифосколиотические деформации позвоночника. Класс «Остеопатии и хондропатии» в целом встречался среди потомков облученных матерей реже (15,7% – 133 случая), чем среди детей группы сравнения (19,5% – 756 случаев,  $p=0,012$ ). В то же время юношеские хондропатии регистрировались в основной группе детей гораздо чаще – 30,1% всего класса заболеваний (40 случаев), чем среди потомков необлученных родителей – 19,8% (150 случаев),  $p=0,011$ .

Вклад заболеваний нервной системы в неопухолевую патологию у детей в группах не различался (1,7% всех неопухолевых заболеваний среди детей основной группы и 1,9% в контроле,  $p>0,05$ ). Наиболее частой патологией в

данном классе болезней были расстройства вегетативной нервной системы (54,3% всего класса нервных болезней в группе облученных матерей и 61,4% в группе сравнения,  $p=0,022$ ). «Эпизодические и пароксизмальные расстройства» (G40-G47), в структуру которых входят мигрень и эпилепсия, регистрировался в основной группе с той же частотой, что и в группе сравнения (13% всего класса заболеваний – 42 случая у потомков облученных работниц ПО «Маяк» и 10% – 157 случаев в контроле,  $p>0,05$ ). Детским церебральным параличом страдали в основной группе 4 ребенка (0,23% всей группы потомков облученных матерей) и 27 детей в группе сравнения (0,31% группы) без статистически значимых различий.

Болезни системы кровообращения занимали в общей структуре неопухолевой патологии потомков основной группы 0,9% (в группе сравнения – 0,8%,  $p>0,05$ ). Наиболее распространенным подклассом в обеих группах были «Другие болезни сердца», включающие неревматические поражения сердечных клапанов, нарушения сердечного ритма, реактивные кардиомиопатии при болезнях, классифицированных в других рубриках. Значимой разницы среди исследуемых групп в этом подклассе неопухолевой патологии не найдено. Ревматическая патология занимала в обеих группах второе место в структуре болезней системы кровообращения, составляя 33,9% данного класса (53 случая) в группе потомков работниц ПО «Маяк» и 34,1% (215 случаев) в группе сравнения,  $p>0,05$ . Удельный вес эссенциальной гипертензии среди детей до 15-ти лет не превышал в группах 3,2% всех болезней системы кровообращения (5 случаев в основной группе и 19 случаев в контроле) и статистически значимо не различался.

Как в основной группе, так и в контроле болезни крови и кроветворных органов были представлены, в основном, гипохромной анемией ( $p>0,05$ ), различий удельного веса нарушений свертываемости крови, пурпуры и других геморрагических состояний между группами не обнаружено. Болезни мочеполовой системы составляли 1,4-1,5% всех неопухолевых заболеваний в обеих группах и статистически значимо не различались.

«Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» занимали 0,7-0,8% всей неопухолевой патологии и по сумме наблюдений не различались в группах. Исключение составили «Состояния, вовлекающие наружные покровы и терморегуляцию плода и новорожденного», в том числе транзиторные нарушения терморегуляции у новорожденных, неонатальные токсические эритемы, физиологические нагрубания молочных желез, связанные с адаптацией ребенка к внеутробной жизни. Эти состояния преобладали в группе сравнения (14,3% – 16 случаев в основной группе, 25,1% – 144 случая в контроле,  $p=0,018$ ).

Если исключить из анализа класс болезней органов дыхания, преимущественная роль в котором отведена инфекционной патологии верхних дыхательных путей, то обращает на себя внимание выраженность полипатий в основной группе: в среднем у каждого ребенка до 15 лет диагностировано более пяти неопухолевых заболеваний различных органов и систем (5,2 на одного ребенка). В группе сравнения регистрировалось меньшее число нозологических форм (4,8). Высокий уровень патологической пораженности отмечен в ряде работ, анализирующих заболеваемость детей облученных лиц [106, 109, 339]. Корецкая Л.С. и др. [343] отмечает аналогичное среднее количество диагнозов у потомков ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, составляющее 5,19 на одного ребенка. Полиморбидный характер хронической соматической патологии требует специальной диспансеризации и качественного динамического медицинского наблюдения [344, 345].

Таким образом, сравнительный анализ обозначил следующие классы неопухолевой патологии и нозологические формы, которые значимо чаще наблюдались среди потомков работниц ПО «Маяк»: хроническая патология нижних дыхательных путей; аллергодерматозы; болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки; патология мышечного аппарата глаз и нарушения аккомодации и рефракции; эндокринно-обменные расстройства со значимым вкладом йододефицитных состояний щитовидной железы; деформирующие дорсопатии и юношеские хондропатии. Среди потомков облученных на производстве матерей отмечена склонность к полипатиям: в среднем,

диагностировано более пяти нозологических форм у каждого потомка до 15-летнего возраста.

### **5.2.2 Стандартизованное отношение неопухолевой заболеваемости среди потомков работниц ПО «Маяк»**

Цель этапа работы: анализ стандартизованного отношения неопухолевой заболеваемости потомков в зависимости от преконцептивной дозы внешнего гамма - облучения яичников.

Расчет стандартизованного отношения заболеваемости (СОЗ) в зависимости от производственного материнского облучения до зачатия был проведен методом прямой стандартизации с использованием внутреннего стандарта. Представлен анализ СОЗ применительно к тем нозологическим формам, превышение уровня которых до 15-летнего возраста отмечалось в группе потомков работниц ПО «Маяк».

Общая характеристика пролонгированного производственного облучения матерей-работниц ПО «Маяк» показала обширный размах доз внешнего гамма-облучения на гонады, составляющий 0,04-4048,5 мГр с медианой поглощенной дозы на яичник 167,4 мГр и интерквартильным размахом 36,8 - 533,0 мГр. Распределение потомков в зависимости от накопленной преконцептивной дозы внешнего гамма - облучения на гонады матери представлено в таблице 40.

Большинство потомков родились от матерей, подвергшихся радиационному воздействию на производстве в суммарной преконцептивной дозе внешнего гамма-облучения до 0,1 Гр (42,3% – 736 детей). В то же время, каждый десятый ребенок был рожден матерью, имевшей накопленную дозу внешнего гамма - облучения свыше 1 Гр (10,7% – 187 детей) со средней дозой, превышающей 1,5 Гр (1551,8 мГр – среди мальчиков; 1621,5 – среди девочек).

Таблица 40 – Распределение потомков в зависимости от накопленной прекоцептивной дозы внешнего гамма - облучения на гонады матери

| Интервал доз, мГр | Основная группа в целом (n=1742) |      |                   | Мальчики (n=902) |      |                   | Девочки (n=840) |      |                   |
|-------------------|----------------------------------|------|-------------------|------------------|------|-------------------|-----------------|------|-------------------|
|                   | абс.                             | %    | Средняя доза, мГр | абс.             | %    | Средняя доза, мГр | абс.            | %    | Средняя доза, мГр |
| 0,01-25,0         | 353                              | 20,3 | 9,8               | 188              | 20,8 | 9,7               | 165             | 19,6 | 9,8               |
| 25,1-100,0        | 383                              | 22,0 | 56,0              | 200              | 22,2 | 55,1              | 183             | 21,8 | 57,1              |
| 100,1-250,0       | 273                              | 15,7 | 166,6             | 138              | 15,3 | 166,2             | 135             | 16,1 | 167,1             |
| 250,1-500,0       | 267                              | 15,3 | 364,5             | 148              | 16,4 | 362,6             | 119             | 14,2 | 367,0             |
| 500,1-1000,0      | 279                              | 16,0 | 714,5             | 135              | 15,0 | 720,6             | 144             | 17,1 | 708,7             |
| >1000,0           | 187                              | 10,7 | 1586,8            | 93               | 10,3 | 1551,8            | 94              | 11,2 | 1621,5            |
| Всего             | 1742                             | 100  | 381,1             | 902              | 100  | 367,0             | 840             | 100  | 396,1             |

Анализ СОЗ проводился с учетом пола детей, возрастных интервалов 0-5, 5-10, 10-15 лет и накопленной прекоцептивной материнской дозы внешнего гамма-облучения на яичники. Предварительно было проведено относительно равномерное распределение детей исследуемой группы по дозовым категориям материнского облучения, представленный в таблице 41.

Таблица 41 – Распределение потомков в зависимости от накопленной прекоцептивной дозы внешнего гамма – облучения на гонады матери

| Интервал доз, мГр | Оба пола |       |                   | Мальчики |       |                   | Девочки |       |                   |
|-------------------|----------|-------|-------------------|----------|-------|-------------------|---------|-------|-------------------|
|                   | абс.     | %     | Средняя доза, мГр | абс.     | %     | Средняя доза, мГр | абс.    | %     | Средняя доза, мГр |
| < 20              | 309      | 17,7% | 8,0               | 162      | 18,0% | 7,7               | 147     | 17,5% | 8,3               |
| < 65              | 297      | 17,1% | 40,1              | 169      | 18,7% | 40,3              | 128     | 15,2% | 39,8              |
| < 180             | 292      | 16,8% | 112,2             | 142      | 15,7% | 116,8             | 150     | 17,9% | 107,8             |
| < 410             | 293      | 16,8% | 279,5             | 156      | 17,3% | 284,1             | 137     | 16,3% | 274,2             |
| < 830             | 293      | 16,8% | 587,5             | 145      | 16,1% | 587,2             | 148     | 17,6% | 587,9             |
| 830+              | 258      | 14,8% | 1405,6            | 128      | 14,2% | 1382,2            | 130     | 15,5% | 1428,5            |
| Всего             | 1742     | 100   | 381,1             | 902      | 100   | 367,0             | 840     | 100   | 396,1             |

Выделено шесть дозовых интервалов с минимальной дозовой группой менее 20 мГр и максимальной свыше 830 мГр, в каждой из которых относительное число потомков варьировало от 14,2 до 18,7%. Отмечено, что на дозовую категорию до 0,83 Гр приходилось более 85% детей облученных матерей. Итоги расчета СОЗ в зависимости от накопленной прекоцептивной материнской дозы внешнего гамма-облучения на гонады показаны в таблице 42. В целом, анализ СОЗ подтвердил преобладание уровня неопухолевых нозологий, отмеченных ранее среди детей облученных матерей.



Таблица 42 – Стандартизованное отношение неопухолевой заболеваемости потомков в зависимости от преконцептивной дозы внешнего гамма - облучения яичников

| Пол                                                                      | СОЗ<br>(95% ДИ) | Дозовые категории внешнего гамма-облучения яичников до зачатия, мГр |           |           |           |           |           |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                                                          |                 | < 20                                                                | < 65      | < 180     | < 410     | < 830     | 830+      | Всего     |
| Хроническая патология нижних дыхательных путей (J40-J47)                 |                 |                                                                     |           |           |           |           |           |           |
| Оба пола                                                                 | СОЗ             | 1,01                                                                | 2,45      | 2,15      | 1,78      | 1,41      | 2,02      | 1,79*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,21-2,96                                                           | 0,98-5,06 | 0,79-4,68 | 0,58-4,14 | 0,38-3,62 | 0,66-4,71 | 1,21-2,56 |
| Мальчики                                                                 | СОЗ             | 1,08                                                                | 2,59      | 3,1*      | 1,67      | 0,59      | 2,73      | 1,93*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,13-3,9                                                            | 0,84-6,04 | 1-7,22    | 0,34-4,86 | 0,02-3,3  | 0,74-6,98 | 1,18-2,98 |
| Девочки                                                                  | СОЗ             | 0,88                                                                | 2,02      | 0,86      | 1,91      | 2,64      | 1         | 1,55      |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,02-4,92                                                           | 0,24-7,29 | 0,02-4,81 | 0,23-6,88 | 0,54-7,7  | 0,03-5,59 | 0,74-2,85 |
| Аллергодерматозы (L20-L30)                                               |                 |                                                                     |           |           |           |           |           |           |
| Оба пола                                                                 | СОЗ             | 1,26*                                                               | 1,26*     | 1,08      | 1,19      | 1,09      | 0,97      | 1,14*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 1,05-1,5                                                            | 1,05-1,5  | 0,89-1,31 | 0,99-1,43 | 0,89-1,31 | 0,78-1,2  | 1,06-1,23 |
| Мальчики                                                                 | СОЗ             | 1,35*                                                               | 1,32*     | 1         | 1,18      | 1,05      | 0,87      | 1,14*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 1,06-1,7                                                            | 1,04-1,66 | 0,75-1,31 | 0,91-1,5  | 0,79-1,37 | 0,63-1,18 | 1,02-1,26 |
| Девочки                                                                  | СОЗ             | 1,16                                                                | 1,15      | 1,17      | 1,2       | 1,12      | 1,08      | 1,15*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,87-1,51                                                           | 0,85-1,53 | 0,89-1,52 | 0,9-1,57  | 0,85-1,46 | 0,79-1,44 | 1,03-1,28 |
| Болезни верхних отделов пищеварительного тракта (K20-K31)                |                 |                                                                     |           |           |           |           |           |           |
| Оба пола                                                                 | СОЗ             | 1,22*                                                               | 1,02      | 1,18      | 1,14      | 1,14      | 1,14      | 1,14*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 1-1,46                                                              | 0,82-1,24 | 0,96-1,43 | 0,93-1,38 | 0,93-1,38 | 0,91-1,4  | 1,05-1,23 |
| Мальчики                                                                 | СОЗ             | 1,23                                                                | 1,21      | 1,18      | 1,12      | 1,16      | 1,09      | 1,17*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,94-1,59                                                           | 0,93-1,56 | 0,88-1,56 | 0,84-1,46 | 0,87-1,53 | 0,79-1,47 | 1,04-1,3  |
| Девочки                                                                  | СОЗ             | 1,2                                                                 | 0,79      | 1,18      | 1,17      | 1,12      | 1,18      | 1,11      |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,9-1,57                                                            | 0,54-1,1  | 0,89-1,53 | 0,86-1,54 | 0,84-1,47 | 0,87-1,58 | 0,98-1,24 |
| Патология мышечного аппарата глаз (H49-H52)                              |                 |                                                                     |           |           |           |           |           |           |
| Оба пола                                                                 | СОЗ             | 1,06                                                                | 0,89      | 1,17      | 1,13      | 1,16      | 1,52*     | 1,14*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,86-1,3                                                            | 0,7-1,12  | 0,94-1,43 | 0,91-1,38 | 0,94-1,42 | 1,24-1,84 | 1,05-1,24 |
| Мальчики                                                                 | СОЗ             | 1,18                                                                | 0,89      | 0,86      | 1,16      | 0,8       | 1,31      | 1,03      |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,85-1,58                                                           | 0,63-1,24 | 0,57-1,24 | 0,84-1,57 | 0,53-1,16 | 0,93-1,79 | 0,89-1,17 |
| Девочки                                                                  | СОЗ             | 0,98                                                                | 0,94      | 1,39*     | 1,13      | 1,48*     | 1,7*      | 1,26*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,72-1,3                                                            | 0,67-1,28 | 1,07-1,77 | 0,83-1,49 | 1,14-1,88 | 1,31-2,16 | 1,13-1,4  |
| Эндокринные заболевания в целом (E00-E90)                                |                 |                                                                     |           |           |           |           |           |           |
| Оба пола                                                                 | СОЗ             | 1,28*                                                               | 1,15      | 1,25*     | 1,2*      | 1,2       | 1,14      | 1,21*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 1,07-1,52                                                           | 0,95-1,38 | 1,04-1,49 | 1-1,44    | 0,99-1,43 | 0,93-1,38 | 1,12-1,3  |
| Мальчики                                                                 | СОЗ             | 1,42*                                                               | 1,22      | 1,2       | 1,22      | 1,18      | 1,08      | 1,22*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 1,11-1,79                                                           | 0,95-1,55 | 0,91-1,55 | 0,94-1,56 | 0,89-1,52 | 0,8-1,43  | 1,1-1,36  |
| Девочки                                                                  | СОЗ             | 1,14                                                                | 1,07      | 1,3*      | 1,18      | 1,22      | 1,19      | 1,19*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,87-1,48                                                           | 0,8-1,42  | 1,02-1,65 | 0,9-1,53  | 0,94-1,55 | 0,9-1,55  | 1,07-1,32 |
| Тиреоидная неопухолевая патология (E00-E07)                              |                 |                                                                     |           |           |           |           |           |           |
| Оба пола                                                                 | СОЗ             | 1,53                                                                | 1,26      | 2,82*     | 1,49      | 2,06*     | 2,23*     | 1,89*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,86-2,53                                                           | 0,65-2,21 | 1,84-4,15 | 0,82-2,51 | 1,24-3,22 | 1,32-3,53 | 1,54-2,28 |
| Мальчики                                                                 | СОЗ             | 1,18                                                                | 1,35      | 2,43*     | 1,46      | 1,85      | 1,49      | 1,61*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,38-2,74                                                           | 0,5-2,94  | 1,11-4,62 | 0,53-3,17 | 0,74-3,8  | 0,48-3,46 | 1,14-2,2  |
| Девочки                                                                  | СОЗ             | 1,83                                                                | 1,23      | 3,05*     | 1,55      | 2,21*     | 2,77*     | 2,12*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,88-3,37                                                           | 0,45-2,69 | 1,78-4,88 | 0,67-3,05 | 1,14-3,86 | 1,47-4,73 | 1,64-2,69 |
| Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в целом (M00-M99) |                 |                                                                     |           |           |           |           |           |           |
| Оба пола                                                                 | СОЗ             | 1,15                                                                | 1,05      | 1,04      | 1         | 1,03      | 1,24*     | 1,08*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,95-1,38                                                           | 0,86-1,27 | 0,85-1,26 | 0,81-1,22 | 0,84-1,25 | 1,01-1,51 | 1-1,17    |
| Мальчики                                                                 | СОЗ             | 1,24                                                                | 1,06      | 1,08      | 1,05      | 0,79      | 0,98      | 1,04      |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,96-1,58                                                           | 0,81-1,37 | 0,8-1,42  | 0,79-1,36 | 0,57-1,08 | 0,7-1,32  | 0,93-1,16 |
| Девочки                                                                  | СОЗ             | 1,06                                                                | 1,04      | 1,01      | 0,94      | 1,28      | 1,53*     | 1,13*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,79-1,38                                                           | 0,75-1,39 | 0,76-1,32 | 0,69-1,27 | 0,98-1,64 | 1,17-1,97 | 1,01-1,26 |
| Деформирующие дорсопатии (M40-M43)                                       |                 |                                                                     |           |           |           |           |           |           |
| Оба пола                                                                 | СОЗ             | 1,26                                                                | 1,04      | 1,28      | 1,1       | 1,13      | 1,53*     | 1,21*     |
|                                                                          | 95 % ДИ         | 0,92-1,67                                                           | 0,73-1,43 | 0,93-1,71 | 0,78-1,5  | 0,81-1,54 | 1,12-2,05 | 1,07-1,37 |

Продолжение таблицы 42

| Пол      | СОЗ<br>(95% ДИ) | Дозовые категории внешнего гамма-облучения яичников до зачатия, мГр |           |           |           |           |           |           |
|----------|-----------------|---------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|          |                 | < 20                                                                | < 65      | < 180     | < 410     | < 830     | 830+      | Всего     |
| Мальчики | СОЗ             | 1,31                                                                | 0,89      | 1,27      | 0,9       | 0,97      | 1,27      | 1,09      |
|          | 95 % ДИ         | 0,82-1,98                                                           | 0,51-1,44 | 0,76-1,98 | 0,5-1,48  | 0,54-1,6  | 0,74-2,04 | 0,89-1,32 |
| Девочки  | СОЗ             | 1,22                                                                | 1,24      | 1,27      | 1,3       | 1,25      | 1,76*     | 1,33*     |
|          | 95 % ДИ         | 0,78-1,8                                                            | 0,77-1,9  | 0,83-1,87 | 0,84-1,93 | 0,81-1,86 | 1,18-2,53 | 1,13-1,56 |

Примечание: \* – статистически значимые различия

Так, выявлено статистически значимое превышение хронической патологии нижних дыхательных путей в целом в группе потомков облученных матерей (СОЗ 1,79 [1,21-2,56]). Помимо преобладания данной патологии среди мальчиков до 15 - летнего возраста по сумме наблюдений (СОЗ 1,93 [1,18-2,98]), отмечено превышение этого класса среди потомков мужского рода от матерей с накопленной прекоцептивной дозой на гонады в диапазоне от 65 до 180 мГр (СОЗ 3,1 [1-7,22]).

Аллергодерматозы регистрировались в группе потомков работниц ПО «Маяк» существенно чаще, чем среди детей необлученных родителей как в целом по группе (СОЗ 1,14 [1,06-1,23]), так и при разделении по полу: среди мальчиков - СОЗ 1,14 [1,02-1,26], среди девочек - СОЗ 1,15 [1,03-1,28]. Установлено значимое преобладание числа детских аллергодерматозов в дозовых категориях материнского прекоцептивного облучения до 65 мГр.

Класс «Болезни верхних отделов пищеварительного тракта» значимо чаще регистрировался среди детей облученных матерей: суммарно по группе – СОЗ 1,14 [1,05-1,23]; среди мальчиков – СОЗ 1,17 [1,04-1,3]; среди девочек близко к статистически значимому – СОЗ 1,11 [0,98-1,24]. Наблюдалось значимое превышение данной патологии среди потомков матерей с прекоцептивной дозой внешнего гамма-облучения на гонады до 20 мГр.

Патология мышечного аппарата глаз чаще регистрировалась в группе детей облученных матерей (СОЗ 1,14 [1,05-1,24]) за счет вклада девочек (СОЗ 1,26 [1,13-1,4]), особенно в интервалах прекоцептивных доз матери 65-180 мГр (СОЗ 1,39 [1,07-1,77]) и свыше 830 мГр.

Анализ эндокринной патологии показал статистически значимое превышение СОЗ при дозах на яичники менее 20 мГр и в диапазоне от 180 до

410 мГр. Отмечен весомый вклад тиреоидной неопухолевой патологии среди потомков работниц ПО «Маяк»: СОЗ 1,89 [1,54-2,28] суммарно, среди мальчиков – СОЗ 1,61 [1,14-2,2], среди девочек – 2,12 [1,64-2,69].

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани по классу в целом значимо преобладали у потомков облученных матерей: СОЗ 1,08 [1-1,17]. Установлено статистически значимое превышение этой патологии у девочек, чьи матери подверглись преконцептивному облучению более 830 мГр. Анализ деформирующих дорсопатий также подтвердил более высокий уровень данной патологии среди потомков облученных матерей (СОЗ 1,21 [1,07-1,37]) с наибольшим вкладом потомков-девочек в дозовом интервале свыше 830 мГр (СОЗ 1,76 [1,18-2,53]).

Таким образом, анализ стандартизованного отношения неопухолевой заболеваемости потомков в зависимости от преконцептивной дозы внешнего гамма - облучения яичников обозначил преобладание над контролем тех же нозологических групп неопухолевой патологии у детей до 15-летнего возраста, что и при начальном анализе. Обозначены дозовые интервалы преконцептивного облучения матерей на производстве, в которых неопухолевая заболеваемость потомков была статистически значимо выше. Важно отметить, что у большинства потомков основной группы матери подверглись профессиональному преконцептивному внешнему гамма-облучению в дозах до 1 Гр. Анализ неканцерогенных эффектов отметил значимый вес многих нозологий в категориях малых доз: хронической патологии нижних дыхательных путей, аллергодерматозов, болезней верхних отделов пищеварительного тракта, эндокринопатий в целом. Кроме того, в интервале преконцептивных доз на яичники свыше 0,5 Гр прослеживалась явная тенденция к вовлечению соединительно-тканых структур: значимый рост болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани и, в частности, деформирующих дорсопатий, и патологии мышечного аппарата глаз. Возможный струмогенный эффект преконцептивного облучения яичников проявлялся у потомков в категории доз свыше 65 мГр.

### **5.2.3 Анализ эндокринной патологии и факторов риска её развития у потомков работниц ПО «Маяк»**

Учитывая значимость отличий эндокринопатий среди потомков облученных и необлученных родителей, была проведена дополнительная оценка с применением факторного анализа для поиска ведущих компонентов и количественного соотношения разного рода факторов, в том числе радиационных, в генезе эндокринных нарушений.

Роль различных, помимо радиационных, факторов в развитии эндокринно-обменной патологии у потомков изучается во многих исследованиях. Так, Lane M. и соавт. [346] и McPherson N.O. и соавт. [347, 348] отводят избыточному весу родителей немаловажное место в программировании фенотипов потомства и склонности к ожирению и метаболическим сдвигам. Влияние материнского стресса на эндокринные и поведенческие дисфункции у потомства первого поколения описывают в своей работе Matthews S.G. и соавт. [349]. Компенсацию хронических заболеваний и нарушений психического здоровья матери рассматривают в качестве важных аспектов в ведении пациенток перед планируемой беременностью Lassi Z.S. и соавт. [350]. Гормональные и метаболические нарушения во взрослом возрасте и бóльшую восприимчивость к развитию ожирения описывают у потомков курящих Santos-Silva A.P. и соавт. [351]. Коллективы авторов акцентируют внимание на трансгенерационных эпигенетических эффектах и многообразии факторов, неблагоприятно воздействующих на онтогенез [350, 352].

Цель этапа работы: анализ эндокринно-обменных расстройств и факторов их развития у потомков работниц ПО «Маяк», подвергшихся пролонгированному преконцептивному внешнему гамма-облучению на производстве.

Исследование проведено на основе ранее описанной выборки потомков работниц ПО «Маяк» и группы сравнения, сформированной путем подбора соответствующих контролей (глава 4, стр. 164). Данные о состоянии здоровья

матерей-работниц ПО «Маяк», в том числе наличие хронической патологии, вредных привычек, акушерско-гинекологический анамнез, получены из медицинских карт персонала ПО «Маяк». Проанализированы случаи впервые зарегистрированных диагнозов Класса IV «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» (E00-E90) МКБ-10 [241] у детей до 15-летнего возраста.

Среди потомков работниц ПО «Маяк» было зарегистрировано 125 диагнозов, относящихся к эндокринно-обменной патологии, у 99 детей. В группе сравнения описано 479 диагнозов у 360 детей. Статистически значимых различий по частоте эндокринно-обменных расстройств в целом среди потомков облученных и интактных матерей не найдено. Существенной разницы в соотношении всей эндокринно-обменной патологии по полу не установлено: в среднем, она была зарегистрирована у каждого третьего ребенка в сравниваемых группах, как среди мальчиков, так и среди девочек. Структура эндокринно-обменной патологии в исследуемых группах представлена на рис. 17.

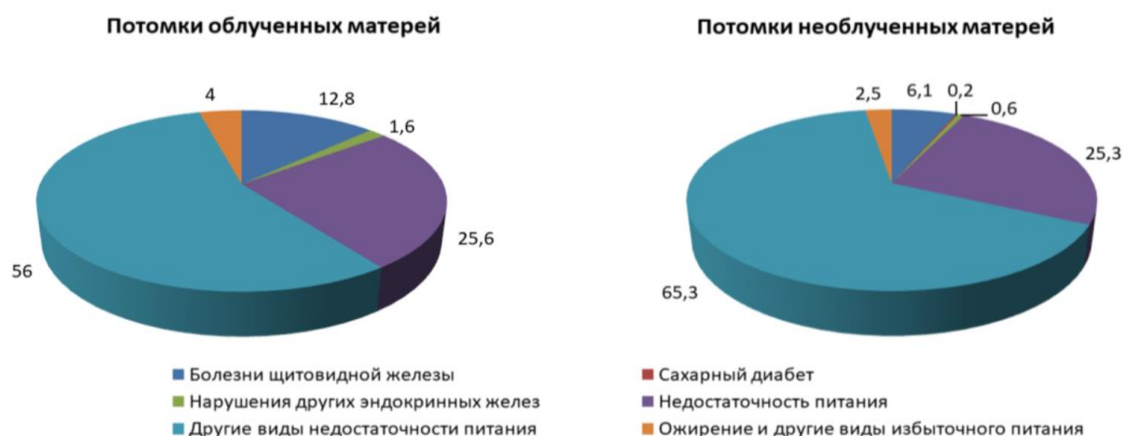


Рисунок 17 – Структура эндокринно-обменной патологии в группах (%)

Ведущими нозологическими формами в обеих группах были недостаточность питания (E40-E64) и недостаточность витамина D (E55), характерные для детей раннего возраста, без статистически значимых различий.

Среди болезней щитовидной железы в обеих группах наиболее часто диагностировались патологические состояния, связанные с нарушением её функции вследствие снижения потребления йода (E01). В группе потомков

облученных матерей вся патология щитовидной железы была представлена йододефицитными состояниями - 16 случаев (12,8% всей эндокринно-обменной патологии). В группе сравнения из 29 диагнозов 24 случая были отнесены к йододефицитным расстройствам (5% всей эндокринно-обменной патологии). Чаще эта нозология встречалась среди девочек: в основной группе в 7 раз чаще, чем у мальчиков (14 случаев у девочек, 2 случая у мальчиков); в группе сравнения – в 5 раз чаще (20 случаев против 4). Обращает на себя внимание статистически значимое превышение частоты патологии щитовидной железы в группе потомков облученных матерей как в целом ( $p=0,018$ ), так и по йододефицитным состояниям ( $p=0,004$ ). Основной вклад вносила подгруппа девочек, чьи матери контактировали с источниками ионизирующих излучений на производстве, существенно отличаясь от подгруппы девочек от интактных матерей (17,5% всей эндокринно-обменной патологии против 7,8%,  $p=0,017$ ).

В группе потомков лиц, не имевших профессиональных контактов с источниками радиации, диагностирован один случай тиреотоксикоза. Случаев рака щитовидной железы среди детей до 15-летнего возраста в обеих группах не выявлено.

Интересно отметить, что, если в настоящее время рост распространенности ожирения среди детей и подростков приобретает характер эпидемии [353], то в исследуемых группах среди 1190 детей 1949-1969 г.р. до 15-летнего возраста выявлено всего 17 случаев ожирения (4% всей эндокринно-обменной патологии в основной группе и 2,5% в группе сравнения,  $p>0,05$ ). Нарушения других эндокринных желез были представлены в группах в единичных случаях: патология вилочковой железы у девочки в основной группе, синдром Иценко-Кушинга и неуточненный сахарный диабет у двух девочек в группе сравнения, нарушения полового созревания у двух мальчиков в обеих группах.

Таким образом, анализ структуры эндокринопатий в группе обозначил статистически значимое преобладание у потомков облученных матерей тиреоидной патологии в целом и йододефицитных состояний с основным вкладом подгруппы девочек.

Описание состояния соматического здоровья и гинекологического статуса матерей, течения беременности и родов, антропометрических параметров новорожденных, проведенное на основании анализа архивной медицинской документации, представлено ранее (глава 4, стр. 169-171). Кроме описанного анализа акушерско-гинекологического анамнеза матерей, гестационного возраста потомков, многоплодия, течения беременности и родов, паритета родов, вредных привычек и хронической патологии матерей, с учетом вероятных факторов риска эндокринопатий, были проанализированы особенности вскармливания детей на первом году жизни. Так, средняя длительность грудного вскармливания в сравниваемых группах не различалась (5 месяцев в основной группе детей и 5,3 месяца в группе сравнения). Средний возраст полного перехода на искусственное вскармливание в обеих группах был одинаков (7 месяцев). Средний возраст появления первых зубов у детей в обеих группах совпал и составил 7,2 месяца.

Среди работниц ПО «Маяк» эндокринная патология диагностирована до зачатия ребенка у 26 матерей (10,9%), и в большинстве случаев относилась к заболеваниям щитовидной железы. Удельный вес диффузного увеличения щитовидной железы среди них составлял 73,1% (19 случаев). Среди матерей исследуемой группы потомков зарегистрировано 7 случаев тиреотоксикоза, три случая очагового поражения щитовидной железы, представленные узловой трансформацией и кистозным перерождением. Сахарный диабет диагностирован у трех женщин (инсулинозависимый тип у одной матери, инсулинорезистентный у двух женщин).

С целью выявления латентных факторов, объясняющих соотношения между изучаемыми переменными, в исследуемой группе детей был проведен факторный анализ методом главных компонент с вращением Quartimax raw (табл. 43). В группе потомков матерей - персонала ПО «Маяк» среди 19-ти характеристик выделено пять комплексных независимых факторов. Наиболее значимым был фактор, характеризующий вскармливание ребенка на первом году жизни, - 25,5% дисперсии, при этом факторные нагрузки переменных «Грудное вскармливание» и «Смешанное вскармливание» составляли 0,74 и 0,73 соответственно.

Таблица 43 – Результаты факторного анализа. Основная группа

| Factor Loadings (Quartimax raw) (Основная группа) Extraction: Principal components (Marked loadings are >,700000) |                  |                   |                  |                  |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| Переменные                                                                                                        | Factor - 1       | Factor - 2        | Factor - 3       | Factor - 4       | Factor - 5       |
| Возраст матери                                                                                                    | 0,172929         | -0,660716         | -0,047695        | -0,117954        | 0,302744         |
| Число предыдущих беременностей                                                                                    | -0,073353        | <b>-0,862886*</b> | 0,022945         | 0,152238         | -0,062597        |
| Число предыдущих аборт                                                                                            | -0,048162        | <b>-0,785634*</b> | -0,009262        | 0,366926         | -0,009855        |
| Гестационный возраст ребенка                                                                                      | 0,415836         | 0,055603          | 0,011112         | 0,577587         | 0,272772         |
| Многоплодие                                                                                                       | 0,417289         | 0,057496          | -0,087796        | 0,578432         | 0,197738         |
| Вес при рождении                                                                                                  | 0,277129         | 0,000048          | 0,071490         | <b>0,709968*</b> | 0,029943         |
| Рост при рождении                                                                                                 | 0,209160         | 0,025944          | 0,121073         | <b>0,790746*</b> | 0,037937         |
| Окружность головы при рождении                                                                                    | 0,019973         | -0,230265         | -0,087369        | <b>0,843887*</b> | -0,166617        |
| Окружность груди при рождении                                                                                     | 0,006657         | -0,234278         | -0,083133        | <b>0,821382*</b> | -0,123916        |
| Грудное вскармливание                                                                                             | <b>0,742631*</b> | 0,072895          | 0,021931         | 0,384141         | 0,074252         |
| Смешанное вскармливание                                                                                           | <b>0,726990*</b> | 0,014717          | 0,029759         | 0,355578         | -0,061616        |
| Искусственное вскармливание                                                                                       | 0,684204         | -0,066150         | -0,052591        | 0,170433         | -0,214341        |
| Жилищные условия                                                                                                  | 0,118287         | -0,287306         | 0,199877         | 0,198907         | 0,158942         |
| Доза антенатального облучения                                                                                     | -0,110278        | 0,214563          | 0,144059         | -0,256413        | 0,519759         |
| Употребление алкоголя матерью                                                                                     | 0,004485         | 0,035719          | <b>0,893643*</b> | 0,018719         | 0,020763         |
| Курение матери                                                                                                    | 0,000565         | -0,032477         | <b>0,895181*</b> | -0,064482        | 0,064734         |
| Доза на гонады**                                                                                                  | -0,046999        | -0,096810         | 0,085318         | -0,039079        | <b>0,804817*</b> |
| Хронические заболевания матери                                                                                    | -0,172441        | 0,263357          | -0,065706        | 0,328299         | 0,170604         |
| Течение настоящей беременности                                                                                    | -0,322515        | 0,170150          | -0,121195        | 0,294677         | 0,140622         |

Примечание: \*- значимые факторные нагрузки; \*\* - накопленные поглощенные дозы внешнего гамма-облучения на яичники

Второй фактор, включающий в себя акушерский анамнез матери и описывающий число предыдущих беременностей и аборт (факторные нагрузки переменных 0,86 и 0,78) составлял 11,1% общей дисперсии. Фактор, характеризующий вредные привычки матерей – употребление алкоголя и курение (факторные нагрузки по 0,89), вносил 9,8% в дисперсию. В четвертом факторе относительно равномерную нагрузку несли переменные, характеризующие антропометрический статус новорожденного, объясняя 7,3% общей дисперсии. Наименьший вклад в дисперсию – 6,2%, вносил фактор, характеризующий прекоцептивное облучение матерей с высокой факторной нагрузкой переменной «Доза на гонады» (0,8); факторная нагрузка переменной, характеризующей антенатальное облучение, была достаточно высокой и достигала 0,52.



Таким образом, факторный анализ методом главных компонент позволил выявить латентные факторы, объясняющие связи между наблюдаемыми признаками. В конечном результате факторного анализа прослеживается ожидаемая структура: обнаружена значимая роль комплекса факторов, исходящих, как со стороны матери, так и со стороны ребенка. Среди переменных, относящихся к материнским, важную роль играл акушерский анамнез с паритетом беременностей и их искусственным прерыванием и вредные привычки матерей. Среди переменных, описывающих развитие ребенка, наиболее значимыми оказались тип вскармливания на первом году жизни и показатели морфометрического статуса новорожденных.

Следует особо отметить, что факторный анализ выделил фактор прекоцептивного облучения матерей на производстве (6,2% дисперсии) с высокой нагрузкой переменной «Доза на гонады» (0,8), характеризующей индивидуальные накопленные дозы прекоцептивного внешнего гамма-облучения матерей.

#### **5.2.4 Заключение по разделу**

Ретроспективный анализ неопухолевой патологии выявил статистически значимое превышение уровня неопухолевой заболеваемости среди потомков работниц ПО «Маяк» по целому ряду нозологических групп: хронической патологии нижних дыхательных путей; аллергодерматозам; болезням верхних отделов пищеварительного тракта; патологии мышечного аппарата глаз; эндокринным заболеваниям в целом; тиреоидной неопухолевой патологии по сумме наблюдений и значимым вкладом подгруппы девочек; болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани в целом и, в том числе, деформирующим дорсопатиям. Отмечена высокая частота полипатий в группе

потомков матерей, подвергшихся до зачатия радиационному воздействию на производстве.

Анализ стандартизованного отношения неопухолевой заболеваемости в зависимости от категорий доз преконцептивного внешнего гамма-облучения матерей на ПО «Маяк», в целом, подтвердил преобладание указанных нозологических групп неопухолевой патологии у детей до 15-летнего возраста по сравнению с контролем. Обозначены дозовые категории материнского преконцептивного производственного облучения, при которых наблюдалось статистически значимое превышение уровня некоторых нозологий, что не исключают особую роль преконцептивного облучения яичников в развитии неканцерогенной патологии у потомков.

Статистически значимое преобладание у потомков облученных матерей тиреоидной патологии в целом и йододефицитных состояний с основным вкладом подгруппы девочек послужило основанием для проведения факторного анализа эндокринной патологии среди 1190 детей, родившихся в ЗАТО Озерск, 238 из которых являлись потомками работниц ПО «Маяк». Факторный анализ в группе потомков работниц атомного производства выделил пять факторов, характеризующих: вскармливание детей на первом году жизни (25,5% дисперсии); акушерский анамнез матерей (11,1% дисперсии); вредные привычки матерей (9,8% дисперсии); антропометрический статус новорожденных (7,3% общей дисперсии) и преконцептивное облучение матерей (6,2% дисперсии); показана высокая факторная нагрузка переменной «Доза на гонады» (0,8). Проведенное исследование позволило комплексно оценить эндокринно-обменные расстройства у потомков облученных на производстве матерей и рассмотреть значимость различных, в том числе нерадиационных, факторов для их развития.

### 5.3 Заключение по главе 5

Последствия преконцептивного облучения родителей в виде неопухолевого патологического процесса у потомков остаются одним из спорных вопросов радиационной эпидемиологии. Специфика реагирования различных органов и систем в ответ на преконцептивное облучение сложна для изучения, поскольку их повреждение может быть связано не только с радиационным воздействием, но и с множеством факторов нерадиационной природы. Вместе с тем, анализ возможной роли преконцептивного облучения родителей, как потенциального фактора неопухолевых мультифакторных заболеваний у детей, необходим для разработки профилактических мер в отношении персонала радиационно-опасных производств и их потомков.

Ретроспективный анализ неопухолевого патологического процесса у детей до 15-летнего возраста проведен в когорте детей ЗАТО г. Озерск, родившихся в 1949-1973 гг. и проживавших в городе. С целью оценки неопухолевого патологического процесса у потомков работников ПО «Маяк» проведен сравнительный анализ среди 13880 детей, из которых у 9321 ребенка родители подверглись преконцептивному пролонгированному внешнему гамма-облучению на производстве.

Структура ведущих классов неопухолевого патологического процесса в группах не различалась: «Болезни органов дыхания», «Болезни кожи и подкожной клетчатки» и «Болезни органов пищеварения». Между тем, более высокие интенсивные показатели заболеваемости среди потомков облученных родителей наблюдались для следующих неопухолевых классов и нозологий: бронхиальной астмы; болезней верхних отделов желудочно-кишечного тракта; заболеваний кожи и подкожной клетчатки, включая аллергодерматозы; болезней нервной системы со значимым вкладом воспалительных заболеваний центральной нервной системы; болезней глаза и его придаточного аппарата, в том числе, патологии глазных мышц и нарушений аккомодации и рефракции; заболеваний костно-

мышечной системы и соединительной ткани с существенным удельным весом дорсопатий и остеохондропатий; хронического пиелонефрита среди девочек.

Риск «Психических расстройств и расстройств поведения», в целом и по подклассам «Расстройства психологического развития» и «Умственная отсталость», среди потомков работников ПО «Маяк» был значимо ниже, чем в группе сравнения. Исключением стали «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства», значимо чаще зарегистрированные в основной группе, не сопровождающиеся, однако, психоорганическими состояниями. Анализ накопленных доз облучения родителей на производстве и психических расстройств у потомков не обозначил значимых тенденций.

В классе «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» среди потомков работников ПО «Маяк» отмечено существенное преобладание тиреоидной патологии и, в частности, йододефицитных состояний, которые диагностировались в более раннем возрасте, чем в группе сравнения, и, как правило, относились к преконцептивному облучению родителей в области малых доз. Малигнизация патологии щитовидной железы в дальнейшем у потомков облученных и необлученных родителей значимо не различалась.

Несмотря на многообразие органов и систем, подверженных патологическим изменениям у потомков облученных родителей, напрямую связать наличие неопухолевой патологии с радиационным воздействием на родителей не представляется возможным. Каждая рассмотренная нозологическая форма патогенетически могла быть связана с другими, отличными от радиационного фактора, механизмами. Вместе с тем, важно указать на склонность к аллергопатологии, специфичность патологии щитовидной железы и вовлеченность соединительной ткани у детей основной группы, что согласуется с другими наблюдениями в когортах потомков облученных родителей.

Облучение женской репродуктивной системы и материнского организма в целом, помимо индукции мутаций в яйцеклетках и их предшественниках, может привести к нарушениям ante- и постнатального развития потомства за счет

изменений физиологического состояния самих репродуктивных органов, плаценты, органов нейроэндокринной регуляции, снижения адаптивных возможностей организма [354-356]. Ретроспективный анализ неопухолевого патологического до 15-летнего возраста среди 10581 ребенка из детского населения ЗАТО Озёрск, среди которых 1742 ребенка являлись потомками работниц ПО «Маяк», подвергшихся прекоцептивному облучению на производстве, отметил ведущие позиции болезней органов дыхания, болезней кожи и подкожной клетчатки с преобладанием аллергодерматозов, заболеваний органов пищеварения за счет гастродуоденальной и гепатобилиарной патологии.

Статистически значимые различия с группой сравнения получены для следующих нозологий, чаще диагностированных среди потомков облученных матерей: хронической патологии нижних дыхательных путей; аллергодерматозам; болезням верхних отделов пищеварительного тракта; патологии мышечного аппарата глаз; эндокринным заболеваниям в целом; неопухолевого патологического щитовидной железы по сумме наблюдений и среди девочек; болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани в целом и, в частности, деформирующим дорсопатиям. Среди потомков матерей, подвергшихся прекоцептивному радиационному воздействию на производстве, выявлена более высокая частота полипатий, чем в контроле.

Анализ стандартизованного отношения неопухолевого заболеваемости в зависимости от категорий доз прекоцептивного внешнего гамма-облучения матерей на ПО «Маяк» подтвердил более высокую заболеваемость потомков облученных матерей в указанных подклассах и обозначил дозовые интервалы, в которых их частота статистически значимо превышала внутренний стандарт. Так, отмечен рост патологии костно-мышечной системы и соединительной ткани и, в том числе, деформирующих дорсопатий, и патологии мышечного аппарата глаз у потомков в категории прекоцептивных доз на яичники свыше 0,5 Гр; увеличение неопухолевого тиреопатологии – в категории доз свыше 65 мГр.

Факторный анализ эндокринной патологии у потомков работниц ПО «Маяк» выделил пять факторов, характеризующих: вскармливание детей на

первом году жизни (25,5% дисперсии); акушерский анамнез матерей (11,1% дисперсии); вредные привычки матерей (9,8% дисперсии); антропометрический статус новорожденных (7,3% общей дисперсии) и прекоцептивное облучение матерей (6,2% дисперсии); отмечена высокая факторная нагрузка переменной, характеризующей накопленные прекоцептивные дозы внешнего гамма-облучения на яичники (0,8).

Выявленные особенности неопухолевой патологии у детей работников ПО «Маяк» могут быть использованы при медицинском мониторинге потомков лиц, подвергшихся пролонгированному радиационному воздействию на производстве, для формирования групп риска и ранней диагностики данных состояний.

## ГЛАВА 6. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ У ПОТОМКОВ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК»

Материалы главы опубликованы в:

Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Денисова Е.В., Сокольников М.Э. Риск злокачественных новообразований центральной нервной системы среди потомков лиц, подвергшихся производственному радиационному воздействию // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2024. – №9(3). – С. 8-18.

Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Сокольников М.Э. Риск злокачественных новообразований у первого поколения потомков работниц производственного объединения «Маяк» // Радиация и риск. – 2021. – Т. 30, № 4. – С.143-155.

Соснина С.Ф., Окатенко П.В. Последствия материнского преконцептивного облучения: солидные раки у потомков в первом поколении // Радиация и риск. – 2019. – Т. 28, № 3. – С.132-144.

Соснина С.Ф., Кабирова Н.Р., Сокольников М.Э., Окатенко П.В. Риск онкогематологической патологии у детей персонала радиационно опасного производства // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 30–39.

Соснина С.Ф., Мартиненко И.А., Сокольников М.Э. Злокачественные опухоли центральной нервной системы у детей работников атомного производства // Вопросы онкологии. – 2018. – Том 64, №6. – С. 745-751.

Соснина С.Ф., Кабирова Н.Р., Сокольников М.Э., Окатенко П.В. Гемобласты у потомков работников радиационно опасных производств // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 4. – С. 23–30.

Согласно многочисленным экспериментальным исследованиям, воздействие радиации может вызывать различные виды опухолей у следующего поколения [25, 28]. Тем не менее, вклад радиационного воздействия на родителей в канцерогенез у потомков облученных людей остается открытой проблемой.

В отношении риска возникновения отдаленных последствий, в том числе ЗНО, у облученных людей и их потомков первых двух поколений отмечено, что в результате воздействия радиации происходят повреждения, вызывающие генетические и эпигенетические изменения, приводящие к изменению уровня экспрессии белков вследствие изменения метилирования остатков цитозина в ДНК, модификации гистонов и регуляции экспрессии микро-РНК, что способствует онкогенезу [357].

## **6.1 Канцерогенный риск у потомков работников ПО «Маяк»**

### **6.1.1 Онкосмертность среди потомков работников ПО «Маяк»**

Цель исследования – сравнительный анализ ЗНО как причин смерти у потомков работников ПО «Маяк».

Исследование проведено в когорте из 19999 человек, 12836 из которых являлись потомками работников ПО «Маяк» (6551 мужчин – 51%, 6285 женщин – 49%) и 7163 – потомками необлученных на производстве родителей (3650 мужчин – 51%, 3513 женщин – 49%). Группы сопоставимы по годам рождения (1949-1973 гг.), полу, факту рождения в ЗАТО г. Озерск. Наблюдение за потомками продолжалось до 31.12.2020 г.

Злокачественные новообразования как основные причины смерти занимали в обеих группах третье по частоте место после «Травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин» и «Болезней системы кровообращения»: 429 случаев – 33,4 на  $10^3$  в основной группе, 216 случаев – 30,2 на  $10^3$  в группе сравнения, статистически значимо не различаясь:  $\chi^2=1,57$ ,  $p=0,21$ .

Среди потомков мужского пола ЗНО регистрировались чаще: 57,7% всех ЗНО в основной группе – 247 случаев (37,7 на  $10^3$ ), 58,8% в группе сравнения –



127 (34,8 на  $10^3$ ) без статистически значимых различий,  $\chi^2=0,56$ ,  $p=0,45$ . Среди потомков женского пола в основной группе зарегистрировано 182 случая ЗНО (28,9 на  $10^3$ ), что незначимо превышало 89 случаев (25,3 на  $10^3$ ) среди женщин в группе сравнения,  $\chi^2=1,1$ ,  $p=0,29$ .

Средний возраст смерти от ЗНО среди потомков облученных и необлученных на производстве родителей различался мало и достигал  $49,0 \pm 7,5$  лет в основной группе и  $50,0 \pm 7,4$  года в группе сравнения.

Случаи смерти от ЗНО регистрировались в основной группе в период 1954-2020 гг. (в группе сравнения – 1958-2020 гг.), пик смертности от ЗНО приходился в группах на календарный период 2010-2020 гг. (53,6% всех случаев в основной группе, 48,2% в контроле), что, безусловно, можно объяснить постарением наблюдаемой когорты.

Анализ спектра ЗНО по основным классам МКБ (табл. 44) показал малые различия между группами. Так, ведущими классами в обеих группах были ЗНО органов пищеварения, средний возраст смерти от которых достигал 51 год в основной группе и 52 года в группе сравнения. Второе по частоте место в основной группе занимали «Злокачественные новообразования костей, соединительной ткани, кожи и молочной железы» (коды 170-175 по МКБ-9), большей частью представленные ЗНО молочных желез (67,2% всех случаев из этого класса в основной группе, 62,9% – в группе сравнения,  $\chi^2=1,47$ ,  $p=0,23$ ).

Таблица 44 – ЗНО как причины смерти за 1949-2020 гг. (по классам МКБ-9)

| Основная группа                                                    |      |                     |      |                       |      | Группа сравнения    |      |                     |      |                      |      | Сравнительный анализ |       |             |       |          |       |
|--------------------------------------------------------------------|------|---------------------|------|-----------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------------------|------|----------------------|-------|-------------|-------|----------|-------|
| Мужчины<br>(n=6551)                                                |      | Женщины<br>(n=6285) |      | Оба пола<br>(n=12836) |      | Мужчины<br>(n=3650) |      | Женщины<br>(n=3513) |      | Оба пола<br>(n=7163) |      | Мужчины              |       | Женщины     |       | Оба пола |       |
| Абс.                                                               | %    | Абс.                | %    | Абс.                  | %    | Абс.                | %    | Абс.                | %    | Абс.                 | %    | $\chi^2$             | p     | $\chi^2$    | p     | $\chi^2$ | p     |
| ЗНО губы, полости рта и глотки (140-149)                           |      |                     |      |                       |      |                     |      |                     |      |                      |      |                      |       |             |       |          |       |
| 29                                                                 | 11,7 | 2                   | 1,1  | 31                    | 7,2  | 6                   | 4,7  | 1                   | 1,1  | 7                    | 3,2  | 5,31*                | 0,021 | F-test=1    | >0,05 | 5,01*    | 0,025 |
| ЗНО органов пищеварения и брюшины (150-159)                        |      |                     |      |                       |      |                     |      |                     |      |                      |      |                      |       |             |       |          |       |
| 78                                                                 | 31,6 | 51                  | 28,0 | 129                   | 30,1 | 40                  | 31,5 | 22                  | 24,7 | 62                   | 28,7 | 0,18                 | 0,67  | 1,05        | 0,31  | 0,95     | 0,33  |
| ЗНО органов дыхания и грудной клетки (160-165)                     |      |                     |      |                       |      |                     |      |                     |      |                      |      |                      |       |             |       |          |       |
| 44                                                                 | 17,8 | 10                  | 5,5  | 54                    | 12,6 | 29                  | 22,8 | 1                   | 1,1  | 30                   | 13,9 | 0,5                  | 0,48  | F-test=0,11 | >0,05 | 0,0004   | 0,98  |
| ЗНО костей, соединительной ткани, кожи и молочной железы (170-175) |      |                     |      |                       |      |                     |      |                     |      |                      |      |                      |       |             |       |          |       |
| 13                                                                 | 5,3  | 51                  | 28,0 | 64                    | 14,9 | 8                   | 6,3  | 19                  | 21,4 | 27                   | 12,5 | 0,05                 | 0,83  | 2,33        | 0,13  | 1,5      | 0,22  |
| ЗНО мочеполовых органов (179-189)                                  |      |                     |      |                       |      |                     |      |                     |      |                      |      |                      |       |             |       |          |       |
| 20                                                                 | 8,1  | 38                  | 20,9 | 58                    | 13,5 | 21                  | 16,5 | 23                  | 25,8 | 44                   | 20,4 | 4,27**               | 0,04  | 0,09        | 0,76  | 2,39     | 0,12  |
| ЗНО других и неуточненных локализаций (190-199)                    |      |                     |      |                       |      |                     |      |                     |      |                      |      |                      |       |             |       |          |       |
| 32                                                                 | 12,9 | 18                  | 9,9  | 50                    | 11,7 | 11                  | 8,7  | 15                  | 16,9 | 26                   | 12,0 | 1,95                 | 0,16  | 1,33        | 0,25  | 0,086    | 0,77  |
| ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (200-208)     |      |                     |      |                       |      |                     |      |                     |      |                      |      |                      |       |             |       |          |       |
| 31                                                                 | 12,6 | 12                  | 6,6  | 43                    | 10,0 | 12                  | 9,5  | 8                   | 9,0  | 20                   | 9,3  | 1,16                 | 0,28  | 0,15        | 0,7   | 0,46     | 0,5   |
| Всего ЗНО                                                          |      |                     |      |                       |      |                     |      |                     |      |                      |      |                      |       |             |       |          |       |
| 247                                                                | 100  | 182                 | 100  | 429                   | 100  | 127                 | 100  | 89                  | 100  | 216                  | 100  | 0,56                 | 0,45  | 1,1         | 0,29  | 1,57     | 0,21  |

Примечание: \*- статистически значимые различия

Таблица 45 – ЗНО как причины смерти за 1949-2020 гг. (по некоторым подклассам и нозологиям)

| Основная группа                           |                       |                     |                       |                       |                       | Группа сравнения    |                       |                     |                       |                      |                       | Сравнительный анализ |       |             |       |          |       |
|-------------------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-------|-------------|-------|----------|-------|
| Мужчины<br>(n=6551)                       |                       | Женщины<br>(n=6285) |                       | Оба пола<br>(n=12836) |                       | Мужчины<br>(n=3650) |                       | Женщины<br>(n=3513) |                       | Оба пола<br>(n=7163) |                       | Мужчины              |       | Женщины     |       | Оба пола |       |
| Абс.                                      | на<br>10 <sup>3</sup> | Абс.                | на<br>10 <sup>3</sup> | Абс.                  | на<br>10 <sup>3</sup> | Абс.                | на<br>10 <sup>3</sup> | Абс.                | на<br>10 <sup>3</sup> | Абс.                 | на<br>10 <sup>3</sup> | $\chi^2$             | р     | $\chi^2$    | р     | $\chi^2$ | р     |
| ЗНО желудка (151)                         |                       |                     |                       |                       |                       |                     |                       |                     |                       |                      |                       |                      |       |             |       |          |       |
| 30                                        | 4,6                   | 13                  | 2,1                   | 43                    | 3,3                   | 12                  | 3,3                   | 4                   | 1,1                   | 16                   | 2,2                   | 0,95                 | 0,33  | F-test=0,45 | >0,05 | 1,95     | 0,16  |
| ЗНО ободочной кишки (153)                 |                       |                     |                       |                       |                       |                     |                       |                     |                       |                      |                       |                      |       |             |       |          |       |
| 11                                        | 1,68                  | 20                  | 3,2                   | 31                    | 2,4                   | 2                   | 0,5                   | 6                   | 1,7                   | 8                    | 1,1                   | F-test=0,16          | >0,05 | 1,85        | 0,17  | 3,98*    | 0,046 |
| ЗНО трахеи, бронхов и легкого (162)       |                       |                     |                       |                       |                       |                     |                       |                     |                       |                      |                       |                      |       |             |       |          |       |
| 38                                        | 5,8                   | 9                   | 1,4                   | 47                    | 3,7                   | 26                  | 7,1                   | 1                   | 0,3                   | 27                   | 3,8                   | 0,66                 | 0,42  | F-test=0,11 | >0,05 | 0,01     | 0,9   |
| ЗНО молочной железы (174-175)             |                       |                     |                       |                       |                       |                     |                       |                     |                       |                      |                       |                      |       |             |       |          |       |
| 0                                         | 0                     | 43                  | 6,8                   | 43                    | 3,3                   | 0                   | 0                     | 17                  | 4,8                   | 17                   | 2,4                   | –                    | –     | 1,48        | 0,22  | 1,47     | 0,23  |
| ЗНО женских половых органов (179-189)     |                       |                     |                       |                       |                       |                     |                       |                     |                       |                      |                       |                      |       |             |       |          |       |
| –                                         | –                     | 34                  | 5,4                   | –                     | –                     | –                   | –                     | 20                  | 5,7                   | –                    | –                     | –                    | –     | 0,033       | 0,86  | –        | –     |
| ЗНО мужских половых органов (185-187)     |                       |                     |                       |                       |                       |                     |                       |                     |                       |                      |                       |                      |       |             |       |          |       |
| 7                                         | 1,1                   | –                   | –                     | –                     | –                     | 12                  | 3,3                   | –                   | –                     | –                    | –                     | 6,21*                | 0,01  | –           | –     | –        | –     |
| ЗНО центральной нервной системы (191-192) |                       |                     |                       |                       |                       |                     |                       |                     |                       |                      |                       |                      |       |             |       |          |       |
| 16                                        | 2,4                   | 14                  | 2,2                   | 30                    | 2,3                   | 7                   | 1,9                   | 5                   | 1,4                   | 12                   | 1,7                   | 0,29                 | 0,59  | 0,75        | 0,39  | 0,96     | 0,33  |
| ЗНО щитовидной железы (193)               |                       |                     |                       |                       |                       |                     |                       |                     |                       |                      |                       |                      |       |             |       |          |       |
| 1                                         | 0,15                  | 0                   | 0                     | 1                     | 0,1                   | 0                   | 0                     | 0                   | 0                     | 0                    | 0                     | F-test=1             | >0,05 | 0           | 0     | F-test=1 | >0,05 |
| ЗНО лимфатической ткани (200-203)         |                       |                     |                       |                       |                       |                     |                       |                     |                       |                      |                       |                      |       |             |       |          |       |
| 19                                        | 2,9                   | 6                   | 0,95                  | 25                    | 1,9                   | 6                   | 1,6                   | 2                   | 0,6                   | 8                    | 1,1                   | 1,51                 | 0,22  | F-test=0,72 | >0,05 | 1,93     | 0,16  |
| Лейкозы (204-208)                         |                       |                     |                       |                       |                       |                     |                       |                     |                       |                      |                       |                      |       |             |       |          |       |
| 12                                        | 1,8                   | 6                   | 0,95                  | 18                    | 1,4                   | 6                   | 1,6                   | 6                   | 1,7                   | 12                   | 1,7                   | 0,05                 | 0,83  | 1,05        | 0,31  | 0,23     | 0,63  |

Примечание: \*- статистически значимые различия

Третьи позиции в основной группе занимали ЗНО мочеполовых органов (13,5% всех ЗНО), средний возраст смерти вследствие которых был одинаковым в группах (по 50 лет). Удельный вес этого класса в группе сравнения был более весомым (20,4% всех ЗНО,  $\chi^2=2,39$ ,  $p=0,12$ ), статистически значимое преобладание случаев ЗНО мочеполовых органов среди потомков необлученных родителей отмечено для мужчин (5,75 на  $10^3$  против 3,1 на  $10^3$  в основной группе,  $\chi^2=4,27$ ,  $p=0,04$ ).

Кроме того, статистически значимые различия наблюдались для класса «ЗНО губы, полости рта и глотки», частота которых в основной группе была выше, чем в контроле: среди мужчин – 4,43 против 1,6 на  $10^3$ , соответственно,  $\chi^2=5,31$ ,  $p=0,021$ ; и для обоих полов – 2,41 против 0,98 на  $10^3$ ,  $\chi^2=5,01$ ,  $p=0,025$ . Следует подчеркнуть, что данные статистические различия были подкреплены относительно небольшим числом случаев в группах (для обоих полов – 31 и 7 случаев, соответственно), разницы в среднем возрасте смерти от этих состояний не наблюдалось. Сравнение частоты остальных классов ЗНО не обозначило статистически значимых различий между группами.

Структура ЗНО в зависимости от пола потомков существенно различалась. Если для потомков мужского пола в группах ведущими локализациями были ЗНО органов пищеварения, дыхания, половых органов и гемолимфобластозы, то для потомков женского пола – ЗНО органов пищеварения, молочной железы и половых органов.

«ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей» как причины смерти чаще регистрировались в обеих группах среди потомков мужского пола (72,1% в основной группе, 60% в группе сравнения), однако сравнительный анализ не показал значимых различий. Спектр гемолимфобластозов среди потомков работников ПО «Маяк» был представлен, в основном, острыми лимфолейкозами и лимфогранулематозами, средний возраст смерти от которых составлял  $9,4 \pm 6,5$  лет и  $32,8 \pm 13,3$  года, соответственно. В возрасте до 15-ти лет (55,6% всех лейкозов) все случаи смерти от лейкозов в основной группе относились к периоду 1954-1976 гг.

Оценка частоты ЗНО по подклассам и нозологиям (табл. 45) отметила значимые различия в группах по двум локализациям: ЗНО ободочной кишки как причина смерти наблюдались значимо чаще в основной группе (31 случай – 2,4 на  $10^3$ ), чем в группе сравнения (8 случаев – 1,1 на  $10^3$ ),  $\chi^2=3,98$ ,  $p=0,046$ ; ЗНО мужских половых органов в основной группе регистрировались значимо реже – 7 случаев смерти (1,1 на  $10^3$ ) против 12 случаев (3,3 на  $10^3$ ) в контроле,  $\chi^2=6,21$ ,  $p=0,01$ .

ЗНО щитовидной железы как основная причина смерти зафиксировано в единственном случае в основной группе: у мужчины в возрасте 50-ти лет. ЗНО центральной нервной системы как причины смерти наблюдались в основной группе несколько чаще – 2,3 на  $10^3$  против 1,7 на  $10^3$  в группе сравнения, но значимых различий не найдено:  $\chi^2=0,96$ ,  $p=0,33$ . Анализ остальных локализаций неоплазм также не отметил значимых отличий.

Оценка относительного риска ЗНО как причин смерти подтвердила указанные выше результаты. Статистически значимые коэффициенты риска получены для «ЗНО губы, полости рта и глотки», риск которых был выше в основной группе среди мужчин (ОР 2,69, 95% ДИ [1,12-6,5]) и обоих полов (2,47 [1,09-5,61]); и для ЗНО мочеполовых органов, риск которых в основной группе был значимо ниже, чем в контроле – 0,53 [0,29-0,98]. Анализ риска по подклассам и нозологиям указал на ЗНО ободочной кишки, риск которых в основной группе был выше для обоих полов, но близко к статистически значимому уровню – 2,16 [0,99-4,7]; относительный риск ЗНО мужских половых органов был существенно ниже среди потомков работников ПО «Маяк» – 0,32 [0,13-0,83]. Остальные локализации ЗНО не обозначили достоверных коэффициентов относительного риска.

Обзор дозовых характеристик прекоцептивного облучения родителей на производстве не показал существенных различий между случаями смерти от ЗНО и данными по всей когорте потомков работников ПО «Маяк». Так, медианы доз прекоцептивного производственного облучения яичников во всей основной группе составляли 74,4 мГр [интерквартильный размах 0,43; 367,4], среди случаев

смерти от ЗНО – 75,9 мГр [5,1; 322,2]; диапазон доз 0,1-4075,6 и 0,1-2468,9 мГр, соответственно. Рассмотрение профиля преконцептивного производственного облучения семенников отметило схожую тенденцию: хотя медиана доз во всей группе была несколько ниже, чем среди случаев ЗНО – 126,9 мГр [16,1; 461,8] и 143,0 мГр [6,6; 622,5], диапазон доз для всей основной группы был шире, чем для случаев смерти от ЗНО – 0,1-5653,1 и 0,1-3800,5 мГр, соответственно.

Расчет избыточного относительного риска онкологической смертности потомков на единицу дозы преконцептивного производственного облучения родителей представлен в таблице 46.

Таблица 46 – Избыточный относительный риск онкологической смертности с учетом преконцептивного облучения родителей

| Дозовые интервалы,мГр                               | ИОР   | Нижняя граница<br>95% ДИ | Верхняя граница<br>95% ДИ |
|-----------------------------------------------------|-------|--------------------------|---------------------------|
| Преко́нцептивное внешнее гамма-облучение яичников   |       |                          |                           |
| 0,1-20,0                                            | 0,07  | -0,50                    | 0,86                      |
| 20,1-50,0                                           | -0,29 | -0,78                    | 0,46                      |
| 50,1-100,0                                          | -0,06 | -0,62                    | 0,73                      |
| 100,1-500,0                                         | -0,24 | -0,63                    | 0,26                      |
| 500,1-1000,0                                        | -0,60 | -0,96                    | -0,03                     |
| 1000,1 и более                                      | -0,42 | -0,83                    | 0,23                      |
| Всего*                                              | -0,24 | -0,25                    | 0,01                      |
| Преко́нцептивное внешнее гамма-облучение семенников |       |                          |                           |
| 0,1-20,0                                            | -0,13 | -0,44                    | 0,31                      |
| 20,1-50,0                                           | -0,31 | -0,58                    | 0,08                      |
| 50,1-100,0                                          | -0,09 | -0,41                    | 0,36                      |
| 100,1-500,0                                         | -0,14 | -0,36                    | 0,16                      |
| 500,1-1000,0                                        | 0,02  | -0,30                    | 0,45                      |
| 1000,1 и более                                      | -0,04 | -0,33                    | 0,37                      |
| Всего*                                              | 0,06  | -0,10                    | 0,28                      |

Примечание: \* – ИОР/Гр для изученного дозового диапазона

Для преко́нцептивного производственного гамма-облучения гонад практически все коэффициенты ИОР носили отрицательные значения. Исключение составили оценки риска в дозовых категориях облучения матерей 0,1-20,0 мГр (0,07 [-0,5; 0,86]) и облучения отцов 500,1-1000,0 мГр (0,02 [-0,3; 0,45]), не подтвержденные, однако, 95% ДИ. Статистически значимые различия наблюдались только для интервала доз преко́нцептивного внешнего гамма-облучения яичников 500,1-1000,0 мГр, при котором риск ЗНО среди потомков облученных матерей был ниже, чем в контроле: -0,60 [-0,96; -0,03]. В итоге,

оценка ИОР не подтвердила превышения риска ЗНО среди потомков работников, подвергшихся прекоцептивному радиационному воздействию.

Дополнительный анализ онкопатологии в зависимости от собственного облучения потомков, ставших впоследствии персоналом ПО «Маяк» (табл. 47), не выявил статистически значимых коэффициентов риска в дозовых категориях и в целом: ИОР 0,66 [-1,70 – 0,93].

Таблица 47 – Избыточный относительный риск ЗНО с учетом собственного облучения потомков на ПО «Маяк» (основная группа)

| Дозовые интервалы | Число потомков | Число ЗНО | Человеко-годы | ИОР    | Нижняя граница 95% ДИ | Верхняя граница 95% ДИ |
|-------------------|----------------|-----------|---------------|--------|-----------------------|------------------------|
| = 0               | 120            | 8         | 5956,0        | -      | -                     | -                      |
| 0,01-15,0         | 318            | 27        | 16638,1       | 0,11   | -0,47                 | 1,62                   |
| 15,1-50           | 318            | 30        | 17510,2       | 0,06   | -0,49                 | 1,50                   |
| 50,1-100,0        | 307            | 31        | 17481,2       | 0,07   | -0,49                 | 1,50                   |
| 100,1-170,0       | 303            | 34        | 17896,5       | 0,09   | -0,47                 | 1,54                   |
| 170,1 и более     | 293            | 32        | 17576,6       | -0,08  | -0,56                 | 1,17                   |
| Всего             | 1659           | 162       | 93058,6       | -0,66* | -1,70                 | 0,93                   |

Примечание: \*– для изученного дозового диапазона внешнего гамма-облучения

Параметры средних значений доз собственного облучения потомков - работников ПО «Маяк» в группах различались несущественно: в основной группе медиана эквивалентов поглощенных доз внешнего гамма-излучения на поверхность тела  $H_p(10)$  составляла 53,9 мЗв [интерквартильный размах 15,3-98,8], диапазон 0,043-551,46 мЗв; в группе сравнения – 43,9 мЗв [14,0-101,6], диапазон 0,089-607,06 мЗв.

Таким образом, анализ онкологической смертности в целом не показал существенных различий в группах по частоте, структуре, динамике и возрасту смерти от ЗНО. Для большинства локализаций ЗНО не было получено статистически значимых отличий, кроме «ЗНО губы, полости рта и глотки» и ЗНО ободочной кишки, наблюдающихся значимо чаще в основной группе, и ЗНО мочеполовых органов, в том числе ЗНО мужских половых органов, зарегистрированных в основной группе значимо реже, чем в контроле. Дескриптивный анализ индивидуальных доз прекоцептивного производственного гамма-облучения гонад не показал выраженного преобладания средних дозовых величин среди случаев смерти от ЗНО по сравнению с общими

дозовыми параметрами для всей когорты. Оценка канцерогенного риска с учетом преконцептивного облучения гонад и собственного производственного облучения потомков не продемонстрировала значимого превышения коэффициентов риска ни при рассмотрении по дозовым категориям, ни в целом в изученном диапазоне доз.

Следует подчеркнуть сопоставимость групп по факту и периоду рождения в ЗАТО г. Озерск, что предполагает одинаковые стандарты оказания медицинской помощи населению, единый уровень оснащенности диагностической и лечебной служб, однотипные подходы к диспансеризации онкопациентов. Наряду с этим, относительно малое число случаев смерти от ЗНО в некоторых классах МКБ не позволяет делать окончательные выводы по поводу превышения канцерогенного риска для некоторых локализаций, поскольку известно, что «при малом числе наблюдений и большом числе малых интервалов трудно выявить специфику закономерностей изучаемого явления: слишком велик фактор случайности» [358].

Несмотря на длительный период наблюдения за когортой (72 года), её средний возраст на текущий момент достаточно невелик ( $55,1 \pm 13,6$  лет) для реализации возможных эффектов в виде ЗНО, в связи с чем требуется дальнейший эпидемиологический мониторинг. Аналогичные данные приводят исследователи когорты потомков жертв атомных бомбардировок, отмечая отсутствие значимых оценок риска развития ЗНО и смерти от рака и указывая на «относительную молодость когорты потомков F1» [33, 87].

Вместе с тем анализ эпидемиологии рака среди потомков ликвидаторов Чернобыльской аварии обозначил существенное увеличение удельного веса лиц с одним или двумя родителями-ликвидаторами среди пациентов с острым миелобластным лейкозом и раком щитовидной железы [359]. Указание на 1,5-кратное превышение относительного риска ЗНО легких, бронхов и молочной железы у потомков населения, проживающего вблизи Семипалатинского ядерного полигона, по сравнению с потомками необлученных родителей приводит Ашимова Б.С. и соавт. [133].



Масштабные исследования последствий терапевтического и диагностического облучения родителей, выполненные по методу «случай-контроль», не выявили устойчивой статистической связи преконцептивного облучения родителей с риском опухолей головного мозга у детей [158], нейробластомы у потомков [214] и облучением матерей до зачатия и опухолью Вильмса у детей [159].

Анализ канцерогенного риска среди потомков лиц, профессионально контактирующих с источниками ионизирующих излучений, не предоставил убедительных доказательств роли преконцептивного облучения родителей [162, 169]. Однако некоторые авторы не отвергают возможность того, что воздействие относительно высоких доз ионизирующей радиации на отцов в преконцептивный период может быть связано с повышенным лейкомогенным риском у их детей [185].

Противоречивость результатов эпидемиологических работ не позволяет подытожить вклад преконцептивного облучения родителей в канцерогенез у потомков. К ограничениям данных исследований чаще всего относят трудности в верификации медицинских заключений, недостаток или отсутствие индивидуальных дозиметрических данных у облученных родителей, малую статистическую мощность исследований [225, 226].

К преимуществам данного исследования ЗНО среди потомков работников ПО «Маяк» относятся: репрезентативность и однородность выборки из резидентов ЗАТО г. Озерск; установленный жизненный статус на каждого члена наблюдаемой когорты; длительный период наблюдения, верификация исходов по медицинской документации; единое медико-санитарное обеспечение в ЗАТО; наличие индивидуальных измеренных, а не расчетных, дозиметрических данных.

Ограничениями данного этапа работы являлись относительно малые величины исходов для некоторых локализаций ЗНО, не позволившие вынести обоснованные итоговые заключения по оценкам канцерогенного риска.

### 6.1.2 Гемолимфобластозы у потомков работников ПО «Маяк»

Гемобластозы занимают ведущее место в структуре педиатрической онкологической патологии. Согласно материалам международного Консорциума по детским лейкозам [360], к настоящему времени выявлены многочисленные потенциальные факторы риска развития онкогематологической патологии у детей, в том числе иммунологические нарушения врожденного и приобретенного характера, полиморфизм системы гистосовместимости, влияние различных экологических факторов, включая химические мутагены и ионизирующую радиацию. Crump C. и соавт. [361] связывают повышенный риск острых лейкозов с высоким темпом роста плода. Chang J.S. и Tsai C.R. [362] рассматривают инфекционную этиологию (вирусные и бактериальные инфекции) как пусковой фактор неоплазм. Оценку роли пренатального и постнатального воздействия электромагнитных полей в развитии острого лимфобластного лейкоза у детей проводят в своей работе Tabrici M. и Hosseini S. [363]. Puumala S. и соавт. [364] в обзоре 180 статей, посвященных этиологии лейкозов, акцентируют внимание на генетических и эпигенетических механизмах развития лейкозов. Анализируя молекулярные механизмы лейкогенеза, Домнинский Д.А. [365] считает, что транслокации определяют фенотип гемобластозов.

Воздействие ионизирующей радиации на родителей в преконцептивный период рассматривается как один из возможных факторов риска онкопатологии у потомков. В качестве вероятных сценариев патогенеза гемобластозов у потомков лиц, подвергшихся преконцептивному облучению, обсуждается трансгенерационный путь передачи цитогенетических эффектов, роль митохондриальной ДНК в реализации ракового процесса, генетические и эпигенетические нарушения, способствующие канцерогенезу [314, 366, 367].

**Цель исследования:** оценить статистическую связь между преконцептивным пролонгированным внешним гамма-облучением работников ПО «Маяк» и онкогематологическими заболеваниями у их детей.

Исследование выполнено по методу «случай-контроль в когорте». «Случай» определен как ребенок до 15 лет с диагностированным гемолимфобластозом, «контроль» - ребенок того же года рождения без данного диагноза. Информация обо всех случаях гемобластозов у детей до 15-летнего возраста в г. Озёрске за период 1949-2009 гг. получена из Канцер-регистра – 51 ребенок: 28 мальчиков (54,9%) и 23 девочки (45,1%). Затем к каждому ребенку с гемобластозом методом сопоставимых пар подобрано 3-4 контроля из Детского регистра с матчированием по полу, году рождения ребенка и возрасту родителей при рождении ребенка – 197 детей без диагноза гемолимфобластоза: 107 мальчиков (54,3%) и 90 девочек (45,7%). Подбор групп проведен среди всего детского населения г. Озёрска, что позволило нивелировать влияние других вероятных мешающих факторов, в том числе возможное техногенное воздействие на население за счет проживания вблизи предприятия атомной промышленности. К тому же, для исследуемого периода были характерны единое качество медицинского обслуживания и схожий рацион питания для детей в организованных коллективах,

После установления факта и дозы внешнего преконцептивного гамма-облучения родителей на производстве каждая группа разделена на две подгруппы: дети, у родителей которых имелись накопленные дозы преконцептивного производственного облучения, и дети, родители которых не подвергались профессиональному радиационному воздействию до зачатия ребенка.

Как представлено в таблице 48, в основной группе 29,4% (15 детей) родились в семьях, родители которых имели накопленные дозы преконцептивного облучения, в группе детей без онкогематологической патологии 43,1% (85 детей) являлись потомками лиц, подвергавшихся профессиональному облучению до зачатия.

Таблица 48 – Характеристика групп с учетом преконцептивного облучения родителей на производстве (потомки до 15 лет)

| Группа     | Количество детей в группе |                |               | Потомки облученных родителей |        |      | Потомки необлученных родителей |        |      |
|------------|---------------------------|----------------|---------------|------------------------------|--------|------|--------------------------------|--------|------|
|            | Всего                     | Мальч.         | Дев.          | Всего                        | Мальч. | Дев. | Всего                          | Мальч. | Дев. |
| «Случаи»   | 51<br>(100%)              | 28<br>(54,9%)  | 23<br>(45,1%) | 15                           | 7      | 8    | 36                             | 21     | 15   |
| «Контроли» | 197<br>(100%)             | 107<br>(54,3%) | 90<br>(45,7%) | 85                           | 44     | 41   | 112                            | 63     | 49   |

Согласно данным Канцер-регистра первый случай детского гемобластоза в г. Озёрске был зарегистрирован в июне 1955 г., диагностирован острый миелолейкоз у трёхлетнего ребенка, родители которого не являлись работниками, контактирующими с источниками ионизирующих излучений до зачатия. За весь период наблюдения (1949-2009 гг.) среди всех детей с онкогематологической патологией (51 ребенок) чаще заболевали мальчики – 28 человек (54,9%). Соотношение полов 1,22:1 с преобладанием среди заболевших мальчиков согласуется с литературными данными [360, 368].

Наибольшее число гемобластозов диагностировано за периоды 1961-1970 гг. (12 случаев) и 1980-1989 гг. (11 случаев). Структура гемобластозов среди всего детского населения г. Озёрска за 60-летний период наблюдения представлена на рисунке 18.

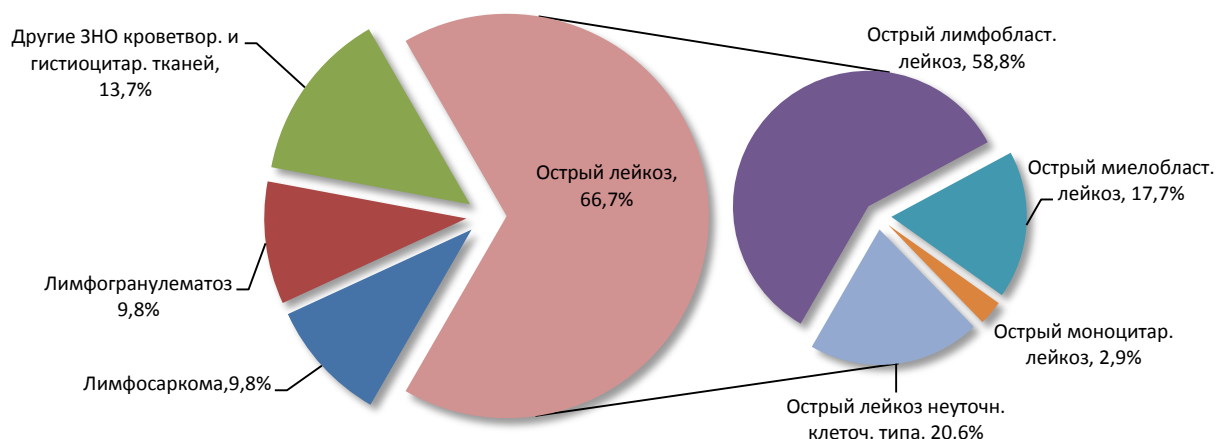


Рисунок 18 – Структура гемобластозов среди потомков до 15-летнего возраста

Среди злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной тканей самым частым был острый лейкоз, на долю которого приходилось 66,7% (34 случая). При этом в структуре острых лейкозов доминировал острый лимфобластный лейкоз (58,8%), что также является характерным для педиатрической онкогематологии [361]. Удельный вклад миелобластного лейкоза составил 17,7% всех лейкозов.

Ранговое распределение гемобластозов по полу представлено на рисунке 19. Ведущее место как среди мальчиков, так и среди девочек занимал острый лимфобластный лейкоз, чей удельный вес составил более 39% без существенной разницы по полу (39,3% у мальчиков и 39,1% у девочек).

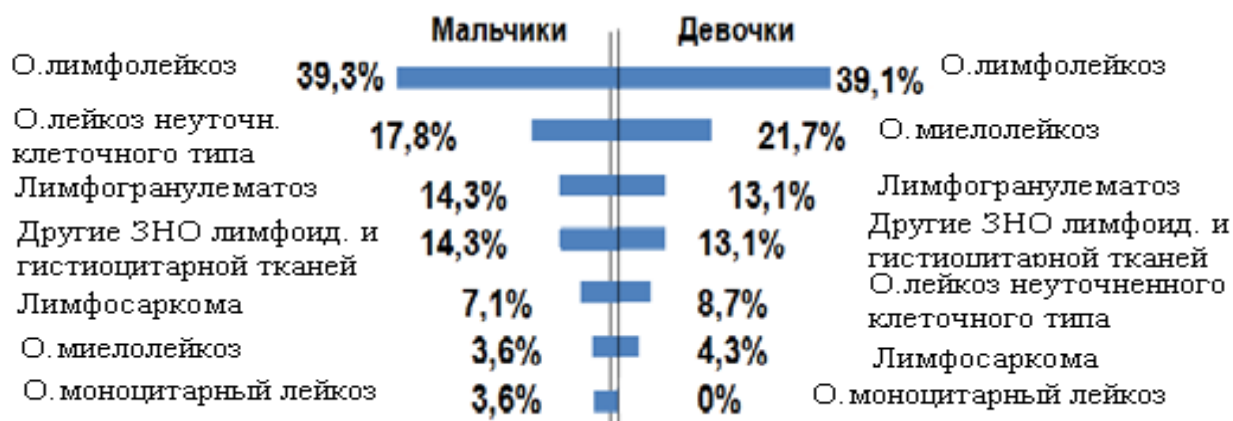


Рисунок 19 – Ранговое распределение гемобластозов по полу

Различия по полу в структуре детских гемолимфобластозов выявлены только для острого миелолейкоза, занимающего второе ранговое место у девочек (21,7%), в то время как среди мальчиков вклад этой патологии составил всего 3,6%. Лимфогранулематоз встречался с одинаковой частотой среди детей обоего пола – 14,3% у мальчиков и 13,1% у девочек. Аналогичное процентное соотношение отмечено для подкласса «Другие злокачественные новообразования лимфоидной и гистиоцитарной тканей», включающего в себя гистиоцитарные лимфомы, злокачественные гистиоцитозы. Острый моноцитарный лейкоз был наиболее редким онкогематологическим заболеванием среди детей. Так, среди

мальчиков эта патология диагностирована в 3,6% случаев, у девочек не выявлено ни одного случая.

Средний возраст возникновения гемобластозов – 6 лет без различий по полу. Представленные данные по структуре детских гемобластозов в целом и для каждого пола отдельно практически не отличаются от национальной и мировой статистики [360, 368].

Характеристика параметров доз производственного внешнего гамма-облучения гонад до зачатия представлена в таблице 49.

Таблица 49 – Характеристика прекоцептивного внешнего гамма-облучения гонад родителей (потомки до 15 лет)

| Дозы внешнего гамма-облучения гонад                   | Облученные родители в группе «Случаи» |                      | Облученные родители в группе «Контроли» |                       |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
|                                                       | Отцы                                  | Матери               | Отцы                                    | Матери                |
| Средняя доза внешнего гамма-облучения на гонады, мГр* | 476,4<br>(21,3-3397,3)                | 353,9<br>(2,1-999,9) | 441,6<br>(0,5-2899,3)                   | 376,7<br>(2,1-1190,2) |
| Медиана доз внешнего гамма-облучения на гонады, мГр** | 149,5<br>(50,3-192,5)                 | 60,0<br>(2,1-999,9)  | 167,0<br>(35,8-342,8)                   | 206,9<br>(63,2-593,9) |

Примечание: \*- в скобках указан диапазон доз; \*\*- в скобках указан интерквартильный размах

Диапазон накопленных доз внешнего гамма-облучения на гонады среди родителей детей с гемобластозами варьировал от 2,1 до 3397,3 мГр, среди родителей в группе «контролей» – от 0,5 до 2899,3 мГр. Медиана прекоцептивных доз на гонады внешнего гамма-облучения у родителей детей с гемобластозами оказалась меньшей, чем у родителей группы «Контроли». Так, среди матерей группы «Случаи» медиана доз составила 60,0 мГр, в то время как в контроле – 206,9 мГр; среди отцов группы «Случаи» медиана доз достигала 149,5 мГр, в группе «Контроли» – 167,0 мГр.

Среди родителей детей с гемобластозами наибольшие значения прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения на гонады до 3397,3 мГр отмечены среди работников радиохимического производства. Среди родителей детей без онкогематологической патологии самые высокие дозы (до 2899,3 мГр)

были характерны как для персонала радиохимического, так и плутониевого производств.

Максимальные значения доз внешнего гамма-облучения на гонады зарегистрированы в начале анализируемого периода (в 1949-1953 гг.), что соответствует наиболее высоким дозам профессионального облучения персонала ПО «Маяк» в первые годы деятельности из-за несовершенства технологического процесса и методов индивидуальной защиты.

Для выявления статистической связи между действием радиационного фактора риска на работников и исходом в виде гемобластозов у их потомков произведен расчет показателя отношения шансов. Результаты представлены в таблице 50.

Таблица 50 – Результаты вычисления отношения шансов (потомки до 15 лет)

| Группа             | Фактор риска есть |        |      | Фактора риска нет |        |      | ОШ (95% ДИ) |             |             |
|--------------------|-------------------|--------|------|-------------------|--------|------|-------------|-------------|-------------|
|                    | Всего             | Мальч. | Дев. | Всего             | Мальч. | Дев. | Всего       | Мальч.      | Дев.        |
| Исход есть (n=51)  | 15                | 7      | 8    | 36                | 21     | 15   | 0,55        | 0,48        | 0,64        |
| Исхода нет (n=197) | 85                | 44     | 41   | 112               | 63     | 49   | (0,28-1,07) | (0,19-1,22) | (0,25-1,65) |

Значение ОШ в сравниваемых группах без разделения по полу показало отсутствие значимой статистической связи между преконцептивным облучением родителей и онкогематологическими заболеваниями у их потомков: ОШ 0,55 (0,28-1,07). Результат ОШ среди мальчиков 0,48 (0,19-1,22) и среди девочек ОШ 0,64 (0,25-1,65) также служит основанием для принятия нулевой гипотезы об отсутствии связи между фактором риска родительского облучения до зачатия и исходом у потомков в виде гемобластозов.

В итоге ретроспективное исследование, охватывающее 60-летний период наблюдения, не выявило значимой причинно-следственной связи преконцептивного пролонгированного внешнего гамма-облучения работников ПО «Маяк» и онкогематологической патологии у их детей до 15-летнего возраста.

Расширение исследования с анализом онкогематологической патологии у потомков работников ПО «Маяк» до 25-летнего возраста проведено согласно критериям предыдущей работы. Использован статистический метод «случай-

контроль в когорте», определяя «случай» как потомка до 25-летнего возраста с гемоллимфобластозом и «контроль» как лицо того же возраста без этого диагноза. Группа «Случаи» включала всех зарегистрированных с 1949 г. по 2009 г. в г. Озёрске больных гемоллимфобластозом до 25 лет – 81 пациент: 49 мужчин (60,5%) и 32 женщины (39,5%). Группа «Контроли» формировалась методом сопоставимых пар путем подбора к каждому потомку с гемоллимфобластозом четырех контролей из Детского регистра с матчиванием по полу, году рождения и возрасту родителей при рождении ребенка. В итоге группа «Контроли» состояла из 324 человек без онкозаболевания: 196 мужчин (60,5%), 128 женщин (39,5%).

После формирования групп были установлены факт и доза прекоцептивного облучения родителей, показавшие, что удельный вес потомков облученных родителей в группе «Случаи» был ниже, чем среди контролей. Так, в группе «Случаи» 35,8% (29 человек) родились в семьях, где у родителей зарегистрированы накопленные дозы прекоцептивного облучения, в группе «Контроли» 42,3% (137 человек) являлись потомками лиц, подвергавшихся профессиональному облучению до зачатия (табл. 51).

Таблица 51 – Характеристика групп с учетом прекоцептивного облучения родителей на производстве (потомки до 25 лет)

| Группа     | Количество детей в группе |                |                | Потомки облученных родителей |        |      | Потомки необлученных родителей |        |      |
|------------|---------------------------|----------------|----------------|------------------------------|--------|------|--------------------------------|--------|------|
|            | Всего                     | Мальч.         | Дев.           | Всего                        | Мальч. | Дев. | Всего                          | Мальч. | Дев. |
| «Случаи»   | 81<br>(100%)              | 49<br>(60,5%)  | 32<br>(39,5%)  | 29                           | 19     | 10   | 52                             | 30     | 22   |
| «Контроли» | 324<br>(100%)             | 196<br>(60,5%) | 128<br>(39,5%) | 137                          | 86     | 51   | 187                            | 110    | 77   |

В течение 60-летнего периода наблюдения (1949-2009 гг.) среди всех случаев ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей (81 чел.) мужчины заболевали чаще – 49 чел. (60,5%). Преобладание среди заболевших гемоллимфобластомами лиц мужского пола (соотношение полов 1,53:1) согласуется с региональной, национальной и мировой статистикой [360, 368, 369]. Временные периоды 1980-1989 гг. и 1990-1999 гг. характеризовались наибольшим числом случаев



онкогематологической патологии среди потомков (по 18 и 19 случаев соответственно). Средний возраст возникновения гемобластозов среди потомков мужского пола достигал 11,5 лет, женского – 9,5 лет. Структура ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей среди потомков до 25-летнего возраста мало отличалась от спектра гемолимфобластозов в возрасте до 15 лет (рис. 20).

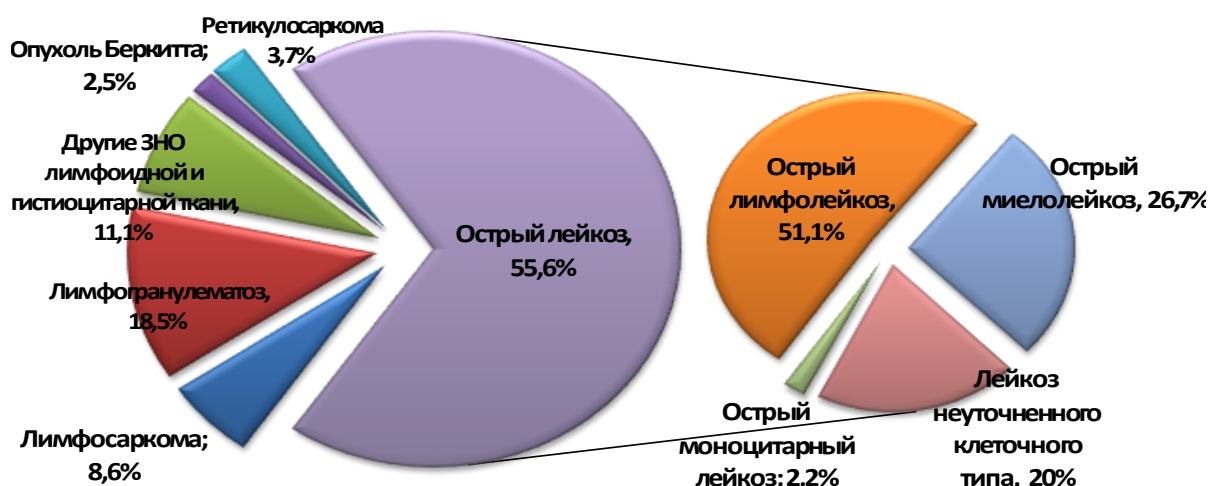


Рисунок 20 – Структура гемолимфобластозов среди потомков до 25-летнего возраста

Острый лейкоз был ведущим в структуре всех ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей – 45 случаев (55,6%) с преобладанием острого лимфобластного лейкоза (23 случая – 51,1% всех острых лейкозов), что соответствует литературным данным [360, 368]. Миелолейкоз составлял 26,7% (12 случаев) среди всех острых лейкозов. Моноцитарный лейкоз зарегистрирован однократно; отмечено, что отец ребенка на реакторном производстве подвергся суммарному прекоцептивному внешнему гамма-облучению гонад в дозе 210 мГр. Острый лейкоз неутонченного клеточного типа отмечен среди 9 потомков, что составило пятую часть всех лейкозов. Большинство из неутонченных лейкозов было диагностировано в 1960-1980 гг., в эти годы идентификация подтипа острого лейкоза была невозможна из-за отсутствия гистохимических, иммунологических и цитогенетических методов исследования.

В структуре всех гемолимфобластозов второе место занимал лимфогранулематоз (18,5% – 15 случаев), средний возраст манифестации

которого составил 16,2 года без различий по полу. Среди диффузных неходжкинских лимфом зарегистрированы две опухоли Беркитта: у 8-летней девочки и 21-летнего юноши, родившихся от необлученных преконцептивно родителей. В подкласс «Другие злокачественные новообразования лимфоидной и гистиоцитарной тканей» вошли гистиоцитарные лимфомы, злокачественные гистиоцитозы, занимая 11,1% (9 случаев) всех гемолимфобластозов. Следует отметить, что удельный вклад всех неоплазм лимфоидной ткани среди потомков работников ПО «Маяк» не отличался от потомков необлученных родителей (37,9% против 48,1%,  $p > 0,05$ ). Сравнение вклада лимфолейкоза и миелолейкоза в структуру онкогематологической патологии среди потомков преконцептивно облученных и необлученных родителей также показало отсутствие значимых статистических различий. В целом, весомых отличий структуры гемолимфобластозов среди потомков персонала атомного производства от национальных и мировых статистических данных не найдено [360, 368].

Суммарные поглощенные дозы преконцептивного внешнего гамма-облучения родителей на производстве отличались широким диапазоном. Характеристика накопленных доз преконцептивного облучения представлена в таблице 52.

Таблица 52 – Характеристика преконцептивного внешнего гамма-облучения родителей (потомки до 25 лет)

| Дозы внешнего гамма-облучения, мГр                     | Облученные родители в группе «Случаи» |                      | Облученные родители в группе «Контроли» |                       |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
|                                                        | Отцы                                  | Матери               | Отцы                                    | Матери                |
| Дозы внешнего гамма-облучения на всё тело Нр (10), мЗв |                                       |                      |                                         |                       |
| Средняя доза                                           | 257,4±122,9*                          | 244,3±206,1          | 335,3±52,4                              | 458,1±129,6           |
| Медиана доз                                            | 50,1<br>(19,5-177,6)**                | 42,1<br>(20,7-84,8)  | 62,9<br>(25,0-325)                      | 125,5<br>(24,9-731,2) |
| Диапазон доз                                           | 2,7-3397,3                            | 2,06-1272,9          | 0,3-3025,6                              | 2,13-2797,8           |
| Дозы внешнего гамма-облучения гонад, мГр               |                                       |                      |                                         |                       |
| Средняя доза                                           | 338,5±188,3                           | 275,2±241,8          | 411,6±70,4                              | 452,9±123,2           |
| Медиана доз                                            | 70,1<br>(37,9-210,2)                  | 49,5<br>(20,5-529,9) | 111,2<br>(31,2-337,7)                   | 127,7<br>(57,6-597,5) |
| Диапазон доз                                           | 4,33-3121,8                           | 2,97-999,87          | 0,51-2899,3                             | 2,83-2146,6           |

Примечание: \*- среднее квадратическое отклонение, \*\*- в скобках указан интерквартильный размах

Средние суммарные поглощенные дозы преконцептивного внешнего гамма-облучения родителей в группе «Контроли» превышали средние дозы облученных родителей в группе «Случаи». Однако максимальная преконцептивная доза внешнего гамма-облучения на всё тело зафиксирована среди отцов в группе детей с онкогематологическим диагнозом и достигала 3397,3 мЗв, в то время как максимальная доза среди матерей отмечена в группе «Контроли» и составила 2797,8 мЗв. Средние поглощенные дозы преконцептивного внешнего гамма-облучения гонад у родителей группы «Контроли» также преобладали над дозами облученных на производстве родителей группы «Случаи». Лучевая нагрузка на гонады варьировала в значительном диапазоне с наибольшей накопленной дозой около 3 Гр, зарегистрированной среди отцов в обеих группах: максимальная доза внешнего гамма-облучения на гонады в группе «Случаи» достигала 3121,8 мГр, в группе «Контроли» – 2899,3 мГр.

Средние преконцептивные дозы внешнего гамма-облучения гонад в некоторых случаях были более высокие, чем дозы на всё тело, что объясняется с одной стороны – неравномерным облучением персонала ПО «Маяк», с другой стороны – относительно малым числом индивидуальных доз на гонады и смещением средних оценок. Распределение работников ПО «Маяк» по накопленной преконцептивной дозе внешнего гамма-облучения на всё тело представлено на рисунке 21.

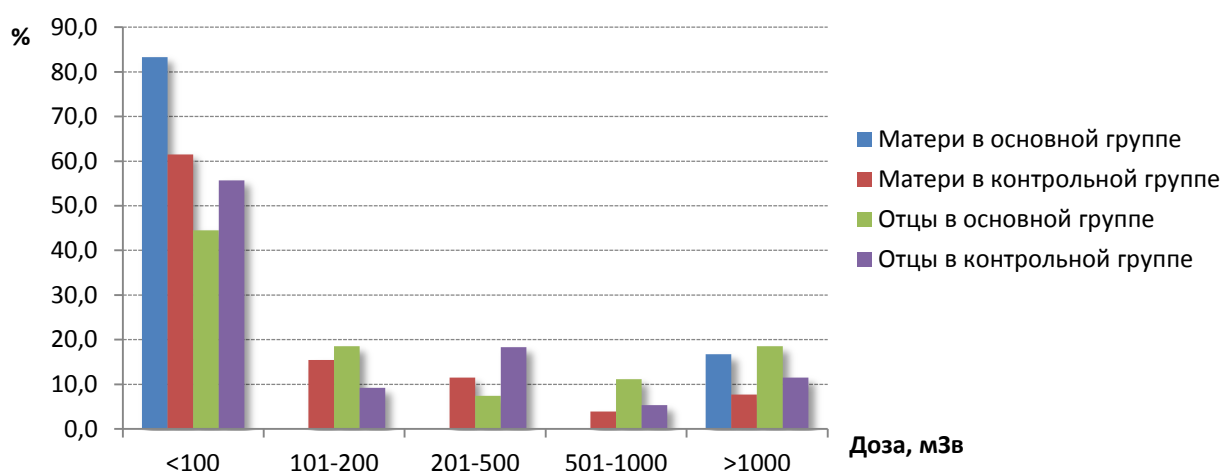


Рисунок 21 – Распределение персонала ПО «Маяк» по суммарной преконцептивной дозе внешнего гамма-облучения на всё тело

Среди большинства облученных родителей накопленная доза не превышала 100 мЗв. Прекоцептивное облучение матерей в группе «Случаи» характеризовалось двумя крайними интервалами: от 2,06 до 100 мЗв и свыше 1000 мЗв. Прекоцептивное облучение матерей в группе «Контроли» было представлено во всех дозовых категориях. Наименьший удельный вес отцов группы «Случаи» наблюдался в диапазоне прекоцептивных доз 201-500 мЗв, в то время как в группе «Контроли» минимальное число отцов отмечалось в дозовой категории 501-1000 мЗв. Распределение суммарных доз внешнего гамма-облучения до зачатия на гонады среди персонала ПО «Маяк» было аналогичным.

Большинство случаев ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей у потомков облученных родителей отмечалось в диапазоне суммарных прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения родителей на всё тело до 500 мЗв (79,3% - 23 случая). Отмечено, что острый лейкоз диагностирован среди потомков в диапазоне доз родительского облучения 2,06-3397,3 со средней дозой на всё тело  $312,8 \pm 170,8$  мЗв, на гонады –  $391,5 \pm 261,1$  мГр. ЗНО лимфоидной ткани зарегистрированы в интервале родительских доз 2,7-1055,3 со средней дозой внешнего гамма-облучения на всё тело  $170,4 \pm 78,4$  мЗв, на гонады –  $233,7 \pm 105,5$  мГр.

С целью выявления статистической связи между фактором риска - прекоцептивным облучением родителей на производстве и исходом в виде гемолимфобластозов у их потомков проведен расчет показателя отношения шансов, представленный в таблице 53.

Таблица 53 – Результаты вычисления отношения шансов (потомки до 25 лет)

| Группа             | Фактор риска есть |      |      | Фактора риска нет |      |      | ОШ (95% ДИ)         |                     |                    |
|--------------------|-------------------|------|------|-------------------|------|------|---------------------|---------------------|--------------------|
|                    | Всего             | Муж. | Жен. | Всего             | Муж. | Жен. | Всего               | Муж.                | Жен.               |
| Исход есть (n=81)  | 29                | 19   | 10   | 52                | 30   | 22   | 0,76<br>(0,46-1,26) | 0,81<br>(0,43-1,54) | 0,69<br>(0,3-1,57) |
| Исхода нет (n=324) | 137               | 86   | 51   | 187               | 110  | 77   |                     |                     |                    |

Результат ОШ в группах в целом 0,76 (0,46-1,26) показал отсутствие значимой статистической связи между родительским облучением и

онкогематологической патологией у потомков. Среди мужчин показатель ОШ составил 0,81 (0,43-1,54), среди женщин – 0,69 (0,3-1,57), что также свидетельствует об отсутствии связи между фактором риска родительского облучения до зачатия и исходом в виде гемолимфобластозов.

Для выявления дозовой зависимости канцерогенного риска у потомков проведен анализ «доза-эффект» с расчетом величины избыточного относительного риска гемолимфобластозов. В анализ были включены суммарные прекоцептивные дозы родительского облучения на всё тело и отдельно на гонады. Результаты представлены в таблице 54.

Таблица 54 – Показатели ИОР гемолимфобластозов в зависимости от накопленных прекоцептивных доз родителей

| Суммарные прекоцептивные дозы внешнего гамма-облучения родителей | ИОР на единицу дозы | 95% ДИ        | p     |
|------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------|-------|
| Отцовские дозы на всё тело                                       | -0,4015             | [-0,97; 0,14] | >0,05 |
| Материнские дозы на всё тело                                     | -0,0036             | [-1,08; 0,93] | >0,05 |
| Отцовские дозы на гонады                                         | -0,3148             | [-0,93; 0,26] | >0,05 |
| Материнские дозы на гонады                                       | -0,2235             | [-1,57; 0,89] | >0,05 |

Оценка ИОР на основе линейной модели не показала статистически значимого увеличения заболеваемости гемобластозами в зависимости от дозы родительского облучения. Коэффициенты ИОР были незначимыми при анализе накопленной дозы внешнего гамма-облучения как на всё тело, так и на гонады среди матерей и отцов-работников ПО «Маяк».

В итоге предположение о повышенном риске ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, связанном с прекоцептивным гамма-облучением родителей, не подтвердилось. Полученные результаты согласуются с исследованиями [162, 314], не выявившими статистически значимого эффекта при анализе отдаленных последствий воздействия ионизирующей радиации. Возможно, что на оценку риска гемобластозов повлияла изначально небольшая статистическая мощность исследования, учитывая относительно невысокую частоту злокачественных неоплазм в детском возрасте. Увеличение возраста наблюдения за когортой потомков облученных лиц до 25 лет по сравнению с начальным анализом не изменило итоговые результаты. Важно также

подчеркнуть, что родители, подвергшиеся преконцептивному облучению, являлись работниками атомного производства, на которое проводился тщательный отбор персонала, в том числе по состоянию здоровья. В связи с этим, группа облученных родителей могла иметь исходный уровень здоровья выше, чем родители группы сравнения.

Таким образом, оценка риска онкогематологической патологии у потомков облученных лиц с использованием метода «случай-контроль в когорте» и индивидуальных оценок доз внешнего гамма-облучения, накопленных до зачатия ребенка, показала, что, несмотря на включение в анализ всех случаев ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей до 25-летнего возраста среди потомков работников ПО «Маяк», 60-летний период наблюдения когорты детского населения ЗАТО г. Озёрск, насчитывающей более 90 тысяч человек, статистически значимого увеличения риска гемолимфобластозов среди потомков лиц, подвергшихся преконцептивному облучению на производстве, не найдено.

### **6.1.3 Риск злокачественных новообразований центральной нервной системы у потомков работников ПО «Маяк»**

Злокачественные новообразования центральной нервной системы (ЗНО ЦНС) в настоящее время сохраняют тенденцию к увеличению уровня заболеваемости и смертности населения, хотя занимают «скромный удельный вес в общей структуре онкологической заболеваемости» [370]. В структуре онкопатологии детского населения опухоли головного мозга и других отделов нервной системы находятся на втором месте после злокачественных заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани [371, 372], составляя в России 18,1% всех детских злокачественных новообразований и 32,1% всех солидных опухолей [373]. К числу наиболее доказанных факторов, повышающих онкологический риск у потомков, относятся ионизирующее облучение,

профессиональная экспозиция родителей к канцерогенным веществам, пестицидам, ионизирующему и неионизирующему излучению [374]. Вопрос: ассоциировано ли родительское облучение на производстве с увеличением риска развития ЗНО ЦНС у их потомков, важен с позиции радиационной безопасности персонала предприятий ядерного цикла.

Из-за относительной редкости данной локализации большинство аналитических исследований ЗНО ЦНС среди потомков облученных людей являются исследованиями «случай – контроль» [375]. Вместе с тем, предпочтительным дизайном для изучения рисков ЗНО считаются когортные исследования, основными преимуществами которых являются долговременное наблюдение и «богатая инфраструктура данных», позволяющие достичь различных исследовательских целей [376].

Цель исследования: оценка риска ЗНО ЦНС среди первого поколения потомков работников ПО «Маяк».

Ретроспективный анализ выполнен в когорте населения ЗАТО г. Озерск ( $n=13235$ ) 1949-1973 гг. рождения. Основная группа сформирована из потомков работников ПО «Маяк», родившихся в ЗАТО г. Озерск в 1949-1973 гг. после трудоустройства их родителей на предприятие и составляла 8890 человек: 4729 (53,2%) – потомков мужского пола, 4161 (46,8%) – женского пола. Группа сравнения сформирована из Детского регистра и включала потомков необлученных родителей (не подвергшихся радиационному воздействию на производстве, не являвшихся ликвидаторами радиационных аварий и не переселенных с радиоактивно загрязненных территорий), родившихся в ЗАТО г. Озерск в 1949-1973 гг.р. – 4345 человек: 2222 (51,1%) – потомков мужского пола, 2123 (48,9%) – женского пола. Заболеваемость ЗНО ЦНС прослежена за 72-летний период: с 01.01.1949 по 31.12.2020 гг. Общее число человеко-лет наблюдения составило 818208 (в основной группе – 551106, в группе сравнения – 267102).

Всего за период 1949-2020 гг. в основной группе наблюдалось 30 случаев ЗНО ЦНС ( $3,4$  на  $10^3$ ), в группе сравнения – 8 случаев ( $1,8$  на  $10^3$ ), статистически

значимо не различаясь в группах,  $\chi^2 = 2,4$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,12$ . Частота ЗНО ЦНС среди потомков мужского пола в основной группе была выше, чем среди потомков женского пола (3,8 и 2,9 на  $10^3$ , соответственно), но статистически значимых различий при сравнении не получено:  $\chi^2 = 0,56$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,45$ . В группе сравнения частота ЗНО ЦНС среди потомков мужского и женского полов практически не различалась – 1,8 и 1,9 на  $10^3$ , соответственно.

Динамика заболеваемости ЗНО ЦНС по календарным периодам представлена на рисунке 22.

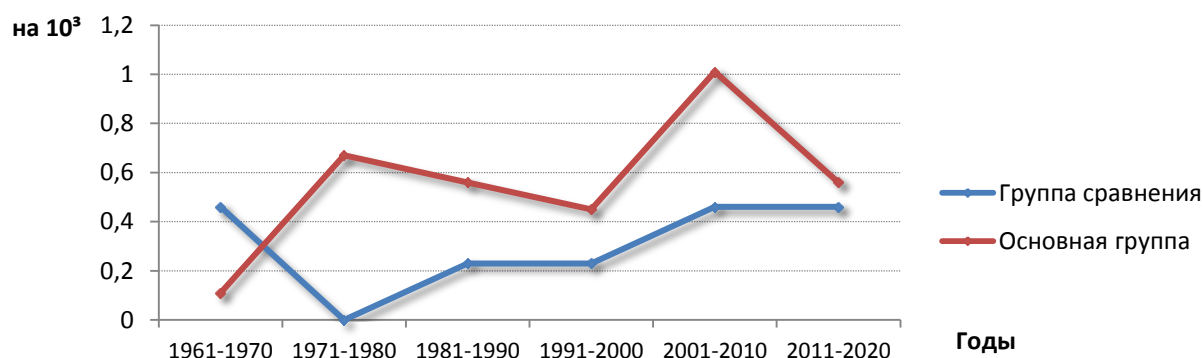


Рисунок 22 – Динамика заболеваемости ЗНО ЦНС по календарным периодам

Среди потомков работников ПО «Маяк» случаи ЗНО ЦНС относились к периоду 1965-2019 гг., в группе сравнения – 1964-2015 гг. Как правило, заболеваемость ЗНО ЦНС в основной группе была выше, чем в группе сравнения, за исключением первого десятилетия наблюдения. Пик заболеваемости в основной группе приходился на период 2001-2010 гг., что, возможно, объясняется расширением диагностических возможностей и внедрением инструментальных методов обследования в ЗАТО. Значимых статистических различий при сравнении частоты ЗНО ЦНС в группах в различные календарные периоды не получено ( $F\text{-test} > 0,05$ ).

Распределение случаев ЗНО ЦНС в зависимости от периода рождения потомков продемонстрировало, что 60% (18 случаев) в основной группе и 75% (6 случаев) в группе сравнения относились к первой декаде – 1949-1958 гг.р., без



статистически значимых различий в группах,  $F\text{-test} = 0,68$ . Данное соотношение объясняется, прежде всего, постарением когорты 1949-1973 гг.р., случаи ЗНО в которой чаще диагностированы у старших представителей.

Медиана возраста манифестации ЗНО ЦНС составляла в основной группе 37,4 года (интерквартильный размах [25,8-51,9], диапазон 6-61 год), в группе сравнения – 43,4 ([26,4-49,9], диапазон 6-59 лет). Наиболее часто ЗНО ЦНС диагностировались среди потомков основной группы в возрасте 50-59 лет (0,9 на  $10^3$ ), в группе сравнения – в возрасте 40-49 лет (0,7 на  $10^3$ ). Значимых статистических различий при сопоставлении частоты ЗНО ЦНС в группах с учетом интервалов возраста потомков не обнаружено.

Анализ возраста родителей на момент рождения детей среди случаев ЗНО ЦНС не показал существенных различий и составлял, в среднем, 26,4 года среди отцов в основной группе, 26,1 года среди отцов в группе сравнения и 25 лет среди матерей в обеих группах.

Все случаи ЗНО ЦНС среди потомков были первичными злокачественными новообразованиями. Структура ЗНО ЦНС была представлена в группах в виде ЗНО мозговых оболочек – 10% (3 случая) в основной группе, 12,5% (1 случай) в группе сравнения; ЗНО головного мозга – 86,7% (26 случаев) и 87,5% (7 случаев), соответственно; ЗНО спинного мозга – 3,3% (1 случай) в основной группе. Значимых статистических различий при сравнении частоты указанных локализаций в группах не получено.

Детальный анализ структуры ЗНО головного мозга представлен на рисунке 23. Отмечен широкий спектр ЗНО головного мозга в группах. Среди потомков работников ПО «Маяк» наиболее частыми локализациями были ЗНО большого мозга, височной доли и другие интракраниальные ЗНО, затрагивающие желудочки мозга и перивентрикулярные области.

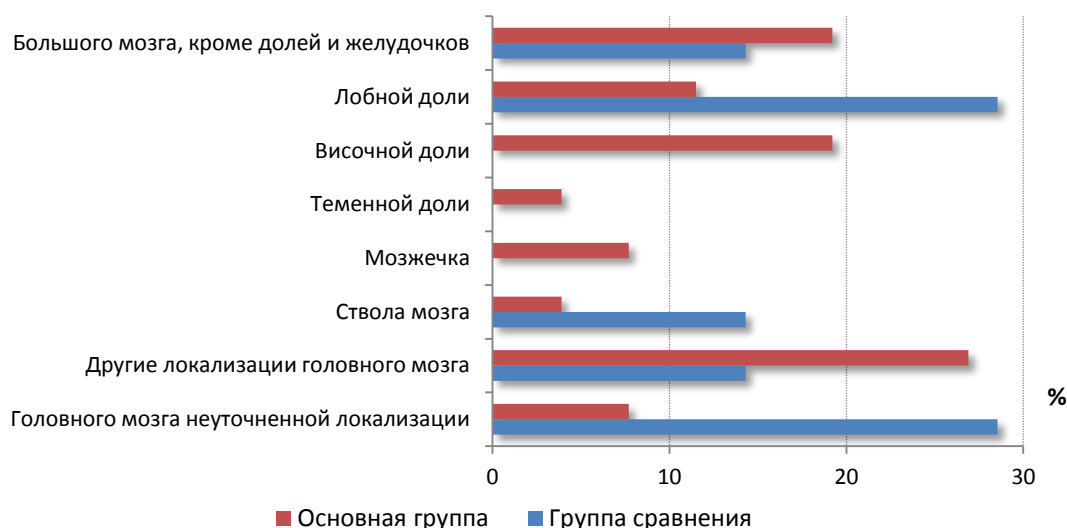


Рисунок 23 – Структура ЗНО головного мозга в группах

В группе сравнения ЗНО головного мозга были представлены случаями ЗНО большого мозга, лобной доли, ствола мозга и интракраниальных ЗНО с неуточненным местоположением. Сравнительный анализ соотношения супра- и субтенториальных процессов не показал существенных различий в группах: 4,7:1 в основной группе, 3:1 в группе сравнения,  $p > 0,05$ .

Оценка морфологического профиля ЗНО ЦНС показала обширную гетерогенность опухолей. Так, в основной группе, наряду с преобладанием астроцитарных опухолей в виде анапластических астроцитом (30%) и глиобластом (26,6%), наблюдались анапластические олигодендроглиомы и эпендимомы (по 6,7%), нейроэпителиальное новообразование в виде ганглионейробластомы (3,3%); ЗНО мозговых оболочек были представлены лептоменингеальными саркомами (10% всех ЗНО ЦНС); оставшиеся 16,7% относились к неклассифицированным злокачественным опухолям. В свою очередь в группе сравнения среди гистологических типов доминировали астроцитарные неоплазмы, в их числе – глиобластомы (37,5%) и анапластические астроцитомы (25%); случай ЗНО мозговых оболочек был обусловлен анапластической менингиомой (12,5%); остальные 25% относились к морфологически неклассифицированным ЗНО ЦНС.

Расчет относительного риска ЗНО ЦНС (табл. 55) показал статистически незначимое увеличение риска ЗНО ЦНС среди потомков основной группы по сумме наблюдений и при рассмотрении по полу.

Таблица 55 – Относительный риск ЗНО ЦНС в группах

| Пол потомков | Основная группа |                    | Группа сравнения |                    | ОР   | 95% ДИ      |
|--------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|------|-------------|
|              | Абс.            | на 10 <sup>3</sup> | Абс.             | на 10 <sup>3</sup> |      |             |
| Мужчины      | 18 / 4729       | 3,8                | 4 / 2222         | 1,8                | 2,11 | (0,72-6,24) |
| Женщины      | 12 / 4161       | 2,9                | 4 / 2123         | 1,9                | 1,53 | (0,49-4,74) |
| Оба пола     | 30 / 8890       | 3,4                | 8 / 4345         | 1,8                | 1,83 | (0,84-3,99) |

Распределение случаев ЗНО ЦНС в основной группе с учетом категорий доз преконцептивного облучения матерей показало, что накопленные дозы на яичники варьировали от «нулевой дозы» (когда мать являлась работницей ПО «Маяк», но в преконцептивный период не подвергалась радиационному воздействию на рабочем месте) до 1122,4 мГр (медиана 35,7 мГр, интерквартильный размах [10,2-220,5]). Диапазон преконцептивных накопленных доз на семенники составлял 0-2868,5 мГр (медиана 87,8 [12,6-460,8]). Более трети случаев ЗНО ЦНС (43,3% – 13 случаев) наблюдались среди потомков, чьи матери подвергались профессиональному облучению во время беременности в диапазоне суммарных доз 0-140,6 мГр (медиана 8,1 [0,02-40,4]). Среди случаев ЗНО ЦНС собственное производственное облучение зарегистрировано у шести потомков основной группы, ставших работниками ПО «Маяк», в диапазоне доз внешнего гамма-облучения 30,1-87 мГр (медиана 58,5 [37,8-80,8]), в группе сравнения – у двух мужчин с накопленными дозами внешнего гамма-облучения в период до диагностики неоплазм 40,4 и 88,5 мГр.

Важно отметить, что годы найма родителей на ПО «Маяк» среди потомков с ЗНО ЦНС в основной группе в большинстве случаев относились к первой пятилетке работы предприятия (1948-1953 гг.) – 77% матерей (10/13) и 55,6% отцов (15/27). Распределение по типу производства показало, что ЗНО ЦНС в 38,4% наблюдались среди потомков матерей-работниц реакторного производства,

в 30,8% – радиохимического и 30,8% – плутониевого. Среди отцов – 33,3, 55,6 и 11,1%, соответственно.

Оценка относительного риска ЗНО ЦНС в зависимости от суммарных доз радиационного воздействия на производстве представлена в таблице 56.

Таблица 56 – Относительный риск ЗНО ЦНС среди потомков с учетом накопленных доз внешнего гамма-облучения родителей

| Категории доз, мГр                                 | Пол потомков | Основная группа |                    | Группа сравнения |                    | ОР    | 95% ДИ       |
|----------------------------------------------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|-------|--------------|
|                                                    |              | Абс.            | на 10 <sup>3</sup> | Абс.             | на 10 <sup>3</sup> |       |              |
| Преконцептивное внешнее гамма-облучение яичников   |              |                 |                    |                  |                    |       |              |
| =0                                                 | Мужчины      | 3 / 349         | 8,6                | 4 / 2222         | 1,8                | 4,78* | (1,07-21,25) |
|                                                    | Женщины      | 0 / 370         | 0                  | 4 / 2123         | 1,9                | 0,64  | (0,03-11,79) |
|                                                    | Оба пола     | 3 / 719         | 4,2                | 8 / 4345         | 1,8                | 2,27  | (0,60-8,52)  |
| >0                                                 | Мужчины      | 7 / 1079        | 6,5                | 4 / 2222         | 1,8                | 3,6*  | (1,06-12,28) |
|                                                    | Женщины      | 3 / 904         | 3,3                | 4 / 2123         | 1,9                | 1,76  | (0,39-7,85)  |
|                                                    | Оба пола     | 10 / 1983       | 5                  | 8 / 4345         | 1,8                | 2,74* | (1,08-6,93)  |
| Преконцептивное внешнее гамма-облучение семенников |              |                 |                    |                  |                    |       |              |
| =0                                                 | Мужчины      | 1 / 670         | 1,5                | 4 / 2222         | 1,8                | 0,83  | (0,09-7,41)  |
|                                                    | Женщины      | 2 / 604         | 3,3                | 4 / 2123         | 1,9                | 1,76  | (0,32-9,57)  |
|                                                    | Оба пола     | 3 / 1274        | 2,4                | 8 / 4345         | 1,8                | 1,28  | (0,34-4,81)  |
| >0                                                 | Мужчины      | 15 / 3451       | 4,3                | 4 / 2222         | 1,8                | 2,41  | (0,80-7,27)  |
|                                                    | Женщины      | 9 / 3023        | 3                  | 4 / 2123         | 1,9                | 1,58  | (0,49-5,12)  |
|                                                    | Оба пола     | 24 / 6474       | 3,7                | 8 / 4345         | 1,8                | 2,01  | (0,91-4,48)  |
| Внутриутробное внешнее гамма-облучение             |              |                 |                    |                  |                    |       |              |
| =0                                                 | Мужчины      | 3 / 573         | 5,2                | 4 / 2222         | 1,8                | 2,91  | (0,65-12,96) |
|                                                    | Женщины      | 0 / 562         | 0                  | 4 / 2123         | 1,9                | 0,42  | (0,02-7,77)  |
|                                                    | Оба пола     | 3 / 1135        | 2,6                | 8 / 4345         | 1,8                | 1,44  | (0,38-5,40)  |
| >0                                                 | Мужчины      | 7 / 897         | 7,8                | 4 / 2222         | 1,8                | 4,34* | (1,27-14,77) |
|                                                    | Женщины      | 3 / 747         | 4                  | 4 / 2123         | 1,9                | 2,13  | (0,48-9,50)  |
|                                                    | Оба пола     | 10 / 1644       | 6,1                | 8 / 4345         | 1,8                | 3,3*  | (1,31-8,36)  |

Примечание: \* – статистически значимые различия с группой сравнения

Наиболее высокий коэффициент относительного риска наблюдался для «нулевых доз» преконцептивного облучения яичников – 4,78 (1,07-21,25), подкрепленный, однако, только тремя случаями ЗНО ЦНС в основной группе.

Значимые различия с группой сравнения получены для потомков, чьи матери подвергались радиационному воздействию на производстве. Так, в категории преконцептивных доз внешнего гамма-облучения яичников более нуля риск ЗНО ЦНС среди потомков был существенно выше, чем в группе сравнения, для мужчин и обоих полов: 3,6 (1,06-12,28) и 2,74 (1,08-6,93), соответственно.

Аналогичное превышение коэффициентов риска отмечено при анализе внутриутробного облучения, когда риск ЗНО ЦНС был значимо выше, чем в контроле, для мужчин и обоих полов: 4,34 (1,27-14,77) и 3,3 (1,31-8,36), соответственно. Значимых оценок риска при рассмотрении преконцептивного внешнего гамма-облучения семенников в сравнении с потомками необлученных родителей не получено.

Анализ ИОР на единицу дозы производственного облучения родителей показал следующие результаты (табл. 57).

Таблица 57 – Избыточный относительный риск ЗНО ЦНС на единицу дозы производственного внешнего гамма-облучения родителей

| Дозовые интервалы, мГр                              | Случаи | Число человеко-лет | ИОР  | 95% ДИ        |
|-----------------------------------------------------|--------|--------------------|------|---------------|
| Преко́нцептивное внешнее гамма-облучение яичников   |        |                    |      |               |
| = 0                                                 | 3      | 46660,1            | -    | -             |
| < 64                                                | 4      | 35022,7            | 0,70 | -0,62 – 7,67  |
| более 64                                            | 6      | 72153,8            | 0,23 | -0,67 – 4,85  |
| Всего*                                              | 13     | 153836,6           | 0,18 | -1,67 – 3,96  |
| Преко́нцептивное внешнее гамма-облучение семенников |        |                    |      |               |
| = 0                                                 | 3      | 68794,2            | -    | -             |
| <87                                                 | 10     | 113208             | 1,10 | -0,36 – 8,38  |
| < 376                                               | 6      | 113276             | 0,25 | -0,67 – 4,92  |
| более 376                                           | 8      | 118405             | 0,56 | -0,55 – 6,14  |
| Всего*                                              | 27     | 413683,2           | 0,07 | -0,60 – 1,29  |
| Внутриутробное внешнее гамма-облучение              |        |                    |      |               |
| = 0                                                 | 3      | 64563,4            | -    | -             |
| < 8,7                                               | 4      | 29362,6            | 1,84 | -0,38 – 13,45 |
| <41                                                 | 3      | 29776,4            | 1,05 | -0,62 – 10,06 |
| более 41                                            | 3      | 30134,2            | 0,92 | -0,64 – 9,42  |
| Всего*                                              | 13     | 153836,6           | 2,73 | -6,91 – 29,1  |

Примечание: \* – ИОР/Гр для изученного дозового диапазона

Как для преко́нцептивного, так и для внутриутробного внешнего гамма-облучения на производстве получены положительные коэффициенты ИОР во всех дозовых категориях и в целом по сумме наблюдений в каждой градации. Однако статистически значимых оценок риска, согласно 95% ДИ, не выявлено ни в одной из наблюдаемых категорий.

Согласно современным знаниям, ЗНО ЦНС представляют собой большую гетерогенную группу новообразований с различным биологическим поведением и

гистогенезом. Отсутствие определенных этиологических факторов для ЗНО ЦНС привело к множеству исследований различных потенциальных триггеров. Обобщение литературных данных показало, что в качестве факторов внешней среды для развития ЗНО ЦНС рассматриваются загрязнение воздуха выхлопными газами, пассивное курение, присутствие нитрозосоединений в водопроводной воде, использование пестицидов в домашних условиях, употребление большого количества мяса, профессиональные вредности родителей [372, 377].

Ретроспективный анализ за период 1949-2020 гг. в когорте потомков работников ПО «Маяк» проведен для оценки вклада производственного облучения родителей в ЗНО ЦНС у их потомков. Среди 13235 человек, родившихся в ЗАТО г. Озерск, 8890 из которых были рождены в семьях работников ПО «Маяк», зарегистрировано в общей сложности 38 случаев ЗНО ЦНС, большинство из которых относились к ЗНО головного мозга. Сравнительный анализ частоты ЗНО ЦНС, а также динамики заболеваемости по календарным периодам не выявил значимых различий между группами.

Удельный вес случаев ЗНО ЦНС, диагностированных в основной группе в 2001-2010 гг., составил по сумме наблюдений почти треть всех неоплазм. Этот временной тренд, возможно, объясняется улучшением диагностики и новыми методами визуализации (нейросонография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография). В эти годы не исключается также вероятное использование мобильной связи. Радиочастотные электромагнитные волны как потенциальный канцероген рассмотрены в обзоре Vienne-Jumeau A. и соавт. [377].

Многочисленные исследования описывают различия по полу в заболеваемости ЗНО ЦНС с преобладанием патологии среди лиц мужского пола [372]. Согласно нашим результатам, почти две трети случаев ЗНО ЦНС были диагностированы среди мужчин (60% – 18 случаев), но в сравнении с удельным весом лиц мужского пола в исследуемой когорте и с частотой ЗНО ЦНС среди женщин не найдено значимых статистических отличий ( $p > 0,05$ ).

В нейрохирургии выделяют два пика в частоте ЗНО ЦНС: первый пик с небольшим преобладанием мальчиков отмечается в первом десятилетии жизни, второй пик наблюдается с третьего по четвертое десятилетие и достигает максимума к 60-ти годам [371]. Аналогичная тенденция прослеживается в нашем исследовании: медиана возраста возникновения ЗНО ЦНС среди потомков облученных родителей составила 37,4года (43,4 в группе сравнения); наиболее часто ЗНО ЦНС дебютировали в основной группе в 50-59 лет (в группе сравнения – 40-49 лет).

Средний возраст родителей на момент рождения ребенка в данном исследовании достигал 25 лет среди матерей и 26 лет среди отцов. На повышенные риски развития у детей глиомы для материнского возраста старше 35 лет, астроцитомы и эпендимомы в зависимости от возраста отца указывают в своей работе Johnson K.J. и соавт. [372]. Спектр ЗНО ЦНС был представлен многообразием опухолей по локализации и гистологическому строению. Согласно национальной статистике наибольший удельный вес в локализационной структуре ЗНО головного мозга занимают ЗНО лобной доли [370]. По данным регистра опухолей головного мозга Национального института рака в США [378] наиболее часто встречающейся злокачественной гистопатологией мозга и других органов ЦНС была глиобластома (50,9% всех злокачественных опухолей), что, в целом, соответствует нашим результатам.

Оценка относительного риска отметила статистически незначимое увеличение риска ЗНО ЦНС среди потомков основной группы по сумме наблюдений и при рассмотрении по полу. Между тем, анализ риска в зависимости от факта облучения родителей на производстве указал на значимое преобладание ЗНО ЦНС среди потомков, чьи матери подвергались профессиональному облучению в преконцептивный и гестационный период. Публикации, описывающие последствия материнского облучения в виде онкопатологии у потомков, дают довольно противоречивые оценки. Так, для потомков первого и второго поколения женщин, подвергшихся воздействию радиации в зоне Семипалатинского полигона, описана высокая частота малигнизации патологии

щитовидной железы [130]. Установлено увеличение онкозаболеваемости раком у потомков матерей-работниц предприятий атомной промышленности [224]. Вместе с тем, не было обнаружено никакой связи между воздействием радиации на мать вследствие диагностического облучения и риском нейробластомы (отношение шансов 1,0; 95% ДИ 0,7-1,3) в североамериканском исследовании «случай-контроль» [214]. Анализ репродуктивных исходов пролонгированной лучевой терапии среди женщин, перенесших болезнь Ходжкина в детском возрасте, не обозначил увеличения риска детского рака среди потомков [205]. По оценкам многих исследователей, эффектам радиационного воздействия на материнский организм уделяется гораздо меньше внимания, что требует дальнейшего изучения.

Несмотря на вышеуказанные значимые оценки относительного риска для материнского облучения, основанные на факте производственного облучения матерей в преконцептивный и гестационный период, достоверных значений ИОР на единицу дозы внешнего гамма-облучения не получено. Анализ ИОР не выявил зависимости заболеваемости ЗНО ЦНС от преконцептивного и внутриутробного внешнего гамма-облучения ни в различных дозовых категориях, ни в целом, что не позволяет напрямую связать действие производственного ионизирующего излучения на родителей с ЗНО ЦНС у потомков.

К преимуществам данного исследования относятся: использование когортного метода наблюдения; репрезентативность выборки потомков, родившихся и проживавших в ЗАТО; 72-летний период наблюдения за когортой потомков; тщательная проверка каждого случая ЗНО ЦНС. В качестве ограничений исследования можно отметить: отсутствие полных анамнестических сведений о нерадиационных факторах для всей когорты потомков (в том числе, о семейном онкологическом анамнезе, хронической патологии родителей до зачатия ребенка, отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе матерей, неблагоприятном течении беременности и родов, медикаментозной терапии в первом триместре беременности, предшествующих ЗНО ЦНС заболеваниям и т.д.); ограниченную статистическую силу из-за относительно малого числа



случаев ЗНО ЦНС. Кроме того, наблюдаемая когорта потомков относительно молода (средний возраст  $55,1 \pm 13,6$  лет), поэтому актуальным представляется последующий эпидемиологический анализ.

Таким образом, ретроспективный анализ ЗНО ЦНС среди 13235 потомков 1949-1973 гг.р., 8890 из которых родились в семьях работников ПО «Маяк», позволяет сделать следующие выводы:

1) в целом, не получено различий между группами в частоте ЗНО ЦНС за период наблюдения 1949-2020 гг.;

2) анализ динамики заболеваемости ЗНО ЦНС по календарным периодам не выявил значимых различий в группах, пик заболеваемости в основной группе наблюдался в 2001-2010 гг.;

3) не найдено весомой разницы в среднем возрасте манифестации ЗНО ЦНС в группах и среднем возрасте родителей на момент рождения потомков;

4) спектр ЗНО ЦНС в группах, в целом, не различался; отмечена морфологическая гетерогенность опухолей;

5) относительный риск ЗНО ЦНС в основной группе был статистически незначимо выше, чем в контроле, по сумме наблюдений и при рассмотрении по полу;

6) относительный риск ЗНО ЦНС с учетом факта производственного облучения родителей был статистически значимо выше среди потомков, матери которых подверглись преконцептивному и гестационному внешнему гамма-облучению на ПО «Маяк», для лиц мужского пола и обоих полов;

7) анализ избыточного относительного риска ЗНО ЦНС на единицу дозы производственного внешнего гамма-облучения не выявил достоверного риска ни в целом, ни в различных категориях доз преконцептивного и внутриутробного облучения.

#### 6.1.4 Заключение по разделу

Преконцептивное облучение считается одним из потенциальных факторов риска онкопатологии у потомков облученных лиц. Анализ канцерогенного риска среди потомков работников ПО «Маяк» проведен в несколько этапов: оценка риска онкосмертности по всем нозологическим формам и дополнительное исследование наиболее значимых локализаций, характерных для дебюта онкологии в детском возрасте.

Так, исследование ЗНО как причин смерти в когорте жителей ЗАТО г. Озерск 1949-1973 гг.р. (n=19999), включающей 12836 потомков работников ПО «Маяк» и 7163 потомков, чьи родители не облучались на производстве, показало следующее: 1) в целом, не получено статистически значимых различий онкологической смертности потомков по частоте, динамике, возрасту смерти от ЗНО; 2) отмечены различия по структуре ЗНО в зависимости от пола потомков с высоким удельным вкладом гемолимфобластозов среди мужчин в обеих группах; 3) ЗНО губы, полости рта и глотки и ЗНО ободочной кишки значимо чаще регистрировались как причины смерти в основной группе:  $\chi^2=5,01$ ,  $p=0,025$  и  $\chi^2=3,98$ ,  $p=0,046$ , соответственно, но вывод основан на малом числе случаев ЗНО; 4) риск ЗНО мочеполовых органов и, в частности, ЗНО мужских половых органов в основной группе был значимо ниже, чем в группе сравнения – 0,53 [0,29-0,98] и 0,32 [0,13-0,83], соответственно; 5) анализ преконцептивного внешнего гамма-облучения гонад не указал на превышение средних характеристик доз для случаев смерти от ЗНО по сравнению со всей основной группой; 6) оценка ИОР не обозначила статистически значимого превышения риска ЗНО для потомков во всем дозовом диапазоне и в зависимости от категорий доз преконцептивного облучения родителей; 7) анализ онкопатологии с учетом собственного производственного облучения потомков - персонала ПО «Маяк», не отметил статистически значимых коэффициентов риска ни в дозовых категориях, ни в целом: ИОР 0,66 [-1,70 – 0,93].

Исследование причинно-следственной связи между пролонгированным прекоцептивным внешним гамма-облучением родителей и онкогематологической патологией у их потомков до 15-летнего возраста не установило влияния производственного внешнего гамма-облучения гонад на возникновение гемобластозов у потомков: ОШ среди мальчиков – 0,48 (0,19-1,22), среди девочек – 0,64 (0,25-1,65), в целом – 0,55 (0,28-1,07); отмечена аналогичная с национальной статистикой структура ЗНО кроветворной и лимфоидной тканей с ключевым вкладом острого лейкоза (66,7% всех случаев).

Расширение исследования гемолимфобластозов до 25-летнего возраста потомков не изменило итоговые заключения: ОШ среди мужчин – 0,81 (0,43-1,54), среди женщин – 0,69 (0,3-1,57), в целом – 0,76 (0,46-1,26), что свидетельствовало об отсутствии связи между фактором прекоцептивного облучения родителей на производстве и исходом в виде ЗНО кроветворной и лимфоидной тканей. Как и среди потомков до 15 лет, острый лейкоз занимал ведущие позиции в структуре гемолимфобластозов с преобладанием острых лимфолейкозов. Анализ связи «доза-эффект» не выявил статистически значимого увеличения заболеваемости гемолимфобластомами в зависимости от прекоцептивной дозы внешнего гамма-облучения: коэффициенты ИОР/Гр были незначимыми как при анализе накопленных материнских доз, так и при анализе накопленных отцовских доз.

Сравнительный анализ злокачественных неоплазм центральной нервной системы в когорте потомков 1949-1973 гг.р. не обнаружил статистически значимых различий в группах в частоте ЗНО ЦНС за период наблюдения 1949-2020 гг. – 3,4 на  $10^3$  в основной группе, 1,8 на  $10^3$  в группе сравнения,  $p > 0,05$ . Отмечен полиморфизм гистологического строения и локализаций ЗНО ЦНС в группах, не найдено различий в среднем возрасте манифестации неоплазм и среднем возрасте родителей на момент рождения потомков. Оценка относительного риска показала статистически незначимое увеличение риска ЗНО ЦНС среди потомков основной группы по сумме наблюдений и при рассмотрении по полу. Среди потомков матерей с установленным фактом прекоцептивного и

гестационного производственного облучения относительный риск ЗНО ЦНС был выше для мужчин и обоих полов: 3,6 (1,06-12,28) и 2,74 (1,08-6,93); 4,34 (1,27-14,77) и 3,3 (1,31-8,36), соответственно; однако анализ ИОР не указал на значимые оценки риска при материнском облучении ни в общем, ни в различных дозовых интервалах.

## **6.2 Риск злокачественных новообразований у потомков работниц производственного объединения «Маяк»**

### **6.2.1 Оценка канцерогенного риска у потомков матерей с хронической лучевой болезнью**

Одной из наиболее показательных для оценки влияния профессионального облучения матерей на возникновение ЗНО у потомков является когорта работниц ПО «Маяк» с установленным диагнозом «Хроническая лучевая болезнь» (ХЛБ).

Согласно современным радиобиологическим представлениям, хроническая лучевая болезнь – это клинический синдром, возникающий вследствие длительного воздействия ионизирующей радиации в дозах, превышающих пороговые значения для развития тканевых эффектов в критических системах. Оценки порога дозы относительно равномерного общего гамма - излучения, достаточные для развития ХЛБ, составляют 0,7-1,0 Гр в год и суммарно 2,0-3,0 Гр за период облучения 2-3 года [379]. В период создания отечественной атомной промышленности персонал ПО «Маяк» мог подвергаться повышенному радиационному воздействию, обусловленному освоением новой технологии при отсутствии эффективных средств защиты, при этом женщины составляли четверть всего персонала.

Исследование проведено в когорте детей, рожденных работницами ПО «Маяк», начавшими работать с 1948 по 1954 гг. За этот период были наняты

2504 матери, из них диагноз ХЛБ был установлен у 295 (11,8%) работниц основных заводов ПО «Маяк». Когорта потомков работниц была разделена на две группы: основную группу и группу сравнения (табл. 58).

Таблица 58 – Характеристика групп потомков работниц ПО «Маяк»

| Параметры                 | Всего | Основная группа | Группа сравнения |
|---------------------------|-------|-----------------|------------------|
| Число матерей             | 2504  | 295             | 2209             |
| Число потомков:           | 4554  | 536             | 4018             |
| Мужского пола             | 2366  | 266             | 2100             |
| Женского пола             | 2188  | 270             | 1918             |
| Жизненный статус потомков | 92%   | 95%             | 91,5%            |

Основная группа включала 536 детей, родившихся от 295 работниц ПО «Маяк», имевших до зачатия диагноз ХЛБ, установленный в период 1949-1960 гг. Группу сравнения составили 4018 потомков, матери которых находились в тех же производственных условиях, но, в отличие от основной группы, не имели диагноза ХЛБ (2209 женщин). Жизненный статус был известен для 92% потомков. Период наблюдения составил более 60 лет (1948 - 2008 гг.). Характеристика преконцептивного производственного облучения матерей представлена в таблице 59.

Таблица 59 – Дозовые характеристики преконцептивного облучения матерей-работниц ПО «Маяк»

| Параметры доз, мГр                                                   | Матери, имеющие ХЛБ        | Матери без ХЛБ         |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Внешнее гамма – облучение яичников                                   |                            |                        |
| Диапазон доз                                                         | 0,1 - 4412                 | 0,1 - 3494             |
| Медиана<br>(интерквартильный размах)                                 | 1149,8<br>(728,1 - 1730,1) | 90<br>(0,1 – 365,6)    |
| Средняя суммарная доза                                               | 1308                       | 247,6                  |
| Внутреннее альфа – облучение (инкорпорированным <sup>239</sup> Pu)   |                            |                        |
| Процент матерей с сочетанным воздействием альфа- и гамма - облучения | 53,2%<br>(157 из 295)      | 34,8%<br>(769 из 2209) |
| Медиана<br>(интерквартильный размах)                                 | 30,1<br>(13,9 – 53,2)      | 4,4<br>0,13-13,9)      |
| Средняя суммарная доза                                               | 207,5                      | 59,3                   |

Диапазон доз внешнего гамма-облучения у матерей основной группы варьировал от 0,1 до 4412 мГр (медиана вариационного ряда 1149,8 мГр; интерквартильный размах от 728,1 до 1730,1 мГр); 60% женщин получили суммарную дозу более 1 Гр. Средняя суммарная доза внешнего облучения в основной группе составила 1308 мГр. В группе сравнения величина индивидуальных доз внешнего гамма-облучения до зачатия колебалась в меньших пределах 0,1-3494 мГр, медиана накопленных доз была существенно ниже – 90 мГр; интерквартильный размах отличался узостью – от 0,1 до 365,6 мГр. Суммарную дозу более 1 Гр имели только 4,9% работниц. Средняя суммарная доза внешнего облучения в группе сравнения составила 247,6 мГр, что было в 5,3 раза меньше, чем в основной группе.

Сочетанному хроническому воздействию ионизирующего внешнего гамма- и внутреннего альфа-излучения (инкорпорированным  $^{239}\text{Pu}$ ) в обширном диапазоне доз до зачатия в основной группе подверглись 53,2% (157 из 295) женщин, средняя доза внутреннего облучения достигала 207,5 мГр. В группе сравнения комбинированному воздействию гамма-излучения и поступления в организм плутония подвергся меньший удельный вес матерей – 34,8% (769 из 2209), при этом средняя суммарная доза внутреннего облучения (59,3 мГр) была в 3,5 раза меньше, чем у матерей с ХЛБ.

Показатели онкозаболеваемости потомков за весь период наблюдения представлены в таблице 60.

Таблица 60 – Онкозаболеваемость среди потомков в группах

| Показатели                                      | Основная группа<br>(n=536)    | Группа сравнения<br>(n=4018)  |
|-------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| ЗНО у потомков:                                 |                               |                               |
| Всего                                           | 11 (2,1%)                     | 111 (2,8%)                    |
| Мужского пола                                   | 7                             | 49                            |
| Женского пола                                   | 4                             | 62                            |
| Показатель заболеваемости                       | 63,6*10 <sup>-6</sup> чел-лет | 95,3*10 <sup>-6</sup> чел-лет |
| Гистологическая верификация                     | 10 (91%)                      | 109 (98,2%)                   |
| Средний возраст возникновения<br>ЗНО (диапазон) | 44 года<br>(27-53 года)       | 44 года<br>(3-59 лет)         |

В группе потомков матерей с диагнозом ХЛБ зарегистрировано 11 случаев ЗНО (2,1% потомков основной группы): 7 случаев у мужчин, 4 - у женщин, с гистологической верификацией в 91% (10 случаях). Средний возраст возникновения ЗНО в основной группе составил 44 года (диапазон 27-53 года). В группе сравнения диагностирован несколько больший удельный вес ЗНО (2,8% из числа потомков группы сравнения) – 111 случаев: 49 мужчин, 62 женщины, без статистически значимых различий с основной группой,  $\chi^2=0,92$ ,  $df=1$ ,  $p=0,34$ . Гистологическая верификация в группе сравнения проведена в 109 случаях (98,2%), средний возраст возникновения ЗНО не отличался от основной группы, составляя 44 года, но диапазон возраста манифестации ЗНО был шире – 3-59 лет.

Важно отметить, что как в основной группе, так и в группе сравнения потомки впоследствии сами подверглись профессиональному облучению во время работы на ПО «Маяк» (табл. 61).

Таблица 61 – Профессиональное облучение потомков на ПО «Маяк»

| Параметры                                          | Основная группа<br>(n=536) | Группа сравнения<br>(n=4018) |
|----------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Всего лиц с ЗНО:<br>из них работники ПО «Маяк»     | 11<br>8 (72,7%)            | 111<br>49 (44,1%)            |
| Диапазон доз внешнего<br>гамма-облучения (мГр)     | 0,1 - 164,9                | 0,1 – 380,6                  |
| Диапазон доз внутреннего альфа-<br>облучения (мГр) | 5,1 – 28,9                 | 4,6 – 72,6                   |

В основной группе 72,7% (8 из 11) потомков являлись работниками ПО «Маяк», ЗНО у которых развилось после трудоустройства на предприятие, накопленные дозы внешнего гамма-облучения составляли от 0,1 до 164,9 мГр, дозы внутреннего альфа-облучения (для лиц, прошедших биофизическое обследование) – от 5,1 до 28,9 мГр. В группе сравнения потомки-работники ПО «Маяк» составили 44,1% (49 из 111) с суммарными дозами внешнего облучения от 0,1 до 380,6 мГр и дозами внутреннего облучения от 4,6 до 72,6 мГр.

Соотношение гемолимфобластозов и солидных раков в группах существенно различалось (рис. 24).

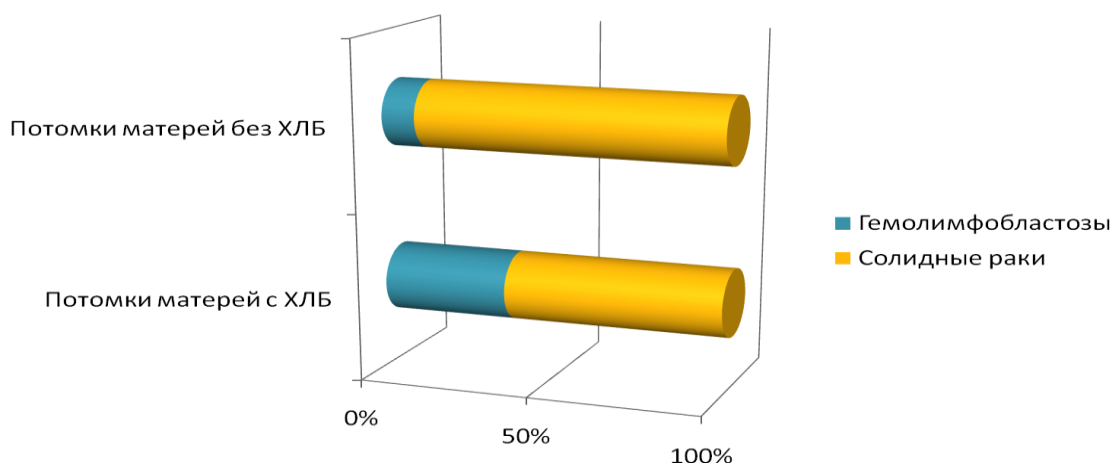


Рисунок 24 – Соотношение гемолимфобластозов и солидных раков

Так, у потомков матерей с профессиональным заболеванием удельный вес гемолимфобластозов достигал 36,4% (4 случая из 11), в то время как в группе сравнения их доля составила 9,9% (11 случаев из 111),  $F\text{-test}=0,03$ . Какой-либо закономерности при анализе структуры солидных раков у потомков основной группы из-за малого числа случаев не найдено. В группе сравнения у мужчин наиболее часто возникали ЗНО органов пищеварения, органов дыхания, опухоли головного мозга; у женщин - ЗНО мочеполовых органов и молочной железы.

Относительный риск ЗНО был рассчитан для всех раков в целом, а также отдельно для гемолимфобластозов и для солидных раков (рис. 25).

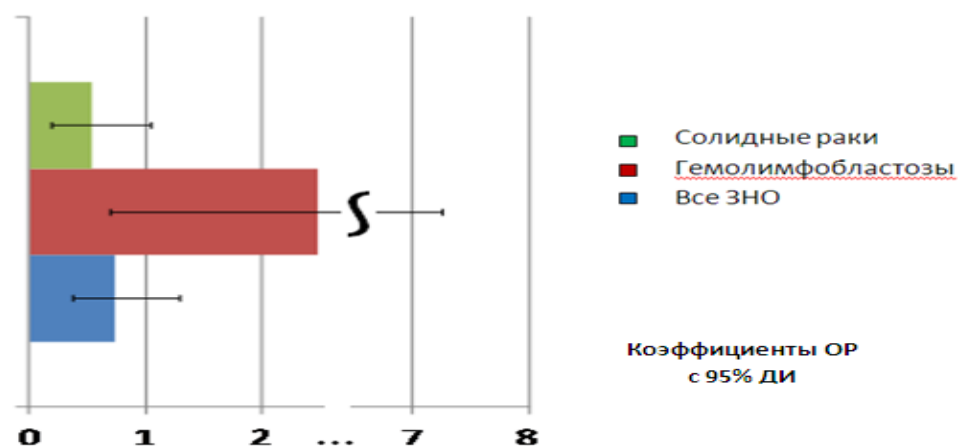


Рисунок 25 – Относительный риск ЗНО у потомков

Риск возникновения всех ЗНО в основной группе оказался ниже, чем в группе сравнения: 0,73 (95% ДИ: 0,37-1,29), но различия были статистически



незначимыми. Риск возникновения гемолимфобластозов у потомков женщин, имеющих диагноз ХЛБ, почти в 2,5 раза превышал показатель группы сравнения: 2,48; 95% ДИ: 0,69-7,25, однако, различия также были статистически незначимы. Риск солидных ЗНО в группе потомков матерей с профессиональным заболеванием был недостоверно ниже, чем у потомков работниц, не имеющих диагноз ХЛБ: 0,53; 95% ДИ: 0,22-1,07. Аналогично, расчет коэффициентов риска с учетом собственного облучения потомков на ПО «Маяк» не показал значимых оценок риска.

В итоге, результаты оценок канцерогенного риска указали на отсутствие достоверных различий между сравниваемыми группами. Тем не менее, вызывает настороженность тот факт, что относительный риск возникновения гемолимфобластозов и их удельный вес в структуре ЗНО у потомков женщин, имеющих до зачатия диагноз ХЛБ, был выше, чем среди потомков работниц, не имеющих ХЛБ. Возможно, этот сдвиг в пользу гемолимфобластозов свидетельствует об уязвимости лимфатической и кроветворной систем у потомков женщин, которые подвергались хроническому облучению в дозах, заведомо превышающих допустимые уровни.

Таким образом, анализ канцерогенного риска среди 4554 потомков матерей-работниц ПО «Маяк» 1948-1954 гг. найма, 536 из которых родились от матерей с установленным диагнозом «Хроническая лучевая болезнь» показал, что статистически значимых отличий риска онкологических заболеваний в группах не найдено; акцентировано внимание на ЗНО кроветворной и лимфоидной тканей, вклад которых был существенно выше у потомков матерей с хронической лучевой болезнью.

### 6.2.2 Онкозаболеваемость потомков работниц ПО «Маяк»

Следующим этапом стала оценка канцерогенного риска среди потомков работниц ПО «Маяк» в зависимости от прекоцептивного внешнего гамма - облучения репродуктивных органов при отсутствии производственного облучения отцов. Выборка потомков сформирована на основе когорты персонала ПО «Маяк», нанятого в период с 1948 по 1982 гг. на основные (реакторное, радиохимическое, плутониевое производства) и вспомогательные (водоподготовки, ремонтно-механический) заводы.

К критериям включения в выборку относились: 1) мать работала на основном или вспомогательном заводе ПО «Маяк» в прекоцептивный период; 2) отец не подвергался до зачатия ребенка облучению на производстве, не являлся переселенцем с радиоактивно зараженных территорий и ликвидатором последствий радиационных аварий; 3) ребенок родился в ЗАТО г. Озёрск в 1949-1990 гг. В итоге выборка включала 2061 человек (1058 мужчин – 51,3%; 1003 женщин – 48,7%) от 1404 работниц ПО «Маяк». Из всего числа потомков у 1145 (55,6%) матери имели накопленную прекоцептивную дозу внешнего гамма-облучения на яичники (основная группа), оставшиеся 916 (44,4%) отнесены к внутреннему контролю (группа сравнения) как потомки работниц, не подвергавшихся до зачатия внешнему гамма - облучению репродуктивных органов. Характеристика исследуемых групп потомков представлена в таблице 62.

Жизненный статус потомков прослежен до 31.12.2018 г. Началом наблюдения считалась дата рождения, окончанием – дата события, произошедшего первым: дата установления диагноза ЗНО, дата выезда из города, дата последнего известия, дата смерти, дата конца наблюдения за когортой. В итоге число человеко - лет наблюдения составило 67740 лет.

Таблица 62 – Характеристика выборки потомков работниц ПО «Маяк»

|                                    | Пол | Основная группа |      | Группа сравнения |      | Всего |      |
|------------------------------------|-----|-----------------|------|------------------|------|-------|------|
|                                    |     | Абс.            | %    | Абс.             | %    | Абс.  | %    |
| Число лиц                          | Муж | 593             | 51,8 | 465              | 50,8 | 1058  | 51,3 |
|                                    | Жен | 552             | 48,2 | 451              | 49,2 | 1003  | 48,7 |
|                                    | Оба | 1145            | 100  | 916              | 100  | 2061  | 100  |
| С установленным жизненным статусом | Муж | 544             | 91,7 | 435              | 93,5 | 979   | 92,5 |
|                                    | Жен | 500             | 90,6 | 416              | 92,2 | 916   | 91,3 |
|                                    | Оба | 1044            | 91,2 | 851              | 92,9 | 1895  | 91,9 |
| Число лиц с ЗНО*                   | Муж | 18              | 3,0  | 17               | 3,7  | 35    | 3,3  |
|                                    | Жен | 28              | 5,1  | 29               | 6,4  | 57    | 5,7  |
|                                    | Оба | 46              | 4,0  | 46               | 5,0  | 92    | 4,5  |
| Число человеко-лет под наблюдением | Муж | 17071           |      | 16852            |      | 33923 |      |
|                                    | Жен | 16913           |      | 16904            |      | 33817 |      |
|                                    | Оба | 33984           |      | 33756            |      | 67740 |      |

Примечание: \* – процент рассчитан от числа лиц соответствующего пола

За период 1949-2018 гг. всего диагностировано 92 случая ЗНО, в равных количествах представленных как среди потомков матерей с накопленными дозами внешнего гамма-облучения на гонады, так и среди потомков работниц, не подвергшихся облучению репродуктивных органов ( $p>0,05$ ). Число ЗНО среди потомков женского пола было выше, чем у мужчин, однако сопоставление удельного веса ЗНО с численностью потомков разного пола в группах не показало статистически значимого преобладания числа неоплазм у женщин ( $p>0,05$ ).

Структура ЗНО по подклассам МКБ представлена на рисунке 26.



Рисунок 26 – Структура ЗНО среди потомков работниц ПО «Маяк» (оба пола)

Гемолимфобластозы диагностировались в единичных случаях, и, в целом, их вклад в группах статистически значимо не различался ( $p>0,05$ ). Солидные раки в основной группе регистрировались с той же частотой, что и в контроле ( $p>0,05$ ). Удельный вес солидных ЗНО среди потомков женского пола значимо превышал данные потомков-мужчин только в группе сравнения ( $p=0,046$ ).

Лидирующее место в основной группе занимали ЗНО органов пищеварения и брюшины, составляя почти треть всех случаев неоплазм (32,6% - 15 случаев). «ЗНО костей, соединительной ткани, кожи и молочной железы» регистрировались в 21,7% (10 случаев) и были представлены, в основном, ЗНО молочной железы (7 случаев). Третье ранговое место в основной группе занимали «ЗНО мочеполовых органов», к которым относились 13% (6 случаев), в то время как в группе сравнения этот класс занимал ведущие позиции (32,6% – 15 случаев) и диагностировался значимо чаще ( $p=0,01$ ).

Сопоставление ранговых мест ЗНО среди потомков-мужчин основной группы показало приоритетность ЗНО органов пищеварения и брюшины (38,9% – 7 случаев), ЗНО органов дыхания и грудной клетки (22,2% – 4 случая) и ЗНО полости рта и глотки (16,7% – 3 случая). Между тем, в группе сравнения значимо чаще регистрировались «ЗНО других и неуточненных локализаций» – 35,3% (6 случаев,  $p=0,03$ ), бóльшая часть которых относилась к ЗНО головного мозга (4 случая).

Среди потомков-женщин основной группы ведущими были три класса: «ЗНО костей, соединительной ткани, кожи и молочной железы» (32,1%), «ЗНО органов пищеварения и брюшины», занимающие второе место в обеих группах (по 28,6% и 20,7%, соответственно,  $p>0,05$ ) и «ЗНО мочеполовых органов», наиболее частые в группе сравнения (48,3% против 14,3% в основной группе,  $p=0,005$ ).

Анализ нозологических форм показал, что среди потомков-мужчин основной группы наиболее часто регистрировались ЗНО языка, пищевода, ободочной кишки и органов дыхания; в группе сравнения самыми частыми неоплазмами среди мужчин были ЗНО ободочной кишки, легких и головного

мозга. Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия только для ЗНО головного мозга – данная локализация значимо преобладала среди мужчин группы сравнения ( $p=0,024$ ).

Ведущими нозологическими формами среди потомков-женщин основной группы были ЗНО молочных желез и ЗНО ректосигмоидного отдела кишечника, в группе сравнения – ЗНО ободочной кишки и значимо чаще диагностируемые ЗНО тела матки ( $p=0,017$ ).

Анализ уровня заболеваемости ЗНО показал, что онкозаболеваемость с учетом всех локализаций среди мужчин была выше в основной группе (105,4 против 100,9 на  $10^5$  чел.-лет). В то же время среди женщин заболеваемость ЗНО преобладала в группе сравнения (165,6 и 171,6 на  $10^5$  чел.-лет, соответственно). Однако при сравнении данных статистически значимых различий не было получено ( $p>0,05$ ).

Анализ заболеваемости по классам ЗНО подтвердил описанные ранее тенденции: ведущие позиции ЗНО органов пищеварения, дыхания и полости рта у мужчин основной группы и ЗНО молочной железы, органов пищеварения и мочеполовых органов среди женщин основной группы. Наибольшая разница в группах наблюдалась по показателю заболеваемости ЗНО головного мозга (23,7 на  $10^5$  чел.-лет среди потомков-мужчин в группе сравнения), и ЗНО тела матки (47,3 на  $10^5$  чел.-лет в группе сравнения). Указанные локализации в основной группе не были зарегистрированы.

Среди мужчин основной группы равные по значению показатели заболеваемости наблюдались для ЗНО языка, пищевода, ободочной кишки, верхних и нижних отделов респираторного тракта (по 11,9 на  $10^5$  чел.-лет). Среди женщин основной группы заболеваемость ЗНО молочной железы в 2,3 раза превышала данные по группе сравнения (41,4 против 17,7 на  $10^5$  чел.-лет); заболеваемость ЗНО ректосигмоидного соединения в три раза превышала данные по контролю (17,7 против 5,9 на  $10^5$  чел.-лет), однако статистически значимых различий не получено.

Все случаи гемолимфобластозов в основной группе были диагностированы у женщин и представлены лейкозом неуточненного клеточного типа и острыми лимфолейкозами, характерными для детского возраста. В группе сравнения отмечались единичные случаи лимфосаркомы и лимфогранулематоза.

Показатели заболеваемости ЗНО по сумме наблюдений в зависимости от возраста потомков представлены на графике (рис. 27).

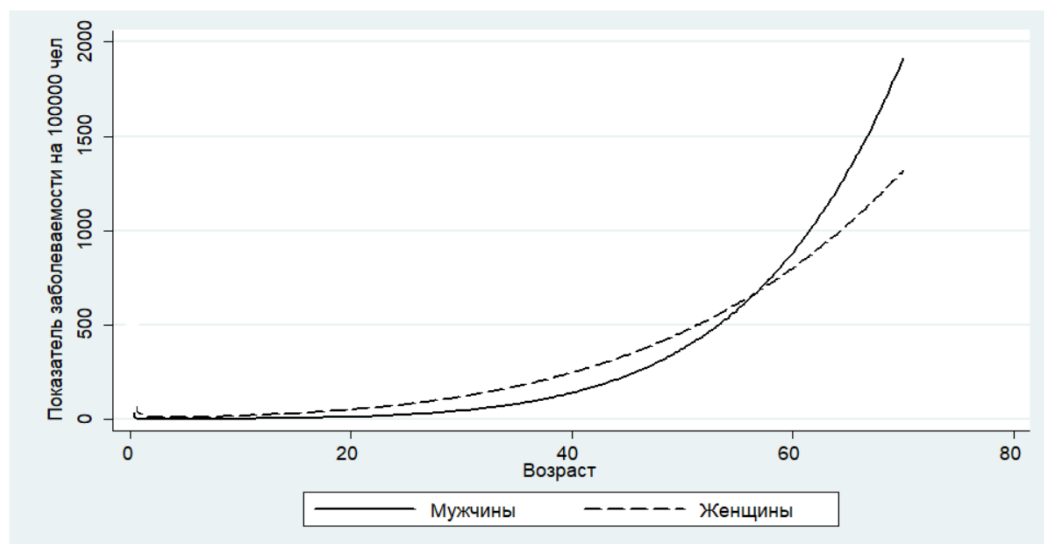


Рисунок 27 – Показатели заболеваемости ЗНО во всей когорте потомков

Отмечен существенный прирост случаев ЗНО в основной группе при достижении возраста старше 50 лет. Средний возраст проявления ЗНО составил у мужчин 50 лет (диапазон 10-66), у женщин – 47 лет (3-68). Между тем, характеристика возраста потомков во всей выборке показала, что наблюдаемая когорта на момент исследования сравнительно молодая, и средний возраст составлял 32 года (0,1-68 лет) среди мужчин и 33 года (0,1-69) среди женщин. Соответственно, эффект в виде ЗНО может проявиться позднее, что требует дальнейшего наблюдения.

Дозиметрическая характеристика производственного радиационного воздействия у работниц ПО «Маяк» в прекоцептивный период показала большой диапазон поглощенных доз внешнего гамма-облучения на репродуктивные органы. Для последующего анализа коэффициентов риска дозовые интервалы

были подобраны с учетом равномерного удельного веса числа потомков в каждой дозовой категории, в среднем составлявшего 25% (табл. 63).

Таблица 63 – Распределение потомков по категориям доз материнского облучения

|                        | Пол | Дозовые интервалы (мГр)* |        |        |         | Всего   |
|------------------------|-----|--------------------------|--------|--------|---------|---------|
|                        |     | < 25                     | < 140  | < 450  | 450+    |         |
| Число лиц              | Муж | 145                      | 143    | 156    | 149     | 593     |
|                        | %   | 24,5                     | 24,1   | 26,3   | 25,1    |         |
|                        | Жен | 146                      | 141    | 130    | 135     | 552     |
|                        | %   | 26,4                     | 25,5   | 23,6   | 24,5    |         |
|                        | Оба | 291                      | 284    | 286    | 284     | 1145    |
|                        | %   | 25,4                     | 24,8   | 25,0   | 24,8    |         |
| Средняя доза, мГр      | Муж | 9,37                     | 68,94  | 271,86 | 1005,46 | 343,07  |
|                        | Жен | 8,05                     | 73,77  | 264,12 | 1038,77 | 337,22  |
|                        | Оба | 8,71                     | 71,34  | 268,34 | 1021,29 | 340,25  |
| Минимальная доза, мГр  | Муж | 0,01                     | 25,05  | 140,05 | 450,99  | 0,01    |
|                        | Жен | 0,11                     | 25,17  | 140,07 | 450,99  | 0,11    |
|                        | Оба | 0,01                     | 25,05  | 140,05 | 450,99  | 0,01    |
| Максимальная доза, мГр | Муж | 24,85                    | 137,44 | 449,25 | 2954,82 | 2954,82 |
|                        | Жен | 24,91                    | 139,04 | 444,75 | 4075,61 | 4075,61 |
|                        | Оба | 24,91                    | 139,04 | 449,25 | 4075,61 | 4075,61 |

Примечание:\* - преконцептивные накопленные поглощенные дозы внешнего гамма-облучения яичников

Средние дозы материнского преконцептивного облучения в дозовых интервалах мало различались среди потомков разного пола и соответствовали средним значениям по группе. Между тем, наблюдалась существенная разница максимальных значений доз материнского облучения репродуктивных органов, не достигающих 3 Гр среди мужчин-потомков и превышающих отметку в 4 Гр среди женщин-потомков.

Оценка относительного риска всех ЗНО не показала значимых отличий между группами. Как среди мужчин-потомков, так и среди женщин-потомков оценки рисков оказались близкими по значению и статистически незначимыми: 1,12 (0,58-2,18) и 1,01 (0,60-1,69), соответственно.

Аналогичная величина канцерогенного риска была получена при расчете ОР всех ЗНО для обоих полов: 1,05 (0,70-1,58), подтверждая статистически незначимую разницу между потомками работниц, подвергшихся преконцептивному производственному облучению репродуктивных органов, и потомками интактных матерей.

Риск возникновения ЗНО для всех злокачественных неоплазм и отдельно для солидных раков по дозовым интервалам представлен в таблице 64.

Таблица 64 – Относительный риск ЗНО у потомков с учетом дозовых категорий облучения матерей

| Пол           | Дозовые интервалы* (мГр) |       |                     |       |                     |       |                     |       |
|---------------|--------------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|
|               | < 25                     | Power | < 140               | Power | < 450               | Power | 450+                | Power |
| Все ЗНО       |                          |       |                     |       |                     |       |                     |       |
| Муж           | 1,38<br>[0,51–3,75]**    | 0,081 | 1,1<br>[0,4–2,99]   | 0,15  | 0,93<br>[0,31–2,77] | 0,061 | 1,12<br>[0,37–3,35] | 0,053 |
| Жен           | 1,54<br>[0,72–3,27]      | 0,27  | 0,96<br>[0,44–2,1]  | 0,052 | 1,51<br>[0,73–3,1]  | 0,88  | 0,14<br>[0,02–1,04] | 0,99  |
| Оба           | 1,48<br>[0,81–2,69]      | 0,28  | 1,01<br>[0,54–1,87] | 0,074 | 1,28<br>[0,7–2,33]  | 0,79  | 0,47<br>[0,18–1,19] | 0,99  |
| Солидные раки |                          |       |                     |       |                     |       |                     |       |
| Муж           | 1,68<br>[0,61–4,64]      | 0,31  | 1,26<br>[0,46–3,47] | 0,46  | 1,05<br>[0,35–3,17] | 0,098 | 1,33<br>[0,44–4,01] | 0,19  |
| Жен           | 1,64<br>[0,74–3,64]      | 0,17  | 0,78<br>[0,32–1,88] | 0,39  | 1,58<br>[0,77–3,27] | 0,95  | 0,15<br>[0,02–1,12] | 0,99  |
| Оба           | 1,65<br>[0,88–3,08]      | 0,34  | 0,94<br>[0,48–1,83] | 0,063 | 1,38<br>[0,75–2,52] | 0,96  | 0,53<br>[0,21–1,33] | 0,99  |

Примечание: \* - преконцептивные накопленные поглощенные дозы внешнего гамма-облучения яичников; \*\* - относительный риск [95% ДИ]; Power – статистическая мощность

В целом, по сумме случаев для обоих полов риск возникновения ЗНО у потомков основной группы не показал значимых отличий от группы сравнения. В дозовых категориях менее 25 мГр и 140-450 мГр коэффициенты ОР были наиболее высокими, но статистически незначимыми.

Аналогичные тенденции прослеживались при анализе ОР ЗНО для всех локализаций при разделении по полу. Так, среди потомков-мужчин максимальные значения ОР отмечались в категории малых доз, но их значимость не подтверждалась 95% ДИ. Среди потомков-женщин основной группы коэффициенты риска более чем в полтора раза превышали данные группы сравнения в дозовых интервалах менее 25 мГр и 140-450 мГр, но статистически значимых различий также не найдено.

Расчет ОР солидных раков в наблюдаемых группах не продемонстрировал статистически значимых отличий ни в целом, ни при рассмотрении в зависимости от пола потомков. Среди мужчин риск солидных раков в основной группе незначимо превышал данные контроля во всех дозовых интервалах. Среди женщин более высокие, но статистически незначимые коэффициенты риска



соответствовали дозовым категориям менее 25 мГр и 140-450 мГр. Риск гемолимфобластозов в зависимости от дозовых интервалов материнского прекоцептивного облучения в группах не различался.

Учитывая то, что самыми частыми локализациями в основной группе были ЗНО органов пищеварения и брюшины среди мужчин-потомков и ЗНО молочной железы среди женщин-потомков, дополнительно был проведен расчет ОР для этих неоплазм (табл. 65, 66).

Таблица 65 – Относительный риск заболеваемости ЗНО органов пищеварения. Мужчины

| Дозовые интервалы*, мГр | Относительный риск | Нижняя граница 95% ДИ | Верхняя граница 95% ДИ |
|-------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| <25                     | 2,18               | 0,22                  | 21,11                  |
| <140                    | 2,84               | 0,47                  | 17,13                  |
| <450                    | 2,75               | 0,46                  | 16,50                  |
| более 450               | 4,41               | 0,72                  | 27,07                  |

Примечание: \* - материнская накопленная поглощенная доза внешнего гамма-облучения на яичники

Таблица 66 – Относительный риск заболеваемости ЗНО молочных желез. Женщины

| Дозовые интервалы*, мГр | Относительный риск | Нижняя граница 95% ДИ | Верхняя граница 95% ДИ |
|-------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| <25                     | 2,24               | 0,23                  | 21,76                  |
| <140                    | 2,39               | 0,40                  | 14,31                  |
| более 140               | 2,84               | 0,63                  | 12,67                  |

Примечание: \* - материнская накопленная поглощенная доза внешнего гамма-облучения на яичники

Анализ ОР подкласса «ЗНО органов пищеварения и брюшины» показал более чем двукратное превышение риска возникновения неоплазм данной локализации во всех категориях доз среди мужчин-потомков матерей, подвергшихся облучению репродуктивных органов, однако результаты были статистически незначимы. Анализ ОР ЗНО молочных желез отметил аналогичное, но статистически незначимое превышение риска среди женщин-потомков основной группы по всем интервалам доз.

Объем выборки в некоторых дозовых категориях был слишком мал для прямой оценки эффекта и, соответственно, мощность исследования в подгруппах не всегда достигала достаточного уровня, поэтому выводы данного анализа не следует считать окончательными.

Анализ избыточного относительного риска ЗНО в зависимости от накопленной поглощенной прекоцептивной дозы внешнего гамма-облучения яичников был проведен для всех ЗНО по сумме наблюдений, отдельно для солидных раков и для наиболее часто встречающихся локализаций (табл. 67).

Таблица 67 – Избыточный относительный риск ЗНО у потомков

| Локализация ЗНО         | Пол | ИОР/Гр | 95% ДИ      |
|-------------------------|-----|--------|-------------|
| Все ЗНО                 | Муж | 0,008  | [<0; 1,49]  |
|                         | Жен | -0,54  | [<0; -0,03] |
|                         | Оба | -0,39  | [<0; 0,12]  |
| Солидные раки           | Муж | 0,12   | [<0; 1,82]  |
|                         | Жен | -0,52  | [<0; 0,04]  |
|                         | Оба | -0,35  | [<0; 0,23]  |
| ЗНО органов пищеварения | Муж | 2,23   | [<0; 14,87] |
| ЗНО молочных желез      | Жен | -0,61  | [<0; 3,40]  |

Среди мужчин анализ всех ЗНО по сумме наблюдений, солидных раков в целом и ЗНО органов пищеварения и брюшины показал положительные, но статистически незначимые коэффициенты ИОР. Оценка дозовой зависимости среди женщин показала отрицательные коэффициенты канцерогенного риска, достоверность которых не подтверждалась 95% ДИ.

Таким образом, сравнительный анализ онкозаболеваемости не показал существенных различий в структуре и частоте ЗНО в группах. Исключение составили потомки работниц, не подвергшихся прекоцептивному производственному облучению репродуктивных органов, среди которых отмечено значимое превышение частоты ЗНО головного мозга у мужчин и ЗНО тела матки. Исследование не подтвердило дозовой зависимости между пролонгированным прекоцептивным внешним гамма-облучением репродуктивных органов у работниц ПО «Маяк» и риском ЗНО у потомков.

### 6.2.3 Солидные раки у потомков работниц ПО «Маяк»

С целью сравнительного анализа солидных раков среди потомков работниц ПО «Маяк» с данными региональной и национальной статистики проведено увеличение объема выборки с расширением периода рождения детей (1949-2004 гг. р.). Исследуемая группа потомков, родившихся после преконцептивного облучения матерей на производстве, составила 4303 человека (2275 мужчин, 2028 женщин) от 2691 работницы. Число человеко-лет наблюдения в когорте достигло 138072,3 года. Расчет стандартизованного отношения заболеваемости (СОЗ) проведен методом косвенной стандартизации по 5-летним возрастным промежуткам для лиц мужского и женского пола с 95%-ным доверительным интервалом. В качестве стандартов использованы возрастно-половые показатели заболеваемости ЗНО в России [373, 380] и среди городского населения Челябинска [369].

Анализ дозиметрических данных показал, что матери исследуемой группы подверглись разноформатному пролонгированному производственному облучению. Из 2691 матери треть (909 чел. - 33,8%) прошли биофизическое исследование на содержание инкорпорированных радионуклидов. В таблице 68 представлены дозиметрические характеристики работниц ПО «Маяк» с учетом типа производства.

Большинство женщин являлись работницами радиохимического производства – 1268 чел. (47,1% всех матерей). Для этого производства были характерны наибольшие средние суммарные преконцептивные дозы внешнего гамма-облучения на всё тело – 594,9 мГр и на яичники – 461,62 мГр. Следует заметить, что бóльший процент матерей (64,2%), имевших накопленные дозы внутреннего альфа-облучения яичников, также приходился на радиохимическое производство - 584 чел. из 909 лиц, прошедших биофизическое исследование. Средняя доза внутреннего альфа-облучения гонад на данном типе производства составляла 0,67 мГр.

Таблица 68 – Характеристика накопленных преко́нцептивных доз материнского облучения на разных типах производств, мГр

| Показатель                        | Преко́нцептивная доза внешнего облучения |              | Преко́нцептивная доза внутреннего облучения яичников |
|-----------------------------------|------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------|
|                                   | на всё тело                              | на яичники   |                                                      |
| Реакторное производство           |                                          |              |                                                      |
| Число матерей с накопленной дозой | 540 (20,1%)                              | 540 (20,1%)  | 30 (3,3%)                                            |
| Средняя доза, мГр                 | 151,29                                   | 110,12       | 0,09                                                 |
| Диапазон                          | 0,09-1359,03                             | 0,07-1028,23 | 0,00024-0,69                                         |
| Радиохимическое производство      |                                          |              |                                                      |
| Число матерей с накопленной дозой | 1268 (47,1%)                             | 1268 (47,1%) | 584 (64,2%)                                          |
| Средняя доза                      | 594,9                                    | 461,62       | 0,67                                                 |
| Диапазон                          | 0,08-5062,64                             | 0,06-3974,55 | 0,00001-35,76                                        |
| Плутониевое производство          |                                          |              |                                                      |
| Число матерей с накопленной дозой | 703 (26,1%)                              | 703 (26,1%)  | 295 (32,5%)                                          |
| Средняя доза                      | 269,25                                   | 212,54       | 2,96                                                 |
| Диапазон                          | 0,01-3532,21                             | 0,01-2887,29 | 0,00001-102,52                                       |
| Вспомогательные подразделения     |                                          |              |                                                      |
| Число матерей с накопленной дозой | 180 (6,7%)                               | 180 (6,7%)   | 0                                                    |
| Средняя доза                      | 90,51                                    | 68,47        | -                                                    |
| Диапазон                          | 0,11-680,05                              | 0,08-531,00  | -                                                    |
| Все подразделения                 |                                          |              |                                                      |
| Число матерей с накопленной дозой | 2691 (100%)                              | 2691 (100%)  | 909 (100%)                                           |
| Средняя доза                      | 387,07                                   | 299,72       | 1,39                                                 |
| Диапазон                          | 0,01-5062,64                             | 0,01-3974,55 | 0,00001-102,52                                       |

Среди работниц плутониевого производства индивидуальные накопленные дозы внутреннего облучения яичников были существенно выше. Максимальное значение поглощенной дозы внутреннего облучения на гонады достигало 102,52 мГр со средней накопленной дозой 2,96 мГр, что в 4,4 раза превосходило среднее значение среди работниц радиохимического производства (0,67 мГр) и более чем в 30 раз среди женского персонала реакторного производства (0,09 мГр).

Важно отметить, что радиационное воздействие на производстве привело к развитию профессионального заболевания (хронической лучевой болезни, пневмосклероза) среди 491 матери, из них 69,2% (340 чел.) являлись персоналом

радиохимического производства, 27,7% (136 чел.) – плутониевого производства и 3,1% (15 чел.) - работницами реакторного производства.

За весь период наблюдения среди 4303 потомков работниц ПО «Маяк», подвергшихся преконцептивному облучению на производстве, зарегистрировано 134 случая ЗНО, включая 18 (13,4%) гемолимфобластозов и 116 (86,6%) случаев солидных злокачественных новообразований, из которых 113 случаев были диагностированы как первая опухоль, и у трех человек выявлены вторичные солидные ЗНО. Структура солидных раков в группе потомков преконцептивно облученных работниц ПО «Маяк» представлена на рисунке 28.

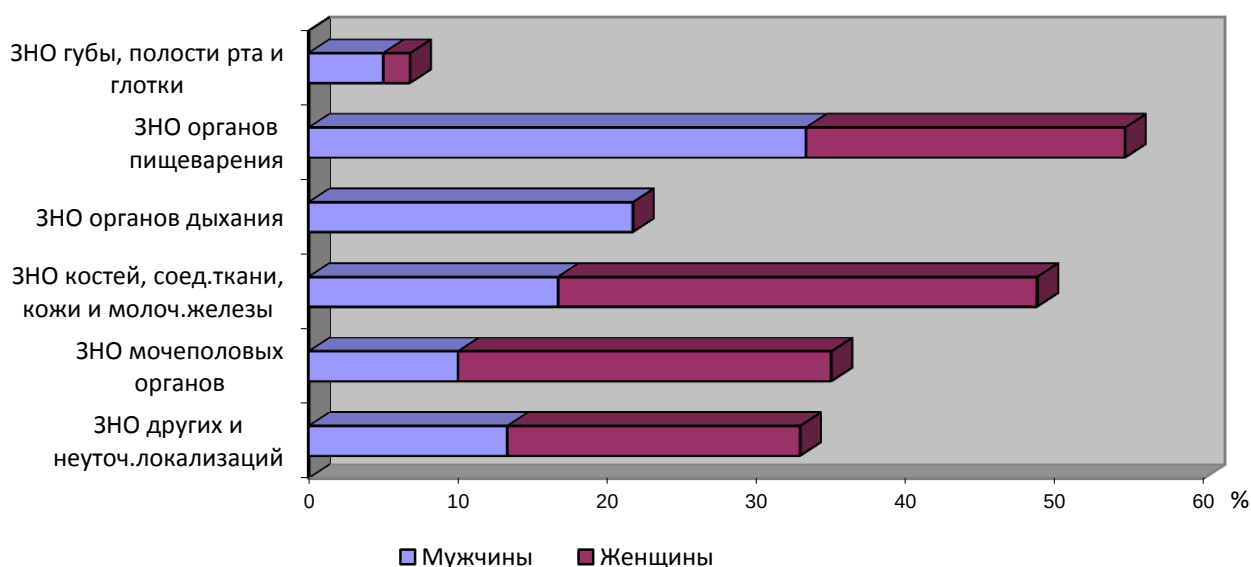


Рисунок 28 – Структура солидных раков у потомков работниц ПО «Маяк»

В целом, ведущими онкологическими классами у потомков облученных матерей были ЗНО органов пищеварения (27,6% всех солидных ЗНО – 32 случая), ЗНО костей, соединительной ткани, кожи и молочной железы (24,1% – 28 случаев) и ЗНО мочеполовых органов (17,2% – 20 случаев). Следует отметить, что среди 19 случаев ЗНО других и неуточненных локализаций (коды по МКБ-9: 190-199) зарегистрировано 9 случаев ЗНО головного мозга и других отделов нервной системы в соотношении 8:1 и 8 случаев рака щитовидной железы.

Выявлены значительные различия по полу в структуре первичных солидных ЗНО. Так, среди потомков мужского пола диагностировано 59 случаев солидных

раков, среди них наиболее частыми были ЗНО органов пищеварения, ЗНО органов дыхания, ЗНО костей, соединительной ткани и кожи, что соответствует данным национальной и региональной статистики [369, 380, 381].

В структуре ЗНО органов пищеварения среди мужчин ведущие позиции занимал рак желудка, составляя 11,9% (7 из 59) всех случаев первичных солидных ЗНО среди потомков мужского пола. Аналогичный удельный вес занимали ЗНО кишечника в целом – 11,9% (7 из 59 случаев) с преобладанием ЗНО ободочной кишки, что также подтверждается региональными и национальными данными.

Среди ЗНО органов дыхания доминировал рак легкого – 13,6% (8 случаев из 59). Случаи рака легкого среди потомков работниц ПО «Маяк» зарегистрированы только среди мужчин, что дает основание предполагать ведущую роль курения в качестве триггерного канцерогенного фактора. Средний возраст заболевания составил 49,7 лет. Персоналом ПО «Маяк» среди заболевших раком легкого являлись семь человек, из которых только один был работником плутониевого производства.

В классе ЗНО костей, соединительной ткани, кожи (коды по МКБ-9: 170-173) среди мужчин большинство случаев были отнесены к раку кожи, включая злокачественную меланому.

Весомым отличием от данных по региону и стране в структуре первичных солидных ЗНО среди мужчин стал удельный вес рака предстательной железы. Онкопатология предстательной железы вносила существенный вклад в структуру всех ЗНО, достигая 17,4% среди мужчин в Челябинской области [369] и от 3,3% до 12,9% по России [382], особенно в последние годы с расширением диагностических возможностей, включая трансректальное ультразвуковое исследование и трансуретральную биопсию. Однако среди наблюдаемой нами группы потомков облученных матерей рака предстательной железы за весь исследуемый период не выявлено.

Среди наиболее редких локализаций у мужчин диагностированы опухоли глаз, мочевого пузыря, ротоглотки, щитовидной железы, встречающиеся в единичных случаях.

Структура заболеваемости среди потомков женского пола характеризовалась меньшим разнообразием. Среди 54 случаев солидных ЗНО, диагностированных у женщин, лидирующее место занимали ЗНО костей, соединительной ткани, кожи и молочной железы (33,3% - 18 случаев), где преобладал рак молочной железы (12 случаев). Средний возраст диагностики данной патологии составил  $48,7 \pm 2,5$  года (диапазон 31-61 год), в большинстве случаев рак исходил из клеток протокового эпителия.

Второе место распределилось среди ЗНО органов пищеварения с доминированием рака кишечника и ЗНО мочеполовых органов, преимущественно представленных неоплазмами матки (по 22,2% - по 12 случаев). Следующее ранговое место принадлежало ЗНО щитовидной железы – 13% (7 случаев). Преобладание лиц женского пола среди больных раком щитовидной железы согласуется с данными региональной и национальной статистики. Тем не менее, удельный вес ЗНО щитовидной железы в структуре общей онкологической заболеваемости по региону составляет среди женщин в среднем 1,56-2,06% [369], по России – 1,8-2,9% [382], что в несколько раз ниже полученных нами оценок - 10,9% (7 из 64) среди всех ЗНО у женщин. Согласно морфологическим характеристикам ЗНО щитовидной железы у потомков облученных матерей в 57% случаев был диагностирован папиллярный рак, составляющий, как правило, до 80% тиреоидной онкопатологии. Средний возраст возникновения рака щитовидной железы в исследуемой группе составлял  $45,2 \pm 3,6$  лет.

ЗНО головного мозга у потомков преконцептивно облученных матерей были представлены опухолями лобной, височной долей и мозжечка. Глиобластома и астроцитомы были наиболее частыми гистологическими диагнозами. Отмечено, что за исследуемый период число случаев ЗНО головного мозга среди потомков обоего пола было одинаковым – по 4 случая, что в структуре первичных солидных ЗНО составляло 6,8% среди потомков-мужчин и 7,4% среди потомков-женщин ( $p > 0,05$ ). Удельный вес данной нозологической группы среди всех возрастов согласно сведениям по России составлял в среднем 1,2% среди мужчин и 1,1% среди женщин [380]. Согласно структуре

онкозаболеваемости населения Челябинской области по полу [369], удельный вес ЗНО головного мозга и других отделов центральной нервной системы среди всех опухолей в 2012-2014 гг. колебался в пределах 1,75-1,84% среди мужчин и 1,4-1,58% среди женщин. В данном исследовании вклад этих нозологических форм среди всех ЗНО составил у мужчин 5,97%, у женщин – 6,25%, значительно превышая как национальный, так и региональный уровень. Обращает на себя внимание также относительно ранний средний возраст манифестации ЗНО ЦНС –  $38,7 \pm 4,2$  года, при этом возрастной диапазон составил 28-54 года и не включал детей, для которых эта патология является достаточно распространенной [383].

Распределение числа случаев и «грубых» показателей заболеваемости солидными ЗНО в зависимости от года рождения потомков преконцептивно облученных матерей представлено в таблице 69.

Таблица 69 – Распределение «грубых» показателей заболеваемости солидными ЗНО по годам рождения потомков облученных матерей

| Возраст<br><br>Показатели |                    | Годы рождения потомков |         |           |         |           |        |        |        | Всего   |         |
|---------------------------|--------------------|------------------------|---------|-----------|---------|-----------|--------|--------|--------|---------|---------|
|                           |                    | 1949-1959              |         | 1960-1969 |         | 1970-1979 |        | 1980+  |        |         |         |
|                           |                    | Муж.                   | Жен.    | Муж.      | Жен.    | Муж.      | Жен.   | Муж.   | Жен.   | Муж.    | Жен.    |
| 0-4                       | абс.               | 0                      | 0       | 0         | 0       | 0         | 0      | 0      | 0      | 0       | 0       |
|                           | чел.-лет           | 6559,3                 | 5883,5  | 2131,0    | 1889,4  | 729,7     | 694,2  | 622,4  | 605,1  | 10042,3 | 9072,2  |
|                           | на 10 <sup>5</sup> | 0,0                    | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0    | 0,0    | 0,0    | 0,0     | 0,0     |
| 5-9                       | абс.               | 1                      | 0       | 0         | 0       | 0         | 0      | 0      | 0      | 1       | 0       |
|                           | чел.-лет           | 5207,4                 | 4699,2  | 2023,3    | 1818,9  | 730,0     | 695,8  | 615,0  | 588,8  | 8575,6  | 7802,6  |
|                           | на 10 <sup>5</sup> | 19,2                   | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0    | 0,0    | 0,0    | 11,7    | 0,0     |
| 10-14                     | абс.               | 0                      | 1       | 0         | 0       | 0         | 0      | 0      | 0      | 0       | 1       |
|                           | чел.-лет           | 4722,3                 | 4275,8  | 1990,1    | 1777,8  | 731,2     | 695,2  | 614,6  | 575,4  | 8058,3  | 7324,2  |
|                           | на 10 <sup>5</sup> | 0,0                    | 23,4    | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0    | 0,0    | 0,0    | 0,0     | 13,7    |
| 15+                       | абс.               | 49                     | 41      | 9         | 8       | 0         | 4      | 0      | 0      | 58      | 53      |
|                           | чел.-лет           | 28983,5                | 27054,5 | 11662,3   | 9810,6  | 3420,8    | 3203,2 | 1667,8 | 1394,3 | 45734,4 | 41462,7 |
|                           | на 10 <sup>5</sup> | 169,1                  | 151,5   | 77,2      | 81,5    | 0,0       | 124,9  | 0,0    | 0,0    | 126,8   | 127,8   |
| Всего                     | абс.               | 50                     | 42      | 9         | 8       | 0         | 4      | 0      | 0      | 59      | 54      |
|                           | чел.-лет           | 45472,4                | 41912,9 | 17806,7   | 15296,7 | 5611,7    | 5288,5 | 3519,8 | 3163,6 | 72410,6 | 65661,7 |
|                           | на 10 <sup>5</sup> | 110,0                  | 100,2   | 50,5      | 52,3    | 0,0       | 75,6   | 0,0    | 0,0    | 81,5    | 82,2    |

Частота солидных ЗНО с учетом возраста по сумме наблюдений варьировала среди потомков работниц ПО «Маяк» от 11,7 до 82,2 на 100 тыс. чел. Солидные ЗНО среди детей с рождения до 5-летнего возраста не выявлены, до 15-ти лет были диагностированы единичные случаи, что является очевидным для педиатрической онкологии, т.к. для периода детского возраста более характерны гемолимфобластозы.



Наибольшее число случаев солидных ЗНО зарегистрировано среди потомков 1949-1959 г.р., что объясняется «старением» наблюдаемой группы. Так, среди мужчин этих годов рождения отмечено почти 85% (50 из 59 случаев) всех первичных солидных ЗНО, среди женщин – 77,8% (42 из 54 случаев). Вклад в онкозаболеваемость возрастных групп 1960-1979 г.р. был значительно меньшим: 15,3% (9 из 59 случаев) среди мужчин и 22,2% (12 из 54 случаев) среди женщин.

Однако средний возраст потомков при выявлении первичного солидного рака составил 46,6 лет; среди ЗНО всех локализаций, включая гемолимфобласты – 45 лет, в то время как по данным национальной статистики среди лиц обоего пола средний возраст манифестации ЗНО достигает 63 года [382]. Существенная разница в возрасте манифестации онкологического процесса может, с одной стороны, свидетельствовать об активной обращаемости за медицинской помощью и своевременной и ранней диагностике ЗНО в ЗАТО, с другой стороны – об омоложении контингента онкобольных среди потомков преконцептивно облученных матерей.

«Грубые» показатели, отражая истинную заболеваемость изучаемой группы, не позволяют проводить сравнение с группой населения, избранной в качестве контроля. Коэффициенты для лиц мужского и женского пола, стандартизованные по возрасту, позволяют сравнивать их с региональными и национальными данными. Результаты сравнения заболеваемости солидными ЗНО в целом среди потомков матерей, преконцептивно облученных на производстве, с региональным и национальным стандартом приведены в таблице 70.

В сравнении с городским населением Челябинска отмечено статистически незначимое превышение солидных ЗНО среди потомков мужского пола в возрастных группах от 15 лет и старше – СОЗ 1,05 (0,81-1,35). В то же время среди потомков женского пола такая тенденция не прослеживалась: СОЗ среди женщин по сравнению с данными региональной статистики по сумме наблюдений было статистически незначимо ниже, составляя 0,79 (0,60-1,03).

Таблица 70 – Стандартизованное отношение заболеваемости солидными ЗНО среди потомков работниц ПО «Маяк»

| Возраст, лет | Сравнение с региональным стандартом |                  | Сравнение с национальным стандартом |                  |
|--------------|-------------------------------------|------------------|-------------------------------------|------------------|
|              | Мужчины                             | Женщины          | Мужчины                             | Женщины          |
| 0-14         | 0,85 (0,1-3,76)*                    | 0,47 (0,13-2,06) | 0,85 (0,1-3,75)                     | 0,97 (0,12-4,29) |
| 15 и старше  | 1,05 (0,81-1,35)                    | 0,80 (0,61-1,04) | 1,16 (0,89-1,49)                    | 0,92 (0,69-1,19) |
| Всего        | 1,05 (0,80-1,34)                    | 0,79 (0,60-1,03) | 1,15 (0,88-1,47)                    | 0,92 (0,68-1,18) |

Примечание: \* - в скобках указан 95% доверительный интервал

При сравнении с национальным уровнем близкие к достоверности различия отмечены для солидных ЗНО среди потомков мужского пола старше 15 лет – 1,16 (0,89-1,49). Среди потомков женского пола статистически значимого превышения СОЗ для солидных раков в целом не выявлено – 0,92 (0,68-1,18).

Учитывая высокий удельный вес ЗНО щитовидной железы и головного мозга среди потомков облученных матерей, дополнительно был проведен расчет СОЗ для данных локализаций (табл. 71).

Таблица 71 – Стандартизованное отношение заболеваемости ЗНО щитовидной железы и головного мозга среди потомков работниц ПО «Маяк»

| Возраст, лет          | Сравнение с региональным стандартом |                  | Сравнение с национальным стандартом |                    |
|-----------------------|-------------------------------------|------------------|-------------------------------------|--------------------|
|                       | Мужчины                             | Женщины          | Мужчины                             | Женщины            |
| ЗНО щитовидной железы |                                     |                  |                                     |                    |
| 0-14                  | 0                                   | 0                | 0                                   | 0                  |
| 15 и старше           | 1,05 (0,21-4,61)*                   | 2,30 (0,99-4,44) | 1,77 (0,15-7,79)                    | 2,33 (1,01-4,51)** |
| Всего                 | 1,04 (0,17-4,59)                    | 2,19 (0,94-4,24) | 1,73 (0,13-7,63)                    | 2,31 (0,99-4,48)   |
| ЗНО головного мозга   |                                     |                  |                                     |                    |
| 0-14                  | 0                                   | 0                | 0                                   | 0                  |
| 15 и старше           | 3,51 (1,39-7,10)**                  | 1,91 (0,59-4,43) | 4,13 (1,64-8,37)**                  | 3,58 (1,11-8,32)** |
| Всего                 | 3,01 (1,20-6,11)**                  | 1,59 (0,49-3,68) | 3,35 (1,33-6,79)**                  | 2,87 (0,89-6,66)   |

Примечание: \* – в скобках указан 95% доверительный интервал, \*\* – статистически значимые различия

Сравнение с национальным стандартом выявило статистически значимое увеличение рака щитовидной железы для женщин старше 15 лет среди потомков облученных матерей: СОЗ составило 2,33 (1,01-4,51). Сравнение с региональным стандартом показало близкое к статистически значимому превышение тиреоидной онкопатологии для этой возрастной группы женщин: СОЗ 2,30 (0,99-4,44).

Статистически значимое превышение ЗНО головного мозга выявлено для потомков обоих полов старше 15 лет в сравнении с национальным стандартом: СОЗ среди мужчин составило 4,13 (1,64-8,37), среди женщин – 3,58 (1,11-8,32).

Показатель СОЗ среди мужчин в возрастной страте старше 15 лет также был значимо выше региональных данных – 3,51 (1,39-7,10).

Несмотря на значимые различия солидных ЗНО среди потомков матерей, подвергшихся преконцептивному облучению на производстве, от региональных и национальных данных, интерпретировать полученные результаты следует с большой осторожностью. Специфические канцерогенные факторы до сих пор остаются неясными, и факт материнского преконцептивного облучения не может считаться основным для индукции онкопроцесса из-за высокой вероятности совокупного влияния огромного количества факторов нерадиационной природы, которые трудно учесть и невозможно вычлениить. Кроме того, все потомки являлись резидентами ЗАТО г. Озёрск, расположенного в зоне влияния ПО «Маяк», подвергаясь техногенному хроническому радиационному воздействию за счет проживания в городе. Установлено, что прирост частоты всех солидных раков на территориях, подвергшихся радиационному воздействию, может составлять до 3% [384].

В итоге, полиэтиологичность неоплазм не позволяет рассматривать фактор материнского преконцептивного облучения как явный триггер канцерогенеза у потомков. Тем не менее, выявленные изменения частоты и структуры солидных ЗНО, более ранний возраст проявления рака у потомков облученных матерей не исключают значимой роли преконцептивного облучения в канцерогенезе, что требует дальнейшего мониторинга.

Таким образом, сравнительный анализ заболеваемости солидными раками потомков работниц ПО «Маяк», подвергшихся пролонгированному преконцептивному радиационному воздействию на производстве, показал:

1) существенные различия по полу в структуре первичных солидных ЗНО: среди мужчин наиболее часто наблюдались ЗНО органов пищеварения, органов дыхания, кожи; среди женщин ведущие позиции занимали ЗНО молочной железы с преобладанием протокового рака, ЗНО органов пищеварения, мочеполовых органов и щитовидной железы;

- 2) удельный вес рака щитовидной железы среди всех ЗНО у женщин составил 10,9%, значительно превышая данные по региону и по России;
- 3) ЗНО центральной нервной системы у потомков облученных матерей значительно превышали национальный и региональный уровень, отмечен ранний средний возраст манифестации злокачественных неоплазм нервной системы ( $38,7 \pm 4,2$  года) при отсутствии случаев детского рака;
- 4) средний возраст потомков при выявлении первичных солидных раков составил 46,6 лет, что может свидетельствовать об омоложении контингента онкобольных среди потомков прекоцептивно облученных матерей;
- 5) выявлено достоверное увеличение рака щитовидной железы для женщин старше 15 лет среди потомков облученных матерей в сравнении с национальным стандартом: СОЗ 2,33 (1,01-4,51);
- 6) отмечено значимое превышение ЗНО головного мозга для потомков старше 15 лет в сравнении с национальным стандартом: СОЗ среди мужчин – 4,13 (1,64-8,37), среди женщин – 3,58 (1,11-8,32) и в сравнении с региональным стандартом для мужчин старше 15 лет: СОЗ 3,51 (1,39-7,10).

#### **6.2.4 Заключение по разделу**

Материнское облучение до зачатия в качестве фактора, провоцирующего канцерогенез у потомков, является объектом научного интереса в течение длительного времени. С целью оценки канцерогенного риска у потомков матерей, подвергшихся облучению репродуктивных органов при производственном контакте с источниками ионизирующих излучений на ПО «Маяк», был проведен разноплановый ретроспективный анализ с последовательным расширением исследуемой выборки и использованием различных статистических подходов.

Так, на первом этапе исследования проведен анализ канцерогенного риска среди 4554 потомков работниц ПО «Маяк» 1948-1954 гг. найма, 536 из которых

родились от матерей с установленным диагнозом «Хроническая лучевая болезнь». Среди матерей с профессиональным заболеванием отмечены высокие накопленные дозы преконцептивного производственного облучения: весомый вклад работниц с суммарными дозами внешнего гамма-облучения более 1 Гр (60%) и значимое преобладание средних величин над группой сравнения (в 5,3 раза для внешнего гамма-облучения, в 3,5 раза для внутреннего облучения инкорпорированным  $^{239}\text{Pu}$ ). В структуре ЗНО среди потомков работниц с ХЛБ установлен более высокий вклад гемолимфобластозов, чем в контроле, однако, статистически значимых отличий риска ЗНО в исследуемых группах не найдено.

На следующем этапе проведен анализ онкозаболеваемости среди потомков работниц ПО «Маяк» в выборке, где производственному радиационному воздействию подвергалась только мать, с расширением периода наблюдения до 70-ти лет (1949-2018 гг.). Сравнительный анализ онкозаболеваемости не показал существенных различий в структуре и частоте ЗНО в группах, за исключением ЗНО головного мозга у мужчин и ЗНО тела матки, преобладающих среди потомков работниц, не подвергшихся преконцептивному производственному облучению репродуктивных органов. Доказательств связи ЗНО у потомков работниц ПО «Маяк» с накопленной преконцептивной дозой внешнего гамма-облучения на гонады не получено: расчет ОР ЗНО не показал статистически значимых различий в группах для всех ЗНО, отдельно для солидных раков и наиболее частых ЗНО; оценка коэффициентов ИОР в зависимости от материнской накопленной поглощенной преконцептивной дозы внешнего гамма-облучения на яичники не выявила статистически значимого увеличения онкозаболеваемости среди потомков матерей, подвергшихся облучению репродуктивных органов на производстве.

Последующее исследование с расширением периода рождения потомков работниц ПО «Маяк» (1949-2004 гг.р.) проведено для расчета стандартизованного отношения заболеваемости солидными раками в сравнении с региональным и национальным стандартами. Отмечено раннее начало онкологического процесса – средний возраст потомков с ЗНО составил 46,6 лет. Структура солидных раков

среди потомков облученных матерей отличалась от данных национальной и региональной статистики в виде превышения удельного веса ЗНО головного мозга среди потомков обоих полов и рака щитовидной железы среди женщин. Отмечено достоверное увеличение ЗНО щитовидной железы для потомков женского пола старше 15 лет в сравнении с национальными данными – СОЗ 2,33 (1,01-4,51). Заболеваемость опухолями головного мозга значительно превышала показатели национального стандарта: среди мужчин – 4,13 (1,64-8,37), среди женщин – 3,58 (1,11-8,32) и региональный стандарт среди мужчин старше 15 лет – 3,51 (1,39-7,10).

Таким образом, многоступенчатое исследование роли прекоцептивного облучения матерей в канцерогенезе у потомков показало неоднозначные итоги. С одной стороны, отмечен ряд нозологий, частота которых статистически значимо превышала показатели контроля. В то же время количественная оценка риска ЗНО в зависимости от накопленных доз прекоцептивного производственного облучения не обозначила превышения риска ни в одной из категорий материнского облучения. Учитывая факт более высокого уровня заболеваемости ЗНО головного мозга и щитовидной железы и более ранний возраст манифестации онкологии по сравнению с национальными данными, можно предположить, что материнское прекоцептивное радиационное воздействие играет определённую роль в развитии онкопатологии у потомков, что требует продолжения наблюдения за когортой потомков персонала ПО «Маяк».

### **6.3 Заключение по главе 6**

Согласно современным знаниям, к потенциальным факторам риска злокачественных новообразований отнесены иммунологические нарушения врожденного и приобретенного характера, полиморфизм системы гистосовместимости, различные экологические факторы, химические мутагены и

ионизирующая радиация [385-387]. Научный поиск возможных причин развития онкопатологии, несмотря на многолетнюю историю, продолжается до сих пор.

Особое место занимают исследования канцерогенной роли родительского прекоцептивного облучения. Значимость радиационного воздействия в период до зачатия для развития ЗНО у потомков описана в экспериментальных исследованиях, указывающих на трансгенерационные особенности канцерогенеза и склонность потомства облученных особей к онкопатологии [388]. Онкогенный эффект облучения родителей у потомков не установлен для пациентов, подвергшихся диагностическому облучению [389]. Вместе с тем, эпидемиологические оценки последствий для первого поколения лиц, подвергшихся атомной бомбардировке в Японии [33], потомков ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [390], а также потомков лиц, проживавших на радиоактивно загрязненных территориях [367], противоречивы. Однозначных оценок канцерогенного эффекта родительского прекоцептивного облучения в результате длительного профессионального контакта с источниками ионизирующих излучений в штатном режиме [227, 391] не получено.

Когорта работников ПО «Маяк» - первого предприятия атомной отрасли в стране, в отличие от других когорт персонала радиационно-опасных производств в мире, включает большой удельный вес женского персонала (25%), что позволяет проводить исследования канцерогенного риска с количественной оценкой роли радиационного фактора в развитии ЗНО у потомков как при производственном облучении отцов, так и матерей. Многоплановое поэтапное исследование, охватившее первое поколение потомков работников ПО «Маяк», проведено в когорте населения ЗАТО г. Озерск, близлежащего к предприятию, что предполагает единые климато-географические условия проживания потомков, уровень и качество оказания медицинской помощи, отсутствие разницы в диагностических возможностях и одинаковые подходы к ведению онкологических больных в исследуемых группах.

Анализ онкосмертности, в целом, не отметил значимых различий по частоте, структуре, динамике и возрасту смерти от ЗНО среди потомков

работников ПО «Маяк» по сравнению с потомками необлученных родителей. Наряду с этим, в основной группе некоторые локализации как причины смерти наблюдались значимо чаще («ЗНО губы, полости рта и глотки» и ЗНО ободочной кишки) и значимо реже (ЗНО мочеполовых органов), чем в контроле. Анализ канцерогенного риска в зависимости от преконцептивного облучения гонад и собственного производственного облучения потомков не продемонстрировал значимого превышения коэффициентов риска ни в изученном диапазоне доз в целом, ни при рассмотрении по дозовым категориям.

Детальный анализ онкопатологии, наиболее характерной для детского возраста и включающей ЗНО кроветворной и лимфоидной тканей и ЗНО центральной нервной системы, показал неоднозначные результаты.

Так, исследование гемолимфобластозов по методу «случай-контроль в когорте» среди потомков в возрасте до 15-ти лет не установило причинно-следственной связи между фактором преконцептивного облучения родителей и исходом у потомков в виде ЗНО кроветворной и лимфоидной тканей. Расширение исследования с анализом гемолимфобластозов у потомков до 25-летнего возраста не изменило выводов, подтвердив отсутствие значимой статистической связи между родительским облучением и онкогематологической патологией у потомков. Дополнительный расчет ИОР с учетом накопленных доз внешнего гамма-облучения как на всё тело, так и на гонады, не показал статистически значимого увеличения заболеваемости гемобластомами в зависимости от преконцептивной дозы родительского облучения.

Анализ заболеваемости ЗНО ЦНС у потомков, прослеженной за 72-летний период, в том числе сравнительный анализ частоты ЗНО ЦНС и динамики заболеваемости по календарным периодам, не отметил значимых различий между группами. В то же время анализ относительного риска в зависимости от факта облучения родителей на производстве указал на значимое преобладание ЗНО ЦНС среди потомков, матери которых подверглись производственному облучению в преконцептивный и гестационный период. Однако расчет ИОР на единицу дозы не подтвердил зависимость ЗНО ЦНС от преконцептивного и



внутриутробного внешнего гамма-облучения ни в целом, ни в различных дозовых категориях, отрицая прямую связь ЗНО ЦНС у потомков с радиационным воздействием на родителей.

Когорта потомков работниц ПО «Маяк», которые подверглись пролонгированному радиационному воздействию на производстве в репродуктивном возрасте, может рассматриваться как ценный информационный ресурс для анализа последствий профессионального облучения для здоровья последующих поколений, включая оценку канцерогенного риска.

Учитывая выявленные особенности неоплазм у потомков, уточняющий анализ онкопатологии у потомков работниц ПО «Маяк» был проведен в несколько этапов: среди потомков матерей с профессиональным заболеванием «Хроническая лучевая болезнь»; в выборке потомков, где только мать подвергалась радиационному воздействию на производстве; и сравнительный анализ онкозаболеваемости с региональным и национальным стандартами в расширенной выборке потомков работниц.

Особое внимание к исходам у потомков матерей с установленным диагнозом «Хроническая лучевая болезнь» было вызвано, прежде всего, высокими величинами накопленных преконцептивных доз внешнего гамма-облучения на ПО «Маяк» в первые годы работы предприятия. Так, сравнительный анализ дозиметрических данных показал многократное превышение накопленных доз среди матерей с профпатологией по сравнению с работницами ПО «Маяк» без профессионального заболевания. Результаты исследования показали, что, хотя коэффициенты риска ЗНО у потомков в группах статистически значимо не различались, отмечен высокий удельный вес гемолимфобластозов у потомков работниц с хронической лучевой болезнью, настораживающий в отношении возможной уязвимости кроветворной и лимфатической систем.

В свою очередь, анализ онкозаболеваемости в выборке потомков, у которых только матери подверглись профессиональному облучению, наряду с отсутствием значимых оценок относительного риска и ИОР на единицу дозы внешнего гамма-облучения, отметил более высокую частоту ЗНО головного мозга среди мужчин-

потомков и ЗНО тела матки у потомков работниц, не подвергшихся прекоцептивному производственному облучению репродуктивных органов.

Сопоставление стандартизованных показателей онкозаболеваемости в расширенной выборке потомков работниц ПО «Маяк» показало статистически значимые отличия среди потомков старше 15-ти лет: от данных национальной статистики в виде превышения частоты ЗНО головного мозга среди потомков обоих полов и рака щитовидной железы среди женщин, от регионального стандарта – за счет преобладания ЗНО головного мозга среди мужчин.

В итоге ретроспективное эпидемиологическое исследование, охватывающее 72-летний период наблюдения здоровья потомков работников ПО «Маяк», не выявило явных доказательств дозовой зависимости ЗНО у потомков первого поколения от прекоцептивного производственного облучения родителей. Вместе с тем статистически значимые различия в частоте некоторых классов ЗНО не исключают причастности пролонгированного родительского облучения к канцерогенезу, что особенно показательно в отношении радиационного воздействия на матерей-работниц.

К преимуществам данного исследования относятся: применение когортного метода и метода «случай-контроль в когорте»; длительный период наблюдения потомков работников ПО «Маяк»; репрезентативная и однородная выборка из потомков, родившихся и проживавших в ЗАТО г. Озерск; отсутствие различий в медицинском сопровождении онкопациентов; верификация диагнозов и уточнение жизненного статуса на каждого потомка; индивидуальные измеренные дозы производственного облучения родителей.

Ограничениями данной работы являлись: сравнительно молодой средний возраст наблюдаемой когорты потомков и, соответственно, немногочисленность ЗНО отдельных локализаций, что не позволило прийти к окончательным выводам из-за малой статистической мощности расчетов; сложности с уточнением жизненного статуса потомков, особенно для лиц, выбывших из города; отсутствие сведений о нерadiационных факторах для каждого члена когорты, не позволившее провести в настоящее время факторный анализ.

В качестве перспективных направлений данной темы можно рассматривать: анализ связи онкопатологии потомков с внутренним производственным облучением родителей на ПО «Маяк» (в данной работе анализ зависимости ЗНО от родительской дозы внутреннего облучения за счет инкорпорации плутония-239 не проведен из-за малого числа лиц, прошедших мониторинг внутреннего альфа-облучения); изменение модели расчета канцерогенного риска с целью модификации дозового ответа бóльшим спектром нерадиационных факторов; продолжение эпидемиологического мониторинга здоровья потомков работников ПО «Маяк», учитывая относительно молодой средний возраст исследуемой когорты.

## **ГЛАВА 7. СМЕРТНОСТЬ В КОГОРТЕ ПОТОМКОВ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК»**

Материалы главы опубликованы в:

Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Сокольников М.Э. Риск перинатальных потерь среди потомков персонала радиационно опасного производства // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 3. – С. 123–137.

Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Сокольников М.Э. Риск младенческой смертности среди потомков работников радиационно-опасного производства // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 2. – С. 85–98.

Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Сокольников М.Э. Преконцептивное облучение матерей: риск фетоинфантильных потерь // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 3. – С. 78–88.

Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Сокольников М.Э. Последствия производственного облучения родителей: детская и дорепродуктивная смертность // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2024. – № 32(8). – 44–57.

Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Сокольников М.Э. Производственное облучение родителей: анализ общей смертности потомков // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – № 44(6). – С. 249–257.

Показатели смертности являются одними из наиболее часто анализируемых при эпидемиологической оценке возможных эффектов радиационного воздействия [36]. Смертность младенцев выделяют из общей проблемы смертности населения вследствие ее особого социально-демографического значения, так как она относится к ключевым показателям здоровья населения [392]. Убедительно доказано, что благополучие постнатального развития в значительной степени зависит от особенностей течения ранних этапов онтогенеза [393].

Представленный в данной главе анализ повозрастных показателей смертности проведен в когорте детского населения ЗАТО г. Озёрск, рожденных в

1949-1973 гг. Оценка показателей перинатальной смертности и фетоинфантильных потерь проведена во всей исследуемой когорте ( $n=25007$ ), включающей основную группу – 14580 потомков работников ПО «Маяк» и группу сравнения – 10427 детей необлученных лиц. Анализ показателей младенческой, детской, дорепродуктивной и общей смертности основан на когорте живорожденных потомков ( $n=24780$ ), включающей основную группу – 14435 потомков работников ПО «Маяк» и группу сравнения – 10345 детей необлученных лиц.

### **7.1 Перинатальная смертность потомков работников ПО «Маяк»**

Цель исследования – анализ показателей перинатальных потерь (мертворождаемости и ранней неонатальной смертности) среди потомков работников ПО «Маяк».

Проанализированы перинатальные потери и входящие в них структурные компоненты – мертворождаемость (количество случаев мертворождений на 1000 рожденных живыми и мертвыми) и ранняя неонатальная смертность (отношение числа детей, умерших в возрасте до 7 суток, к числу детей, рожденных живыми). Показатель перинатальной смертности включал мертворожденных и умерших на первой неделе (в течение первых 168 часов (7 суток) жизни) на 1000 рожденных живыми и мертвыми.

В изучаемый период рождения детей (1949-1973 гг.) в СССР под мертворождением понималось такое рождение, которое произошло после 28 недель беременности, длина плода составляла не менее 35 см и масса не менее 1000 г, а родившийся ребёнок не сделал после рождения ни одного вдоха. Мертворождаемость подразделялась на следующие виды: антенатальная – плод погибает внутриутробно до родов; интранатальная – плод погибает непосредственно во время родов и постнатальная – плод рождается

с сердцебиением, однако погибает по причине того, что у него не устанавливается внеутробное дыхание. Впоследствии критерии отнесения к мертворождению существенно изменились [394].

Частота перинатальной смертности и её структурных компонентов в группах за весь период наблюдения представлена в таблице 72.

Таблица 72 – Показатели перинатальных потерь

| Основная группа                  |                    |                     |                    |                       |                    | Группа сравнения     |                    |                     |                    |                       |                    |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| Мальчики<br>(n=7543)             |                    | Девочки<br>(n=7037) |                    | Оба пола<br>(n=14580) |                    | Мальчики<br>(n=5301) |                    | Девочки<br>(n=5126) |                    | Оба пола<br>(n=10427) |                    |
| абс.                             | на 10 <sup>3</sup> | абс.                | на 10 <sup>3</sup> | абс.                  | на 10 <sup>3</sup> | абс.                 | на 10 <sup>3</sup> | абс.                | на 10 <sup>3</sup> | абс.                  | на 10 <sup>3</sup> |
| Мертворождаемость                |                    |                     |                    |                       |                    |                      |                    |                     |                    |                       |                    |
| 86*                              | 11,4               | 59                  | 8,4                | 145                   | 9,95               | 41                   | 7,7                | 41                  | 8,0                | 82                    | 7,9                |
| Ранняя неонатальная смертность** |                    |                     |                    |                       |                    |                      |                    |                     |                    |                       |                    |
| 83                               | 11,1               | 63                  | 9,0                | 146                   | 10,1               | 64                   | 12,2               | 41                  | 8,1                | 105                   | 10,2               |
| Перинатальная смертность         |                    |                     |                    |                       |                    |                      |                    |                     |                    |                       |                    |
| 169                              | 22,4               | 122                 | 17,3               | 291                   | 19,9               | 105                  | 19,8               | 82                  | 16,0               | 187                   | 17,9               |

Примечание: \*- статистически значимые различия с группой сравнения; \*\* - к числу детей, родившихся живыми

За период 1949-1973 гг. в основной группе всего зарегистрирован 291 случай перинатальной смерти без статистически значимых различий с группой сравнения (187 случаев),  $\chi^2=1,32$ ,  $p>0,05$ . Сравнительный анализ перинатальных потерь по полу не показал статистически значимых различий: в основной группе – 58,1% (169 случаев) среди потомков мужского пола, 41,9% (122 случая) среди потомков женского пола; в группе сравнения - 56,2% (105 случаев) и 43,8% (82 случая), соответственно,  $p>0,05$ .

Показатели мертворождаемости в целом по группам не различались: 9,95 на 10<sup>3</sup> в основной группе и 7,9 на 10<sup>3</sup> в группе сравнения,  $\chi^2=2,93$ ,  $p>0,05$ . Однако частота мертворождений среди потомков мужского пола в основной группе значимо превышала аналогичный показатель в группе сравнения (11,4 против 7,7 на 10<sup>3</sup>,  $\chi^2=4,27$ ,  $p=0,038$ ). Мертворождаемость среди потомков женского пола в группах была сопоставимой: 8,4 на 10<sup>3</sup> в основной группе, 8,0 на 10<sup>3</sup> в контроле,  $\chi^2=0,05$ ,  $p>0,05$ .

Статистически значимых различий в частоте ранней неонатальной смертности в группах не обнаружено: вклад потомков обоих полов в раннюю

неонатальную смертность в группах был практически одинаковым: 10,1 и 10,2 на  $10^3$ ,  $\chi^2=0,0008$ ,  $p>0,05$ .

Согласно данным официальной статистики, показатель перинатальной смертности по отдельным странам мира в исследуемый период колебался от 12 до 50 ‰, ранней неонатальной смертности – от 5,4 до 16,4 ‰ [395, 396]. В СССР, по выборочным данным, показатель перинатальной смертности составлял 12-25 ‰, варьируя в зависимости от областей и регионов [393, 397]. В последующем, показатель перинатальной смертности в России характеризовался устойчивым снижением - с 17,9 ‰ в 1990 г. до 10,2 ‰ в 2005 г. [398].

Учитывая статистически значимые различия в группах по мертворождаемости среди потомков мужского пола, эта категория была рассмотрена подробнее. Распределение потомков мужского пола в основной группе показало, что только матери подвергались преконцептивному производственному облучению на ПО «Маяк» у 15% (1131/7543) мальчиков основной группы, только отец – у 66,2% (4991/7543), оба родителя – у 18,8% (1421/7543). Внутриутробное внешнее гамма-облучение зарегистрировано у каждого третьего потомка мужского пола – 34% (2567/7543).

Таблица 73 – Сравнительный анализ мертворождений среди потомков мужского пола

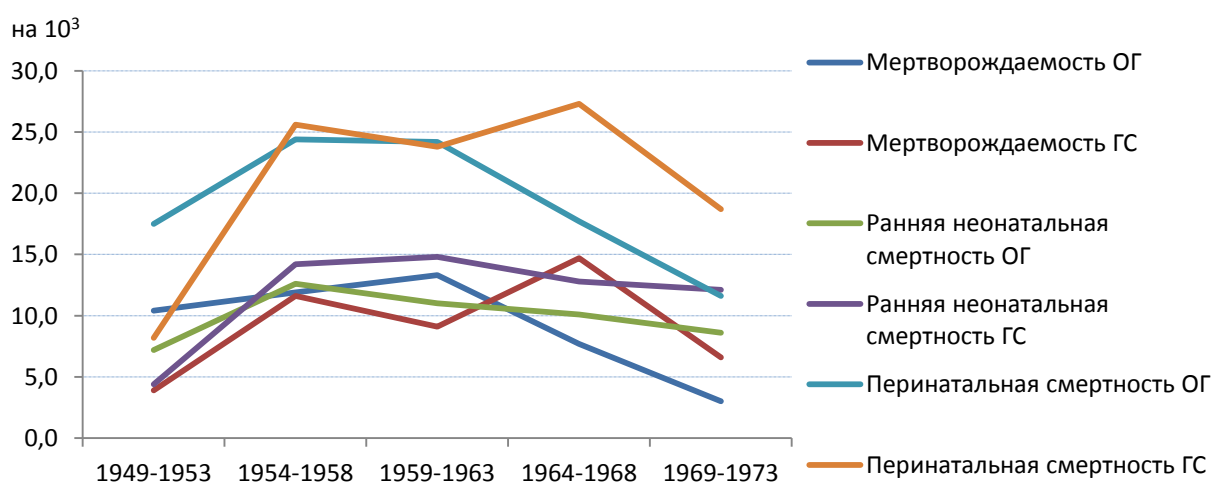
| Основная группа          |                       |                    | Группа сравнения     |                       |                    | $\chi^2$ | p      |
|--------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|----------|--------|
| Число мертворождений     | Общее число потомков* | на 10 <sup>3</sup> | Число мертворождений | Общее число потомков* | на 10 <sup>3</sup> |          |        |
| Только мать облучалась   |                       |                    |                      |                       |                    |          |        |
| 22**                     | 1131                  | 19,5               | 41                   | 5301                  | 7,7                | 13,19    | 0,0003 |
| Только отец облучался    |                       |                    |                      |                       |                    |          |        |
| 49                       | 4991                  | 9,8                | 41                   | 5301                  | 7,7                | 1,28     | >0,05  |
| Оба родителя облучались  |                       |                    |                      |                       |                    |          |        |
| 15                       | 1421                  | 10,6               | 41                   | 5301                  | 7,7                | 1,08     | >0,05  |
| Внутриутробное облучение |                       |                    |                      |                       |                    |          |        |
| 37**                     | 2567                  | 14,4               | 41                   | 5301                  | 7,7                | 7,86     | 0,005  |

Примечание: \* - число потомков мужского пола в данной категории, \*\* - статистически значимые различия с группой сравнения

Значимые статистические различия мертворождаемости мальчиков по отношению к потомкам мужского пола в группе сравнения (табл. 73) отмечены для детей, у которых только матери подвергались преконцептивному

профессиональному радиационному воздействию ( $\chi^2=13,19$ ,  $p=0,0003$ ) и внутриутробно облученных потомков ( $\chi^2=7,86$ ,  $p=0,005$ ). В этих категориях частота мертворождений была наиболее высокой (19,5 и 14,4 на  $10^3$ ), превышая уровень мертворождаемости среди мальчиков группы сравнения (7,7 на  $10^3$ ) в 2,5 и 1,9 раза, соответственно.

Динамика показателей перинатальной смертности по календарным периодам представлена на рисунке 29. Максимальный уровень мертворождаемости в основной группе отмечен в 1959-1963 гг. (13,3 на  $10^3$ ) с последующим неуклонным снижением, в то время как в группе сравнения пик мертворождаемости наблюдался в 1964-1968 гг. (14,7 на  $10^3$ ). Сравнение показателей мертворождаемости по календарным периодам показало статистически значимые различия в группах только для 1949-1953 гг., когда мертворождаемость в основной группе (10,4 на  $10^3$ ) значимо превышала показатель в контроле (3,9 на  $10^3$ ),  $\chi^2=10,9$ ,  $p<0,001$ .



Примечание: ОГ - основная группа, ГС - группа сравнения.

Рисунок 29 – Динамика перинатальной смертности за период 1949-1973 гг.

Динамика показателей ранней неонатальной смертности в обеих группах отличалась пропорциональностью: минимальные значения зафиксированы в начале наблюдаемого периода (в 1949-1953 гг. - 7,2 на  $10^3$  в основной группе, 4,4 на  $10^3$  в группе сравнения) с постепенным достижением плато в 1954-1963 гг. и умеренным снижением к 1969-1973 гг. (8,6 и 12,1 на  $10^3$ , соответственно).



Значимых статистических различий ранней неонатальной смертности в группах при рассмотрении каждого календарного периода не обнаружено.

Динамика показателей перинатальной смертности в целом повторяла тенденции мертворождаемости в группах. Статистически значимые различия отмечены только для периода 1949-1953 гг., когда показатель перинатальных потерь в основной группе (17,5 на  $10^3$ ) существенно превышал данные группы сравнения (8,2 на  $10^3$ ),  $\chi^2=12,1$ ,  $p<0,001$ . В периоды 1954-1958 гг. и 1959-1963 гг. наблюдалась стабилизация уровня перинатальной смертности: показатели в эти годы в группах различались мало, достигая в основной группе 24,4 и 24,2 на  $10^3$ , в группе сравнения – 25,6 и 23,8 на  $10^3$ , соответственно. В дальнейшем отмечалось снижение показателей перинатальных потерь: с 1963 г. в основной группе (с 24,2 до 11,6 на  $10^3$ ), с 1968 г. - в группе сравнения (с 27,3 до 18,7 на  $10^3$ ).

Таблица 74 – Перинатальные потери с учетом периода рождения потомков

|           |                                  | Основная группа<br>(n=14580) |           | Группа сравнения<br>(n=10427) |           | ОР    | 95% ДИ    |
|-----------|----------------------------------|------------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|-------|-----------|
|           |                                  | Абс.                         | на $10^3$ | Абс.                          | на $10^3$ |       |           |
| 1949-1953 | Мертворождаемость                | 32/3085                      | 10,4      | 15/3884                       | 3,9       | 2,69* | 1,46-4,95 |
|           | Ранняя неонатальная смертность** | 22/3053                      | 7,2       | 17/3869                       | 4,4       | 1,64  | 0,87-3,1  |
|           | Перинатальная смертность         | 54/3085                      | 17,5      | 32/3884                       | 8,2       | 2,12* | 1,38-3,28 |
| 1954-1958 | Мертворождаемость                | 43/3608                      | 11,9      | 29/2500                       | 11,6      | 1,03  | 0,64-1,64 |
|           | Ранняя неонатальная смертность   | 45/3565                      | 12,6      | 35/2471                       | 14,2      | 0,89  | 0,57-1,38 |
|           | Перинатальная смертность         | 88/3608                      | 24,4      | 64/2500                       | 25,6      | 0,95  | 0,7-1,31  |
| 1959-1963 | Мертворождаемость                | 44/3308                      | 13,3      | 13/1429                       | 9,1       | 1,46  | 0,79-2,71 |
|           | Ранняя неонатальная смертность   | 36/3264                      | 11,0      | 21/1416                       | 14,8      | 0,74  | 0,44-1,27 |
|           | Перинатальная смертность         | 80/3308                      | 24,2      | 34/1429                       | 23,8      | 1,02  | 0,68-1,5  |
| 1964-1968 | Мертворождаемость                | 20/2591                      | 7,7       | 14/953                        | 14,7      | 0,53  | 0,27-1,04 |
|           | Ранняя неонатальная смертность   | 26/2571                      | 10,1      | 12/939                        | 12,8      | 0,79  | 0,4-1,6   |
|           | Перинатальная смертность         | 46/2591                      | 17,7      | 26/953                        | 27,3      | 0,65  | 0,4-1,05  |
| 1969-1973 | Мертворождаемость                | 6/1988                       | 3,0       | 11/1661                       | 6,6       | 0,46  | 0,17-1,23 |
|           | Ранняя неонатальная смертность   | 17/1982                      | 8,6       | 20/1650                       | 12,1      | 0,71  | 0,37-1,35 |
|           | Перинатальная смертность         | 23/1988                      | 11,6      | 31/1661                       | 18,7      | 0,62  | 0,36-1,06 |

Примечание: \*- статистически значимые различия с группой сравнения; \*\* - к числу детей, родившихся живыми

Анализ относительного риска перинатальных потерь в зависимости от календарного периода (табл. 74) подтвердил значимые статистические различия только для периода 1949-1953 гг., когда мертворождаемость и перинатальная смертность в основной группе существенно превышали данные группы

сравнения: ОР 2,69 (1,46-4,95) и 2,12 (1,38-3,28), соответственно. Оценка риска ранней неонатальной смертности как в целом, так и при рассмотрении по полу не показала статистически значимых различий.

Основную долю в структуре перинатальных потерь в обеих группах (рис. 30) занимали «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (шифры P00-P96 по МКБ -10): 78,3% (228/291) в основной группе, 80,2% (150/187) в группе сравнения,  $\chi^2=0,64$ ,  $p>0,05$ . К внутриутробной гибели плода относились 11% (32/291) в основной группе и 7,5% (14/187) в группе сравнения,  $\chi^2=2,4$ ,  $p>0,05$ . Согласно архивным статистическим данным [393] в исследуемый период удельный вес антенатальной гибели плодов в общей мертворождаемости весьма велик и составлял от 17 до 61%.

Значимых статистических различий перинатальных потерь вследствие врожденных пороков развития; инфекций, специфичных для перинатального периода; болезней органов дыхания и других нарушений, возникающих в перинатальный период, не было отмечено.

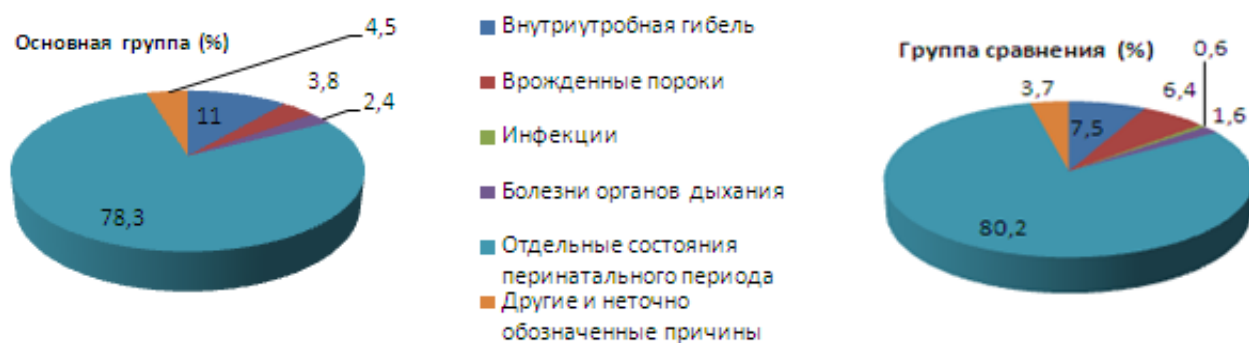
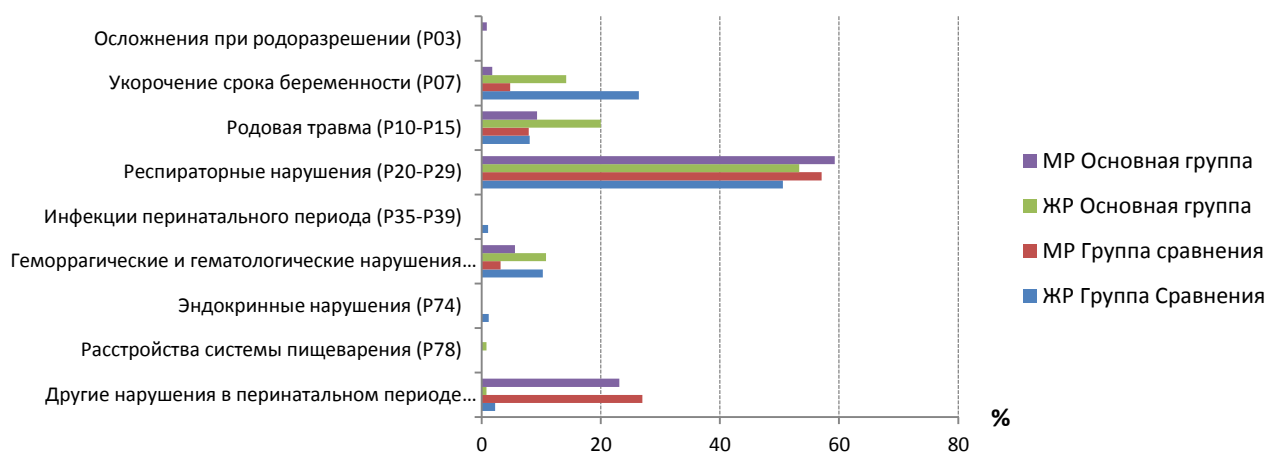


Рисунок 30 – Структура перинатальной смертности

Таким образом, структура перинатальных потерь в группах в целом не различалась. Однако анализ структуры перинатальной смертности с учетом пола потомков показал, что среди мальчиков основной группы внутриутробная гибель плода наблюдалась статистически значимо чаще, чем в контроле: 2,9 против 0,9 на  $10^3$ ,  $F\text{-test}=0,018$ . Wong Y.M. и соавт. [399] в обзоре эффектов лучевой терапии

на плод указывают, что плод, подвергшийся облучению, имеет более высокую вероятность побочных эффектов, таких как анатомические пороки развития и даже гибель плода, особенно при превышении порога в 0,1 Гр.

Частота «Отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде» среди потомков разного пола не различалась: в основной группе 17,1 на  $10^3$  среди мальчиков, 14,1 на  $10^3$  среди девочек; в группе сравнения – 16,0 и 12,7 на  $10^3$ , соответственно,  $p > 0,05$ . Анализ нозологических форм, входящих в «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (рис. 31) показал, что наиболее частой причиной перинатальных потерь в обеих группах были различные респираторные нарушения (в основной группе – 8,8 на  $10^3$ , в группе сравнения – 7,7 на  $10^3$ ,  $\chi^2 = 0,9$ ,  $p > 0,05$ ). Среди мертворожденных респираторная патология был представлена, в основном, внутриутробной гипоксией и интранатальной асфиксией ( $\chi^2 = 0,08$ ,  $p > 0,05$ ). Среди живорожденных причиной смерти в раннем неонатальном периоде наиболее часто были респираторный дистресс-синдром и ателектазы ( $\chi^2 = 0,02$ ,  $p > 0,05$ ).



Примечание: МП - мертворождения, ЖР - живорождения

Рисунок 31 – Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде

Статистически значимые различия частоты нозологических форм в структуре «Отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде» отмечены только для родовых травм, чаще зарегистрированных в основной группе (1,65 против 0,67 на  $10^3$  в контроле,  $\chi^2 = 4,66$ ,  $p = 0,03$ ), и ранней неонатальной смертности вследствие недоношенности, чаще встречающейся

среди потомков необлученных родителей (1,2 на  $10^3$  в основной группе и 2,2 на  $10^3$  в группе сравнения,  $\chi^2=4,12$ ,  $p=0,042$ ).

Следует заметить, что группы не различались по уровню оказания медицинской помощи в ЗАТО и, в частности, оснащенности акушерско-гинекологической службы. Медицинское обслуживание населения ЗАТО, наряду с работниками градообразующего предприятия, осуществлялось ФМБА России в виде медико-санитарных частей и клинических больниц [400]. Важно также уточнить, что исследуемые группы состояли только из детей, рожденных и проживавших в ЗАТО г. Озерск, что исключает вероятность учета случаев смерти в перинатальный период, зарегистрированных на других территориях.

Распределение потомков по возрасту родителей при рождении детей представлено в таблице 75. Отмечено, что среди детей, умерших в перинатальный период, более трети матерей в обеих группах относились к возрастной категории 21-25 лет: 36,8% (107/291) в основной группе и 36,4% (68/187) в группе сравнения ( $\chi^2=0,01$ ,  $p>0,05$ ), в то время как среди отцов чаще отмечалась категория 26-30 лет: 36,1% (105/291) в основной группе и 35,3% (66/187) в контроле, ( $\chi^2=0,03$ ,  $p>0,05$ ).

Среди мертворожденных детей средний возраст матерей основной группы составлял  $26,8\pm 5$  лет ( $27,2\pm 5,3$  года в группе сравнения), средний возраст отцов –  $27,6\pm 4,6$  ( $29,2\pm 5,9$  в группе сравнения). Среди детей, рожденных живыми и умерших в ранний неонатальный период, средний возраст матерей достигал  $25,9\pm 5,1$  года в основной группе и  $26,3\pm 5,8$  в контроле, отцов –  $27,0\pm 4,7$  и  $27,8\pm 5,1$ , соответственно. В основной группе у 2% (298/14580) детей не было данных о дате рождения отца, среди них 30 потомков умерли в перинатальный период. В группе сравнения возраст отца при рождении ребенка не был известен для 0,14% (15/10427) детей, случаев перинатальной смерти среди них не отмечено.

Таблица 75 – Перинатальные потери с учетом возраста родителей на момент рождения детей

|                 |          | Основная группа<br>(n=14580) |                    | Группа сравнения<br>(n=10427) |                    | ОР   | 95% ДИ      |
|-----------------|----------|------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|------|-------------|
|                 |          | Абс.                         | на 10 <sup>3</sup> | Абс.                          | на 10 <sup>3</sup> |      |             |
| Число потомков  | Мальчики | 169 / 7543                   | 22,4               | 105/ 5301                     | 19,8               | 1.13 | (0.89-1.44) |
|                 | Девочки  | 122 / 7037                   | 17,3               | 82/ 5126                      | 16,0               | 1.08 | (0.82-1.43) |
|                 | Оба пола | 291 / 14580                  | 19,9               | 187 / 10427                   | 17,9               | 1.11 | (0.93-1.34) |
| Матери          |          |                              |                    |                               |                    |      |             |
| 20 лет и младше | Мальчики | 18/831                       | 21,7               | 17/750                        | 22,7               | 0,96 | 0,5-1,84    |
|                 | Девочки  | 16/764                       | 20,9               | 7/655                         | 10,7               | 1,96 | 0,8-4,73    |
|                 | Оба пола | 34/1595                      | 21,3               | 24/1405                       | 17,1               | 1,25 | 0,7-2,1     |
| 21-25           | Мальчики | 65/2968                      | 21,9               | 39/2093                       | 18,6               | 1,17 | 0,8-1,74    |
|                 | Девочки  | 42/2818                      | 14,9               | 29/2074                       | 14,0               | 1,1  | 0,67-1,71   |
|                 | Оба пола | 107/5786                     | 18,5               | 68/4167                       | 16,3               | 1,13 | 0,84-1,53   |
| 26-30           | Мальчики | 51/2453                      | 20,8               | 25/1495                       | 16,7               | 1,24 | 0,77-1,99   |
|                 | Девочки  | 41/2273                      | 18,0               | 25/1510                       | 16,6               | 1,1  | 0,67-1,78   |
|                 | Оба пола | 92/4726                      | 19,5               | 50/3005                       | 16,6               | 1,17 | 0,83-1,65   |
| 31-35           | Мальчики | 28/998                       | 28,1               | 14/649                        | 21,6               | 1,3  | 0,7-2,5     |
|                 | Девочки  | 16/901                       | 17,8               | 15/603                        | 24,9               | 0,71 | 0,36-1,43   |
|                 | Оба пола | 44/1899                      | 23,2               | 29/1252                       | 23,2               | 1,0  | 0,63-1,6    |
| 36 лет и старше | Мальчики | 7/293                        | 23,9               | 10/314                        | 31,8               | 0,75 | 0,29-1,95   |
|                 | Девочки  | 7/281                        | 24,9               | 6/284                         | 21,1               | 1,18 | 0,4-3,47    |
|                 | Оба пола | 14/574                       | 24,4               | 16/598                        | 26,8               | 0,91 | 0,45-1,85   |
| Отцы*           |          |                              |                    |                               |                    |      |             |
| 20 лет и младше | Мальчики | 5/234                        | 21,4               | 2/142                         | 14,1               | 1,52 | 0,3-7,72    |
|                 | Девочки  | 4/206                        | 19,4               | 3/131                         | 22,9               | 0,85 | 0,2-3,73    |
|                 | Оба пола | 9/440                        | 20,5               | 5/273                         | 18,3               | 1,12 | 0,38-3,3    |
| 21-25           | Мальчики | 51/2532                      | 20,1               | 39/1776                       | 22,0               | 0,92 | 0,61-1,39   |
|                 | Девочки  | 40/2411                      | 16,6               | 22/1683                       | 13,1               | 1,27 | 0,76-2,13   |
|                 | Оба пола | 91/4943                      | 18,4               | 61/3459                       | 17,6               | 1,04 | 0,76-1,44   |
| 26-30           | Мальчики | 60/2887                      | 20,8               | 35/1802                       | 19,4               | 1,1  | 0,71-1,62   |
|                 | Девочки  | 45/2282                      | 16,8               | 31/1873                       | 16,5               | 1,0  | 0,6-1,6     |
|                 | Оба пола | 105/5569                     | 18,8               | 66/3675                       | 18,0               | 1,05 | 0,77-1,4    |
| 31-35           | Мальчики | 28/1241                      | 22,6               | 16/938                        | 17,1               | 1,32 | 0,72-2,4    |
|                 | Девочки  | 16/1153                      | 13,9               | 22/869                        | 25,3               | 0,55 | 0,29-1,04   |
|                 | Оба пола | 44/2394                      | 18,4               | 38/1807                       | 21,0               | 0,87 | 0,57-1,34   |
| 36 лет и старше | Мальчики | 4/479                        | 8,4                | 13/641                        | 20,3               | 0,41 | 0,14-1,25   |
|                 | Девочки  | 8/457                        | 17,5               | 4/557                         | 7,2                | 2,44 | 0,74-8,0    |
|                 | Оба пола | 12/936                       | 12,8               | 17/1198                       | 14,2               | 0,9  | 0,43-1,9    |

Примечание: \* - нет данных о возрасте отца для 298 детей в основной группе и 15 детей в группе сравнения

Частота перинатальной смертности в основной группе была наиболее высокой среди потомков мужского пола, родившихся от родителей в возрасте 31-35 лет (28,1 на  $10^3$  в данной категории материнского возраста и 22,6 на  $10^3$  - отцовского); в группе сравнения – среди мальчиков от матерей в возрасте 36 лет и старше (31,8 на  $10^3$ ) и среди девочек, чьи отцы были в возрасте 31-35 лет (25,3 на  $10^3$ ). Между тем, статистически значимых различий перинатальных потерь в зависимости от родительского возраста не было найдено ни при рассмотрении по полу, ни в целом по группам.

Учитывая ранее отмеченную статистически значимую разницу в частоте мертворождений среди потомков мужского пола, в этой категории был проведен дополнительный анализ относительного риска, в том числе в зависимости от возраста родителей (табл. 76). В целом, относительный риск мертворождений был выше среди потомков мужского пола в основной группе почти в 1,5 раза: ОР 1,47 (1,02-2,14). Статистически значимые оценки риска мертворождений получены для потомков мужского пола, у которых только матери являлись работницами ПО «Маяк»: ОР 2,51 (1,5-4,21) и для потомков, чьи матери подверглись производственному облучению в период беременности: ОР 1,86 (1,2-2,9).

Таблица 76 – Мертворождаемость с учетом возраста родителей при рождении детей (потомки мужского пола)

|                              | Основная группа |           | Группа сравнения |           | ОР     | 95% ДИ      |
|------------------------------|-----------------|-----------|------------------|-----------|--------|-------------|
|                              | Абс.            | на $10^3$ | Абс.             | на $10^3$ |        |             |
| Число потомков мужского пола | 86 / 7543       | 11,4      | 41/ 5301         | 7,7       | 1.47** | (1,02-2,14) |
| Матери                       |                 |           |                  |           |        |             |
| 20 лет и младше              | 6/831           | 7,2       | 6/750            | 8,0       | 0,9    | 0,29-2,79   |
| 21-25                        | 30/2968         | 10,1      | 13/2093          | 6,2       | 1,63   | 0,85-3,11   |
| 26-30                        | 33/2453         | 13,5      | 13/1495          | 8,7       | 1,54   | 0,82-2,93   |
| 31-35                        | 15/998          | 15,0      | 6/649            | 9,2       | 1,63   | 0,63-4,17   |
| 36 лет и старше              | 2/293           | 6,8       | 3/314            | 9,6       | 0,71   | 0,12-4,25   |
| Отцы*                        |                 |           |                  |           |        |             |
| 20 лет и младше              | 1/234           | 4,3       | 1/142            | 7,0       | 0,61   | 0,04-9,63   |
| 21-25                        | 24/2532         | 9,5       | 15/1776          | 8,5       | 1,12   | 0,6-2,13    |
| 26-30                        | 32/2887         | 11,1      | 13/1802          | 7,2       | 1,54   | 0,81-2,92   |
| 31-35                        | 17/1241         | 13,7      | 4/938            | 4,3       | 3,2**  | 1,08-9,51   |
| 36 лет и старше              | 2/479           | 4,2       | 8/641            | 12,5      | 0,33   | 0,07-1,6    |

Примечание: \*- нет данных о возрасте отца для 170 детей в основной группе и 2 детей в группе сравнения;

\*\* - статистически значимые различия с группой сравнения

Оценка риска мертворождений в различных категориях возраста родителей показала значимые статистические различия только в категории возраста отцов 31-35 лет: мертворождения среди потомков мужского пола в основной группе наблюдались в три раза чаще, чем в контроле – ОР 3,2 (ДИ 1,08-9,51). Однако результаты данного анализа следует интерпретировать с осторожностью в связи с тем, что у 2,3% (170/7543) мальчиков в основной группе не было информации по возрасту отцов.

Распределение потомков основной группы по годам найма родителей-работников ПО «Маяк» показало, что в период становления работы атомного производства (1948-1953 гг.) начали работать 71,7% матерей и 55,4% отцов среди мертворожденных детей, 68,5% матерей и 39,8% отцов среди живорожденных потомков. Большинство родителей в основной группе являлись работниками радиохимического производства: среди матерей-работниц ПО «Маяк» – 42,6%, среди отцов – 39,9%. Максимальные дозы прекоцептивного внешнего гамма облучения гонад достигали 4075,6 мГр среди матерей и 5653,1 мГр среди отцов, внутриутробного облучения – 916,1 мГр.

Распределение потомков, умерших в перинатальный период, по дозам облучения родителей на производстве показало, что среди мертворожденных потомков медиана доз прекоцептивного облучения матерей составляла 192,8 мГр (интерквартильный размах 46,7-626,4 мГр), прекоцептивного облучения отцов – 225,5 (102,3-790,7) мГр, внутриутробного облучения – 25,0 (9,5-87,2) мГр.

Распределение случаев смерти в перинатальный период по категориям доз прекоцептивного внешнего гамма-облучения яичников показало, что наибольшая частота перинатальной смертности наблюдалась в диапазоне доз свыше 1 Гр: среди мальчиков – 44,6 на  $10^3$ , среди девочек – 25,6 на  $10^3$ , у потомков обоих полов – 35,8 на  $10^3$ .

Распределение потомков по категориям доз прекоцептивного гамма-облучения семенников выделило наибольшую частоту перинатальных потерь в дозовом интервале 500,1-1000 мГр для девочек – 27,5 на  $10^3$  и для потомков обоих

полов – 25,6 на  $10^3$ ; и в категории доз 100,1-500 мГр для мальчиков – 26,0 на  $10^3$ . При внутриутробном гамма-облучении самая высокая частота перинатальной смертности отмечалась в дозовой категории 50,1-100 мГр для девочек – 17,9 на  $10^3$  и для потомков обоих полов – 24,8 на  $10^3$ ; в дозовой категории 20,1-50 мГр для мальчиков – 34,2 на  $10^3$ .

Расчет относительного риска перинатальных потерь в зависимости от категорий доз облучения родителей на производстве показал существенные различия с контролем в дозовой категории преконцептивного облучения матерей более 1 Гр: среди мальчиков – 2,25 (1,19-4,25) и для обоих полов – 2,0 (1,19-3,35); и среди потомков мужского пола, чьи отцы подверглись преконцептивному облучению в суммарной дозе на гонады от 500,1 до 1000 мГр – 1,72 (1,05-2,81). Анализ риска перинатальной смертности среди потомков, чьи матери подверглись радиационному воздействию в период беременности, не обнаружил значимых отличий от группы сравнения во всех дозовых интервалах.

Наибольшие отличия были отмечены при сравнительном анализе мертворождений (табл. 77). Так, значимое превышение риска мертворождений отмечено для потомков мужского пола в категориях доз преконцептивного внешнего гамма-облучения яичников 0,1-20 мГр – ОР 2,9 (95% ДИ 1,3-6,5); 100,1-500 мГр – 2,15 (1,1-4,2) и в целом по сумме наблюдений среди мальчиков – 1,87 (1,21-2,92). В категории более 1 Гр статистически значимые различия с контролем были получены для девочек: 3,21 (1,28-8,0) и в целом по группе: 2,4 (1,18-4,98).



Таблица 77 – Риск мертворождений с учетом категорий доз преконцептивного внешнего гамма-облучения яичников матерей (по отношению к потомкам соответствующего пола в группе сравнения)

| Категории доз, мГр | Пол потомков | Основная группа |                    | Группа сравнения |                    | ОР    | 95% ДИ    |
|--------------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|-------|-----------|
|                    |              | Абс.            | на 10 <sup>3</sup> | Абс.             | на 10 <sup>3</sup> |       |           |
| = 0                | Мальчики     | 7/597           | 11,7               | 41/5301          | 7,7                | 1,50  | 0,7-3,4   |
|                    | Девочки      | 5/597           | 8,4                | 41/5126          | 8,0                | 1,05  | 0,42-2,64 |
|                    | Оба пола     | 12/1194         | 10,1               | 82/10427         | 7,9                | 1,28  | 0,7-2,3   |
| 0,1-20             | Мальчики     | 7/309           | 22,6               | 41/5301          | 7,7                | 2,9*  | 1,3-6,5   |
|                    | Девочки      | 2/283           | 7,1                | 41/5126          | 8,0                | 0,88  | 0,22-3,6  |
|                    | Оба пола     | 9/592           | 15,2               | 82/10427         | 7,9                | 1,93  | 0,98-3,8  |
| 20,1-50            | Мальчики     | 2/235           | 8,5                | 41/5301          | 7,7                | 1,1   | 0,3-4,5   |
|                    | Девочки      | 1/184           | 5,4                | 41/5126          | 8,0                | 0,7   | 0,1-4,9   |
|                    | Оба пола     | 3/419           | 7,2                | 82/10427         | 7,9                | 0,9   | 0,3-2,9   |
| 50,1-100           | Мальчики     | 4/258           | 15,5               | 41/5301          | 7,7                | 2,0   | 0,7-5,6   |
|                    | Девочки      | 2/198           | 10,1               | 41/5126          | 8,0                | 1,3   | 0,31-5,2  |
|                    | Оба пола     | 6/456           | 13,2               | 82/10427         | 7,9                | 1,7   | 0,7-3,8   |
| 100,1-500          | Мальчики     | 11/663          | 16,6               | 41/5301          | 7,7                | 2,15* | 1,1-4,2   |
|                    | Девочки      | 5/607           | 8,2                | 41/5126          | 8,0                | 1,03  | 0,41-2,6  |
|                    | Оба пола     | 16/1270         | 12,6               | 82/10427         | 7,9                | 1,6   | 0,94-2,7  |
| 500,1-1000         | Мальчики     | 3/266           | 11,3               | 41/5301          | 7,7                | 1,46  | 0,45-4,7  |
|                    | Девочки      | 2/264           | 7,6                | 41/5126          | 8,0                | 0,95  | 0,23-3,9  |
|                    | Оба пола     | 5/530           | 9,4                | 82/10427         | 7,9                | 1,2   | 0,5-2,9   |
| 1000,1 и более     | Мальчики     | 3/224           | 13,4               | 41/5301          | 7,7                | 1,7   | 0,5-5,5   |
|                    | Девочки      | 5/195           | 25,6               | 41/5126          | 8,0                | 3,21* | 1,28-8,0  |
|                    | Оба пола     | 8/419           | 19,1               | 82/10427         | 7,9                | 2,4*  | 1,18-4,98 |
| Всего              | Мальчики     | 37/2552         | 14,5               | 41/5301          | 7,7                | 1,87* | 1,21-2,92 |
|                    | Девочки      | 22/2328         | 9,5                | 41/5126          | 8,0                | 1,18  | 0,71-1,98 |
|                    | Оба пола     | 59/4880         | 12,1               | 82/10427         | 7,9                | 1,54* | 1,1-2,15  |

Риск мертворождений в зависимости от преконцептивного облучения семенников (табл. 78), как правило, не отличался от группы сравнения. Исключение составили потомки мужского пола в основной группе, среди которых риск мертворождения в категориях доз 100,1-500 мГр и более 1 Гр значительно превышал показатели контроля: 1,8 (1,1-2,9) и 1,98 (1,05-3,75), соответственно.

Таблица 78 – Риск мертворождений с учетом категорий доз преко́нцептивного внешнего гамма-облучения семенников отцов (по отношению к потомкам соответствующего пола в группе сравнения)

| Категории доз, мГр | Пол потомков | Основная группа |                    | Группа сравнения |                    | ОР    | 95% ДИ    |
|--------------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|-------|-----------|
|                    |              | Абс.            | на 10 <sup>3</sup> | Абс.             | на 10 <sup>3</sup> |       |           |
| = 0                | Мальчики     | 6/1016          | 5,9                | 41/5301          | 7,7                | 0,76  | 0,33-1,8  |
|                    | Девочки      | 6/952           | 6,3                | 41/5126          | 8,0                | 0,8   | 0,34-1,85 |
|                    | Оба пола     | 12/1968         | 6,1                | 82/10427         | 7,9                | 0,77  | 0,42-1,4  |
| 0,1-20             | Мальчики     | 7/649           | 10,8               | 41/5301          | 7,7                | 1,4   | 0,63-3,1  |
|                    | Девочки      | 5/662           | 7,6                | 41/5126          | 8,0                | 0,94  | 0,37-2,4  |
|                    | Оба пола     | 12/1311         | 9,2                | 82/10427         | 7,9                | 1,16  | 0,64-2,1  |
| 20,1-50            | Мальчики     | 4/595           | 6,7                | 41/5301          | 7,7                | 0,87  | 0,3-2,4   |
|                    | Девочки      | 4/564           | 7,1                | 41/5126          | 8,0                | 0,89  | 0,32-2,5  |
|                    | Оба пола     | 8/1159          | 6,9                | 82/10427         | 7,9                | 0,88  | 0,43-1,8  |
| 50,1-100           | Мальчики     | 1/652           | 1,5                | 41/5301          | 7,7                | 0,2   | 0,03-1,4  |
|                    | Девочки      | 3/641           | 4,7                | 41/5126          | 8,0                | 0,6   | 0,18-1,9  |
|                    | Оба пола     | 4/1293          | 3,1                | 82/10427         | 7,9                | 0,4   | 0,14-1,1  |
| 100,1-500          | Мальчики     | 27/1962         | 13,8               | 41/5301          | 7,7                | 1,8*  | 1,1-2,9   |
|                    | Девочки      | 15/1821         | 8,2                | 41/5126          | 8,0                | 1,03  | 0,6-1,86  |
|                    | Оба пола     | 42/3783         | 11,1               | 82/10427         | 7,9                | 1,4   | 0,98-2,0  |
| 500,1-1000         | Мальчики     | 7/755           | 9,3                | 41/5301          | 7,7                | 1,2   | 0,54-2,7  |
|                    | Девочки      | 10/692          | 14,5               | 41/5126          | 8,0                | 1,81  | 0,91-3,6  |
|                    | Оба пола     | 17/1447         | 11,7               | 82/10427         | 7,9                | 1,5   | 0,9-2,5   |
| 1000,1 и более     | Мальчики     | 12/783          | 15,3               | 41/5301          | 7,7                | 1,98* | 1,05-3,75 |
|                    | Девочки      | 5/724           | 6,9                | 41/5126          | 8,0                | 0,86  | 0,34-2,2  |
|                    | Оба пола     | 17/1507         | 11,3               | 82/10427         | 7,9                | 1,4   | 0,85-2,4  |
| Всего              | Мальчики     | 64/6412         | 10,0               | 41/5301          | 7,7                | 1,29  | 0,87-1,91 |
|                    | Девочки      | 48/6056         | 7,9                | 41/5126          | 8,0                | 0,99  | 0,65-1,5  |
|                    | Оба пола     | 112/12468       | 9,0                | 82/10427         | 7,9                | 1,14  | 0,86-1,52 |

Анализ мертворождений при внутриутробном внешнем гамма-облучении (табл. 79) показал, что в дозовой категории 20,1-50 мГр риск у мальчиков основной группы почти в три раза превышал контроль: 2,8 (1,3-6,2). Кроме того, статистически значимые различия наблюдались как в целом по группе: среди мальчиков – 1,86 (1,2-2,9), оба пола – 1,55 (1,12-2,16), так и в категории «нулевых» доз: среди мальчиков – 2,14 (1,2-3,85), оба пола – 1,83 (1,18-2,8).

Таблица 79 – Риск мертворождений с учетом категорий доз антенатального обучения (по отношению к потомкам соответствующего пола в группе сравнения)

| Категории доз, мГр | Пол потомков | Основная группа |                    | Группа сравнения |                    | ОР    | 95% ДИ    |
|--------------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|-------|-----------|
|                    |              | Абс.            | на 10 <sup>3</sup> | Абс.             | на 10 <sup>3</sup> |       |           |
| = 0                | Мальчики     | 15/906          | 16,6               | 41/5301          | 7,7                | 2,14* | 1,2-3,85  |
|                    | Девочки      | 11/898          | 12,3               | 41/5126          | 8,0                | 1,5   | 0,8-2,97  |
|                    | Оба пола     | 26/1804         | 14,4               | 82/10427         | 7,9                | 1,83* | 1,18-2,8  |
| 0,1-20             | Мальчики     | 6/770           | 7,8                | 41/5301          | 7,7                | 1,0   | 0,43-2,4  |
|                    | Девочки      | 8/649           | 12,3               | 41/5126          | 8,0                | 1,54  | 0,73-3,3  |
|                    | Оба пола     | 14/1419         | 9,9                | 82/10427         | 7,9                | 1,25  | 0,71-2,21 |
| 20,1-50            | Мальчики     | 7/322           | 21,7               | 41/5301          | 7,7                | 2,8*  | 1,3-6,2   |
|                    | Девочки      | 2/276           | 7,2                | 41/5126          | 8,0                | 0,91  | 0,22-3,73 |
|                    | Оба пола     | 9/598           | 15,1               | 82/10427         | 7,9                | 1,91  | 0,97-3,8  |
| 50,1-100           | Мальчики     | 4/220           | 18,2               | 41/5301          | 7,7                | 2,35  | 0,85-6,5  |
|                    | Девочки      | 1/223           | 4,5                | 41/5126          | 8,0                | 0,56  | 0,1-4,1   |
|                    | Оба пола     | 5/443           | 11,3               | 82/10427         | 7,9                | 1,4   | 0,6-3,5   |
| 100,1-500          | Мальчики     | 5/337           | 14,8               | 41/5301          | 7,7                | 1,9   | 0,76-4,82 |
|                    | Девочки      | 1/286           | 3,5                | 41/5126          | 8,0                | 0,44  | 0,1-3,2   |
|                    | Оба пола     | 6/623           | 9,6                | 82/10427         | 7,9                | 1,22  | 0,54-2,8  |
| 500,1 и более      | Мальчики     | -/12            | -                  | 41/5301          | 7,7                | -     | -         |
|                    | Девочки      | -/14            | -                  | 41/5126          | 8,0                | -     | -         |
|                    | Оба пола     | -/26            | -                  | 82/10427         | 7,9                | -     | -         |
| Всего              | Мальчики     | 37/2567         | 14,4               | 41/5301          | 7,7                | 1,86* | 1,2-2,9   |
|                    | Девочки      | 23/2346         | 9,8                | 41/5126          | 8,0                | 1,23  | 0,74-2,04 |
|                    | Оба пола     | 60/4913         | 12,2               | 82/10427         | 7,9                | 1,55* | 1,12-2,16 |

Примечание: \* - статистически значимые различия с группой сравнения

Анализ относительного риска ранней неонатальной смертности продемонстрировал значимые различия с контролем только для потомков мужского пола, чьи матери подверглись преконцептивному внешнему гамма-облучению на производстве в суммарной дозе более 1 Гр: 2,6 (1,21-5,6).

Прямое сопоставление полученных оценок риска с учетом категорий доз с литературными данными затруднено, поскольку когорта работников ПО «Маяк» по сравнению с другими исследовательскими группами характеризуется высокими дозами пролонгированного производственного облучения: суммарная преконцептивная доза внешнего гамма-облучения гонад более 1 Гр была зарегистрирована у 419 (2,9%) матерей и 1507 (10,3%) отцов потомков основной группы. Между тем, большинство работ описывают риски перинатальных потерь

в категории малых доз. Так, исследование репродуктивного здоровья работников четырех атомных станций (Смоленской, Курской, Калининской и Нововоронежской) не показало влияния профессионального облучения на состояние здоровья новорожденных детей в семьях мужчин - работников, чьи накопленные индивидуальные дозы прекоцептивного облучения, согласно расчетам, в среднем не превышали 30 мЗв; авторы планируют мониторинг за состоянием репродуктивного здоровья немногочисленной группы мужчин персонала атомных станций, накопленные эффективные дозы у которых могут превышать 100 мЗв [182]. Согласно Yasuda S. и соавт. [401], анализ перинатальных исходов среди женщин, переживших ядерную катастрофу на АЭС "Фукусима-Дайити", средняя доза внешнего облучения которых составила 0,5 мЗв (максимальная 5,2 мЗв), не была связана с врожденными аномалиями, низким весом при рождении, незрелостью для гестационного возраста или преждевременными родами.

Однако в категориях пролонгированного радиационного воздействия при лучевой терапии в когортном анализе среди детей пациентов, перенесших рак в детстве, установлено, что облучение матки и яичников значительно увеличивало риск мертворождения и неонатальной смерти при дозах более 10 Гр (9,1 [3,4–24,6]), особенно что у девочек, получавших лечение до менархе [212]. Практическая система радиационной защиты, рекомендованная МКРЗ, подтверждает эмбриональную предрасположенность к летальным эффектам облучения в предимплантационный период эмбрионального развития, но отмечает, что при дозах ниже 100 мГр развитие таких летальных эффектов весьма редко [4].

Несомненно, что многофакторность природы перинатальных потерь существенно затрудняет оценку риска и расширяет перечень возможных параметров для изучения этой проблемы. В научной литературе представлен широкий спектр неблагоприятных факторов риска здоровью ребенка, в том числе таких медико-биологических факторов как наличие аборт в анамнезе, порядковый номер родов, течение беременности, состояние здоровья матери [402,

403]. Акушерская и экстрагенитальная патологии осложняют течение антенатального периода и ведут к формированию различной патологии у плода, а также формируют риск развития патологии у ребенка в периоде новорожденности и впоследствии [404, 405]. Полиэтиологичность отклонений перинатального периода актуализирует проблему изучения здоровья потомков работников ПО «Маяк», что требует в дальнейшем проведения факторного анализа перинатальной смертности.

Таким образом, проведенный анализ перинатальных потерь и входящих в них структурных компонентов (мертворождаемости и ранней неонатальной смертности) в сравнении с группой потомков родителей, не подвергавшихся облучению на производстве показал следующие итоги:

- за период 1949-1973 гг. в основной группе всего зарегистрирован 291 случай перинатальной смерти без статистически значимых различий с группой сравнения (187 случаев),  $\chi^2=1,32$ ,  $p>0,05$ ;
- отмечено значимое превышение частоты мертворождений среди потомков мужского пола в основной группе (11,4 против 7,7 на  $10^3$  в группе сравнения,  $\chi^2=4,27$ ,  $p=0,038$ ) за счет вклада детей, у которых только матери подвергались преконцептивному профессиональному радиационному воздействию ( $\chi^2=13,19$ ,  $p=0,0003$ ) и внутриутробно облученных потомков ( $\chi^2=7,86$ ,  $p=0,005$ );
- анализ относительного риска перинатальных потерь в зависимости от календарного периода показал значимые статистические различия только для периода 1949-1953 гг., когда мертворождаемость и перинатальная смертность в основной группе существенно превышали данные группы сравнения: ОР 2,69 (1,46-4,95) и 2,12 (1,38-3,28), соответственно;
- в структуре перинатальной смертности внутриутробная гибель плода среди мальчиков основной группы наблюдалась статистически значимо чаще, чем в контроле: 2,9 против 0,9 на  $10^3$ , F-test=0,018;

- относительный риск мертворождений среди потомков мужского пола в основной группе был выше показателей контроля почти в 1,5 раза: ОР 1,47 (1,02-2,14);
- отмечен высокий риск мертворождений среди потомков мужского пола, у которых только мать являлась работницей ПО «Маяк» ОР 2,51 (1,5-4,21) и потомков, чьи матери подверглись производственному облучению в период беременности: ОР 1,86 (1,2-2,9);
- статистически значимые оценки риска мертворождений в различных категориях возраста родителей получены для потомков мужского пола в основной группе в категории возраста отцов 31-35 лет: ОР 3,2 (ДИ 1,08-9,51), но вывод основан на числе потомков с известными датами рождения отцов;
- установлено значимое превышение риска перинатальных потерь, главным образом мертворождений, в определенных категориях преконцептивного и внутриутробного гамма-облучения.

## **7.2 Младенческая смертность потомков работников ПО «Маяк»**

Цель этапа работы – анализ младенческой смертности и входящих в неё компонентов в когорте первого поколения потомков работников ПО «Маяк».

Сравнительный анализ младенческой смертности и её составляющих в группах представлен в таблице 80. В основной группе потомков за весь период наблюдения было зарегистрировано 372 случая младенческой смертности (57,5% мальчиков, 42,5% девочек). Среди потомков необлученных родителей число детей, умерших до года, составляло 322 ребенка (56,8% мальчиков, 43,2% девочек), статистически значимо превышая данные в основной группе:  $\chi^2=6,35$ ,  $p=0,012$ .

Таблица 80 – Младенческая смертность и её компоненты в группах

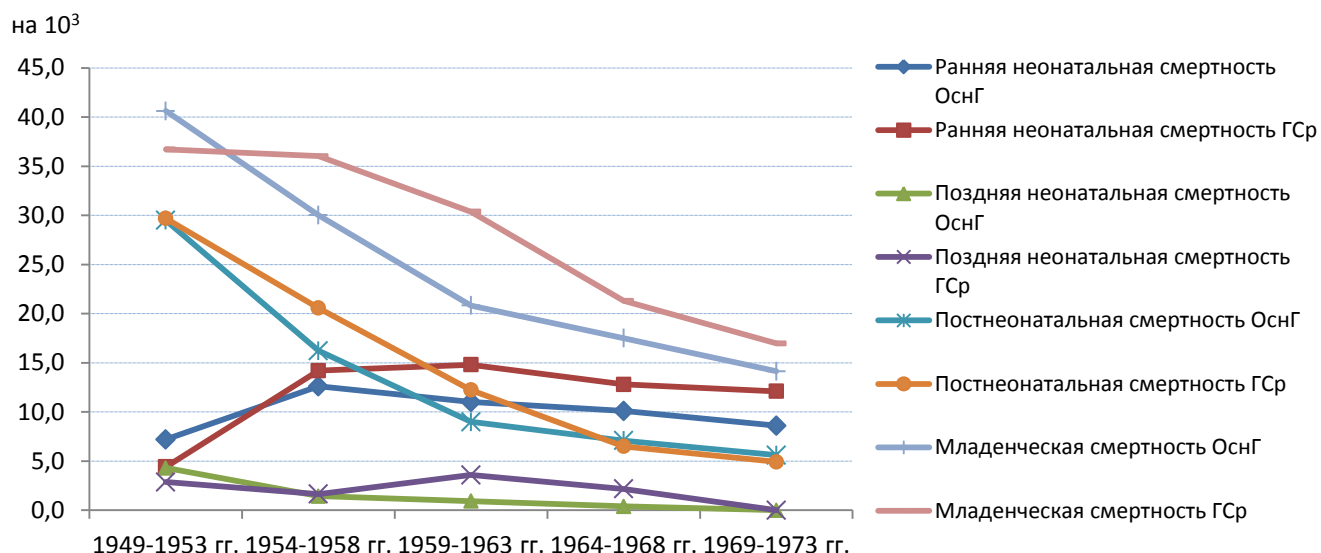
| Основная группа                              |                               |                               | Группа сравнения              |                               |                               | Относительный риск [95% ДИ] |          |         |          |          |          |
|----------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------|---------|----------|----------|----------|
| Мальч.<br>(n=7457)                           | Дев.<br>(n=6978)              | Оба пола<br>(n=14435)         | Мальч.<br>(n=5260)            | Дев.<br>(n=5085)              | Оба пола<br>(n=10345)         | Мальчики                    |          | Девочки |          | Оба пола |          |
| абс.<br>(на 10 <sup>3</sup> )                | абс.<br>(на 10 <sup>3</sup> ) | абс.<br>(на 10 <sup>3</sup> ) | абс.<br>(на 10 <sup>3</sup> ) | абс.<br>(на 10 <sup>3</sup> ) | абс.<br>(на 10 <sup>3</sup> ) | ОР                          | ДИ       | ОР      | ДИ       | ОР       | ДИ       |
| Ранняя неонатальная смертность               |                               |                               |                               |                               |                               |                             |          |         |          |          |          |
| 83<br>(11,1)                                 | 63<br>(9,0)                   | 146<br>(10,1)                 | 64<br>(12,2)                  | 41<br>(8,1)                   | 105<br>(10,2)                 | 0,92                        | 0,7-1,3  | 1,12    | 0,8-1,7  | 0,99     | 0,8-1,3  |
| Поздняя неонатальная смертность <sup>1</sup> |                               |                               |                               |                               |                               |                             |          |         |          |          |          |
| 13<br>(1,8)                                  | 9<br>(1,3)                    | 22<br>(1,5)                   | 9<br>(1,7)                    | 13<br>(2,6)                   | 22<br>(2,1)                   | 1,02                        | 0,4-2,4  | 0,51    | 0,2-1,2  | 0,72     | 0,4-1,3  |
| Постнеонатальная смертность <sup>2</sup>     |                               |                               |                               |                               |                               |                             |          |         |          |          |          |
| 118*<br>(16,0)                               | 86*<br>(12,5)                 | 204*<br>(14,3)                | 110<br>(21,2)                 | 85<br>(16,9)                  | 195<br>(19,1)                 | 0,76*                       | 0,6-0,98 | 0,74*   | 0,5-0,99 | 0,75*    | 0,6-0,9  |
| Младенческая смертность                      |                               |                               |                               |                               |                               |                             |          |         |          |          |          |
| 214<br>(28,7)                                | 158<br>(22,6)                 | 372*<br>(25,8)                | 183<br>(34,8)                 | 139<br>(27,3)                 | 322<br>(31,1)                 | 0,83                        | 0,7-1,01 | 0,83    | 0,7-1,04 | 0,83*    | 0,7-0,96 |

Примечание: <sup>1</sup> – за вычетом детей, умерших в первые 7 дней жизни, <sup>2</sup> – за вычетом детей, умерших в первые 28 дней, \* – статистически значимые различия

Ранняя неонатальная смертность составляла в основной группе 39,3% (146/372) всех случаев смерти в возрасте до года и 32,6% (105/322) в группе сравнения и не различалась в группах. Поздняя неонатальная смертность занимала в структуре младенческой смертности 5,9% (22/372) в основной группе и 6,8% (22/322) в группе сравнения. Значимых статистических различий в группах по частоте поздней неонатальной смертности не найдено ни в целом, ни при сравнении с учетом пола потомков.

Удельный вес постнеонатальной смертности в группах был большим: 54,8% (204/372) в основной группе и 60,6% (195/322) в группе сравнения. Частота постнеонатальной смертности была статистически значимо выше в группе сравнения как по сумме наблюдений ( $\chi^2=8,47$ ,  $p=0,004$ ), так и при сравнительном анализе по полу (среди мальчиков –  $\chi^2=4,54$ ,  $p=0,033$ ; среди девочек –  $\chi^2=4,06$ ,  $p=0,044$ ). Расчет относительного риска показал аналогичные итоги: постнеонатальная смертность среди мальчиков, девочек и обоих полов и младенческая смертность в целом были выше среди потомков необлученных родителей.

Динамика младенческой смертности и её составляющих по пятилетним периодам рождения детей представлена на рис. 32.



Примечание: ОсиГ- основная группа, ГСр- группа сравнения.

Рисунок 32 – Динамика показателей младенческой смертности и её составляющих за 1949-1973 гг.

Временные тенденции ранней неонатальной смертности отличались пропорциональностью в обеих группах: с минимальными значениями в период 1949-1953 гг., стабилизацией в 1954-1963 гг. и постепенным снижением к 1969-1973 гг. Сравнительный анализ ранней неонатальной смертности в каждом календарном интервале не выявил различий между группами.

Уровни поздней неонатальной, постнеонатальной и младенческой смертности в группах, в целом, были сопоставимы: наиболее высокие показатели смертности зафиксированы в 1949-1953 гг. и неуклонно снижались к концу наблюдаемого периода. Значимые статистические различия отмечены только среди детей 1959-1963 гг. рождения, когда частота младенческой смертности в группе сравнения была выше, чем в основной группе ( $\chi^2=3,88$ ,  $p=0,049$ ).

Оценка относительного риска в зависимости от периода рождения потомков (табл. 81) показала те же тенденции.



Таблица 81 – Относительный риск смерти до года по периодам рождения детей

| Периоды   | Подвиды смертности                | Основная группа,<br>n=14435 |                                      |                    | Группа сравнения,<br>n=10345 |                                      |                    | ОР<br>[95% ДИ]      |
|-----------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------|
|           |                                   | абс.                        | Число детей<br>в группе <sup>3</sup> | на 10 <sup>3</sup> | абс.                         | Число детей<br>в группе <sup>3</sup> | на 10 <sup>3</sup> |                     |
| 1949-1953 | Ранняя неонатальная               | 22                          | 3053                                 | 7,2                | 17                           | 3869                                 | 4,4                | 1,64<br>[0,9-3,1]   |
|           | Поздняя неонатальная <sup>1</sup> | 13                          | 3031                                 | 4,3                | 11                           | 3852                                 | 2,9                | 1,5<br>[0,7-3,3]    |
|           | Постнеонатальная <sup>2</sup>     | 89                          | 3018                                 | 29,5               | 114                          | 3841                                 | 29,7               | 0,99<br>[0,8-1,3]   |
|           | Младенческая                      | 124                         | 3053                                 | 40,6               | 142                          | 3869                                 | 36,7               | 1,11<br>[0,9-1,4]   |
| 1954-1958 | Ранняя неонатальная               | 45                          | 3565                                 | 12,6               | 35                           | 2471                                 | 14,2               | 0,89<br>[0,6-1,4]   |
|           | Поздняя неонатальная              | 5                           | 3520                                 | 1,4                | 4                            | 2436                                 | 1,6                | 0,86<br>[0,2-3,2]   |
|           | Постнеонатальная                  | 57                          | 3515                                 | 16,2               | 50                           | 2432                                 | 20,6               | 0,79<br>[0,5-1,2]   |
|           | Младенческая                      | 107                         | 3565                                 | 30,0               | 89                           | 2471                                 | 36,0               | 0,83<br>[0,6-1,1]   |
| 1959-1963 | Ранняя неонатальная               | 36                          | 3264                                 | 11,0               | 21                           | 1416                                 | 14,8               | 0,74<br>[0,4-1,3]   |
|           | Поздняя неонатальная              | 3                           | 3228                                 | 0,9                | 5                            | 1395                                 | 3,6                | 0,26<br>[0,1-1,1]   |
|           | Постнеонатальная                  | 29                          | 3225                                 | 9,0                | 17                           | 1390                                 | 12,2               | 0,74<br>[0,4-1,3]   |
|           | Младенческая                      | 68                          | 3264                                 | 20,8               | 43                           | 1416                                 | 30,4               | 0,67*<br>[0,5-0,99] |
| 1964-1968 | Ранняя неонатальная               | 26                          | 2571                                 | 10,1               | 12                           | 939                                  | 12,8               | 0,79<br>[0,4-1,6]   |
|           | Поздняя неонатальная              | 1                           | 2545                                 | 0,4                | 2                            | 927                                  | 2,2                | 0,18<br>[0,02-2,0]  |
|           | Постнеонатальная                  | 18                          | 2544                                 | 7,1                | 6                            | 925                                  | 6,5                | 1,09<br>[0,4-2,7]   |
|           | Младенческая                      | 45                          | 2571                                 | 17,5               | 20                           | 939                                  | 21,3               | 0,82<br>[0,5-1,4]   |
| 1969-1973 | Ранняя неонатальная               | 17                          | 1982                                 | 8,6                | 20                           | 1650                                 | 12,1               | 0,71<br>[0,4-1,4]   |
|           | Поздняя неонатальная              | -                           | 1965                                 | -                  | -                            | 1630                                 | -                  | -                   |
|           | Постнеонатальная                  | 11                          | 1965                                 | 5,6                | 8                            | 1630                                 | 4,9                | 1,14<br>[0,5-2,8]   |
|           | Младенческая                      | 28                          | 1982                                 | 14,1               | 28                           | 1650                                 | 17,0               | 0,83<br>[0,5-1,4]   |

Примечание: <sup>1</sup> – за вычетом детей, умерших в первые 7 дней жизни, <sup>2</sup> – за вычетом детей, умерших в первые 28 дней жизни, <sup>3</sup> – число детей данного периода рождения в группе, \*- статистически значимые различия

Так, младенческая смертность в группе сравнения среди детей 1959-1963 гг. рождения была статистически значимо выше, чем в основной группе – ОР 0,67 (0,5-0,99). Сравнительный анализ ранней и поздней неонатальной, постнеонатальной смертности с учетом 5-летних периодов рождения детей не выявил значимых различий.

Немногочисленные публикации описывают проблемы младенческой смертности в ранние годы наблюдения, указывая, что это был сложный период преодоления демографических последствий войны в условиях жесточайшей нехватки ресурсов [406]. Согласно данным национальной статистики, младенческая смертность за 1947-1964 годы сократилась со 130 до 25 на 1000 родившихся, и коэффициент младенческой смертности в 70-80-е годы прошлого столетия варьировал от 23,6 до 22,1 на  $10^3$  и зависел от региональных особенностей [395, 396]. Баранов А.А. в анализе 30-летних тенденций младенческой смертности в СССР указывает, что «одной из особенностей были её сезонные колебания с пиковыми показателями в июле-сентябре» [407].

Анализ структуры смертности в группах (рис. 33) показал, что в спектре младенческой смертности у потомков облученных родителей ведущими были «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (P00-P96): 132 случая (35,5% всех исходов); в группе сравнения этот подкласс занимал вторые позиции – 97 случаев (30,1%),  $\chi^2=0,035$ ,  $p>0,05$ .

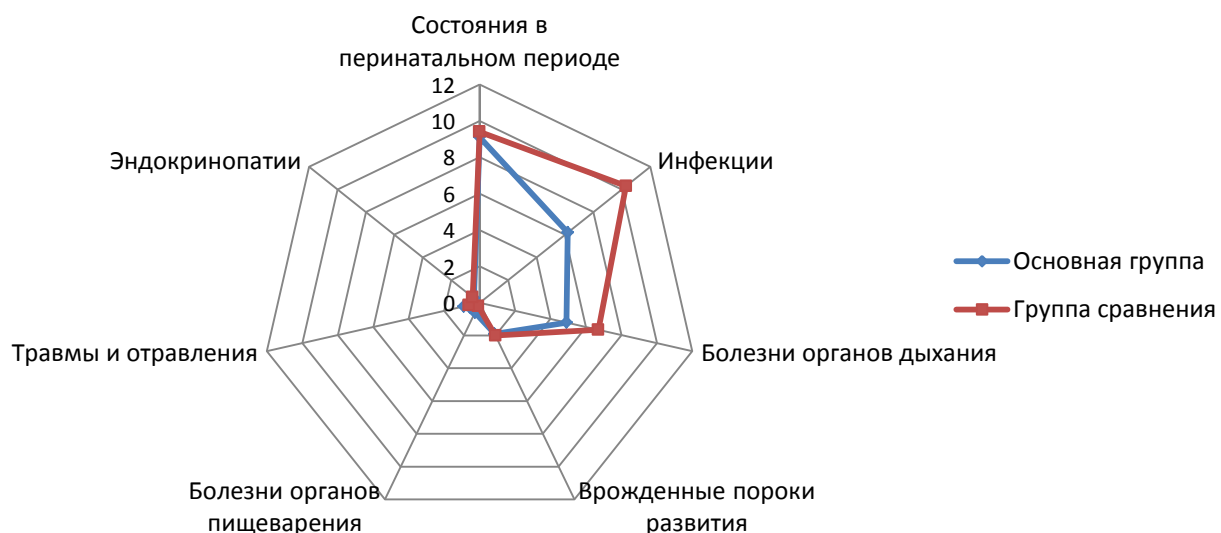


Рисунок 33 – Частота некоторых подклассов младенческой смертности (на  $10^3$ )

Второе место среди причин смерти до года у потомков облученных родителей (23,9% – 89 случаев) и как ведущие причины смерти до года у потомков необлученных родителей (32,9% – 106 случаев) наблюдались инфекционные заболевания, статистически значимо чаще зарегистрированные в группе сравнения:  $\chi^2=12,86$ ,  $p=0,00034$ . Болезни органов дыхания занимали

третью позицию в группах: 71 случай (19,1%) в основной группе и 69 случаев (21,4%) в группе сравнения,  $\chi^2=0,035$ ,  $p>0,05$ . Статистически значимых различий при сравнении остальных подклассов (эндокринопатии, врожденные пороки развития, болезни нервной и пищеварительной систем) не отмечено.

Ранняя неонатальная смертность вследствие недоношенности значимо чаще наблюдалась в группе сравнения – 2,2 против 1,2 на  $10^3$  в основной группе ( $\chi^2=4,1$ ,  $p=0,04$ ). Наиболее частыми причинами смерти в поздний неонатальный период в обеих группах были пневмонии без уточнения возбудителя, врожденные аномалии развития сердца и магистральных сосудов и состояния перинатального периода, представленные, в основном, выраженной степенью недоношенности, последствиями родовых травм и респираторным дистресс-синдромом. Значимых статистических различий этих состояний в поздний неонатальный период между группами не обнаружено.

В структуре постнеонатальной смертности преобладала инфекционная составляющая: болезни органов дыхания, в частности бронхопневмонии без уточнения возбудителя, и кишечные инфекции, среди которых особенно часто регистрировались случаи смерти от шигеллёза. Следует отметить, что в период 1950-1956 гг. в ЗАТО отмечалась крайне неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по дизентерии с тяжелыми формами инфекции и высоким процентом летальности. Так, в основной группе в постнеонатальный период всего зарегистрировано 77 смертельных исходов от кишечных инфекций (5,4 на  $10^3$ ), из них 47 случаев вследствие шигеллёза (3,3 на  $10^3$ ), из которых 85,1% относились к 1950-1956 гг. В группе сравнения частота кишечных инфекций в целом была значимо выше: 79 случаев – 7,7 на  $10^3$  ( $\chi^2=5,13$ ,  $p=0,024$ ); из них наблюдалось 49 случаев шигеллёза – 4,8 на  $10^3$  ( $\chi^2=3,44$ ,  $p>0,05$ ), из которых 79,6% относились к периоду 1950-1956 гг.

Помимо поражений кишечника, инфекционная патология в постнеонатальном периоде была представлена детскими карантинными инфекциями, вирусными гепатитами и туберкулезом. Отмечено, что в группе сравнения туберкулез регистрировался в качестве причин смерти в

постнеонатальный период значительно чаще, чем в основной группе: 1,27 против 0,2 на  $10^3$  ( $F$ -test=0,0017). Среди потомков необлученных родителей были диагностированы единичные случаи милиарного туберкулеза и внелегочные формы туберкулезной инфекции – туберкулез мозговых оболочек и костной ткани. Пневмонии постнеонатального периода значительно чаще являлись причиной смерти в группе сравнения: 5,28 против 3,5 на  $10^3$  в основной группе,  $\chi^2=4,46$ ,  $p=0,035$ . В итоге, по сумме наблюдений инфекционные заболевания гораздо чаще регистрировались как причины смерти в постнеонатальный период среди детей необлученных родителей: 104 случая – 10,2 на  $10^3$  против 88 случаев – 6,17 на  $10^3$  в основной группе,  $\chi^2=12,3$ ,  $p=0,0005$ .

Важно отметить, что среди детей облученных родителей в постнеонатальный период зарегистрировано два случая смерти от ЗНО. Лейкоз неутонченного клеточного типа диагностирован в 1954 г. у трехмесячного мальчика, чьи родители были работниками радиохимического производства и подвергались прекоцептивному радиационному воздействию гамма-облучения в дозе 5,1 мГр на яичники и 385,8 мГр на семенники, доза внутриутробного гамма-облучения составляла 8,78 мГр. ЗНО головного мозга диагностировано в 1968 г. у девочки 5-месячного возраста, отец которой являлся работником реакторного завода и доза прекоцептивного производственного внешнего гамма-облучения семенников достигала 2,33 мГр. Среди потомков необлученных родителей смертельных исходов вследствие ЗНО в возрасте до года не наблюдалось.

Следует отметить, что сравниваемые группы состояли только из детей, родившихся и проживавших в ЗАТО. С момента пуска основного производства «медицинское обслуживание населения ЗАТО, наряду с работниками градообразующего предприятия, осуществляется ФМБА России в виде медико-санитарных частей и клинических больниц» [400], что предполагает единые стандарты оказания помощи и оснащенность службы здравоохранения.

Распределение потомков, умерших до года, по возрасту родителей при рождении детей и относительный риск смерти до года в различных категориях материнского и отцовского возраста показаны в таблице 82.

Таблица 82 – Относительный риск смерти до года по возрасту родителей при рождении детей

| Возраст родителей          | Пол   | Основная группа, n=14435 |                                   |                    | Группа сравнения, n=10345 |                                   |                    | ОР[95% ДИ]      |
|----------------------------|-------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------|
|                            |       | абс.                     | Число детей в группе <sup>1</sup> | на 10 <sup>3</sup> | абс.                      | Число детей в группе <sup>1</sup> | на 10 <sup>3</sup> |                 |
| В целом по группе          | Муж.  | 214                      | 7457                              | 28,7               | 183                       | 5260                              | 34,8               | 0,82[0,7-1,002] |
|                            | Жен.  | 158                      | 6978                              | 22,6               | 139                       | 5085                              | 27,3               | 0,83[0,7-1,04]  |
|                            | Всего | 372                      | 14435                             | 25,8               | 322                       | 10345                             | 31,1               | 0,83*[0,7-0,96] |
| Возраст матерей            |       |                          |                                   |                    |                           |                                   |                    |                 |
| 20-ти лет и ранее          | Муж.  | 33                       | 825                               | 40,0               | 32                        | 744                               | 43,0               | 0,93[0,6-1,5]   |
|                            | Жен.  | 20                       | 757                               | 26,4               | 14                        | 652                               | 21,5               | 1,23[0,6-2,4]   |
|                            | Всего | 53                       | 1582                              | 33,5               | 46                        | 1396                              | 33,0               | 1,02[0,7-1,5]   |
| 21-25 лет                  | Муж.  | 84                       | 2938                              | 28,6               | 73                        | 2080                              | 35,1               | 0,82[0,6-1,1]   |
|                            | Жен.  | 61                       | 2796                              | 21,8               | 66                        | 2063                              | 32,0               | 0,68*[0,5-0,96] |
|                            | Всего | 145                      | 5734                              | 25,3               | 139                       | 4143                              | 33,6               | 0,75*[0,6-0,95] |
| 26-30 лет                  | Муж.  | 55                       | 2420                              | 22,7               | 42                        | 1482                              | 28,3               | 0,8[0,5-1,2]    |
|                            | Жен.  | 52                       | 2255                              | 23,1               | 33                        | 1496                              | 22,1               | 1,05[0,7-1,6]   |
|                            | Всего | 107                      | 4675                              | 22,9               | 75                        | 2978                              | 25,2               | 0,91[0,7-1,2]   |
| 31-35 лет                  | Муж.  | 31                       | 983                               | 31,5               | 21                        | 643                               | 32,7               | 0,97[0,6-1,7]   |
|                            | Жен.  | 15                       | 892                               | 16,8               | 20                        | 594                               | 33,7               | 0,5*[0,3-0,97]  |
|                            | Всего | 46                       | 1875                              | 24,5               | 41                        | 1237                              | 33,1               | 0,74[0,5-1,1]   |
| от 36 лет и позже          | Муж.  | 11                       | 291                               | 37,8               | 15                        | 311                               | 48,2               | 0,78[0,4-1,7]   |
|                            | Жен.  | 10                       | 278                               | 36,0               | 6                         | 280                               | 21,4               | 1,68[0,6-4,6]   |
|                            | Всего | 21                       | 569                               | 36,9               | 21                        | 591                               | 35,5               | 1,04[0,6-1,9]   |
| Возраст отцов <sup>2</sup> |       |                          |                                   |                    |                           |                                   |                    |                 |
| 20-ти лет и ранее          | Муж.  | 8                        | 233                               | 34,3               | 2                         | 141                               | 14,2               | 2,42[0,5-11,2]  |
|                            | Жен.  | 2                        | 204                               | 9,8                | 7                         | 131                               | 53,4               | 0,18*[0,04-0,9] |
|                            | Всего | 10                       | 437                               | 22,9               | 9                         | 272                               | 33,1               | 0,69[0,3-1,7]   |
| 21-25 лет                  | Муж.  | 72                       | 2508                              | 28,7               | 65                        | 1761                              | 36,9               | 0,78[0,6-1,1]   |
|                            | Жен.  | 53                       | 2391                              | 22,2               | 49                        | 1675                              | 29,3               | 0,76[0,5-1,1]   |
|                            | Всего | 125                      | 4899                              | 25,5               | 114                       | 3436                              | 33,2               | 0,77*[0,6-0,99] |
| 26-30 лет                  | Муж.  | 66                       | 2855                              | 23,1               | 55                        | 1789                              | 30,7               | 0,75[0,5-1,1]   |
|                            | Жен.  | 56                       | 2662                              | 21,0               | 43                        | 1854                              | 23,2               | 0,91[0,6-1,3]   |
|                            | Всего | 122                      | 5517                              | 22,1               | 98                        | 3643                              | 26,9               | 0,82[0,6-1,1]   |
| 31-35 лет                  | Муж.  | 28                       | 1224                              | 22,9               | 38                        | 934                               | 40,7               | 0,56*[0,4-0,9]  |
|                            | Жен.  | 19                       | 1145                              | 16,6               | 30                        | 859                               | 34,9               | 0,47*[0,3-0,8]  |
|                            | Всего | 47                       | 2369                              | 19,8               | 68                        | 1793                              | 37,9               | 0,52*[0,4-0,8]  |
| от 36 лет и позже          | Муж.  | 14                       | 477                               | 29,4               | 23                        | 633                               | 36,3               | 0,81[0,4-1,6]   |
|                            | Жен.  | 9                        | 452                               | 19,9               | 10                        | 553                               | 18,1               | 1,1[0,5-2,7]    |
|                            | Всего | 23                       | 929                               | 24,8               | 33                        | 1186                              | 27,8               | 0,89[0,5-1,5]   |

Примечание: <sup>1</sup> – число детей в группе от родителей данного возраста; <sup>2</sup> – возраст отца неизвестен у 284 потомков в основной группе и 15 потомков в группе сравнения; \* – статистически значимые различия;

В основной группе материнский возраст при рождении ребенка, в среднем, приходился на 26 лет (диапазон от 15 до 46 лет), отцовский – 27,5 лет (диапазон 17-54 года). В группе сравнения средний возраст матерей был аналогичным – 26 лет (диапазон 15-49), средний возраст отцов был несколько выше – 28,3 (15-56). Характеристики возраста родителей среди случаев смерти до года мало отличались от данных в когорте: в основной группе – средний возраст матерей 26 лет (17-43), отцов – 27,3 (19-50); в группе сравнения – 26 лет (16-45) и 28 лет (19-47), соответственно. В обеих группах дети наиболее часто рождались у матерей 21-25 лет и отцов 26-30 лет. Случаи младенческой смертности в группах регистрировались чаще у мальчиков от юных матерей (в основной группе – 40,0 на  $10^3$ , в группе сравнения – 43,0 на  $10^3$ ,  $p>0,05$ ) и матерей 36 лет и старше (37,8 и 48,2 на  $10^3$ , соответственно,  $p>0,05$ ); и среди потомков юных отцов (среди мальчиков в основной группе – 34,3 на  $10^3$ ,  $p>0,05$ ; среди девочек группы сравнения – 53,4 на  $10^3$ , F-test=0,031).

Статистически значимые оценки относительного риска получены для категории материнского возраста 21-25 лет, в которой младенческая смертность в группе сравнения была выше для потомков женского пола – 0,68 (0,5-0,96) и для обоих полов – 0,75 (0,6-0,95), и категории 31-35 лет для девочек – 0,5 (0,3-0,97). Младенческая смертность была значимо ниже для потомков работников ПО «Маяк» в следующих категориях возраста отца: 20 лет и младше, 21-25 лет и 31-35 лет.

Изучение различий в показателях младенческой смертности в возрастных подгруппах матерей младше 20 лет в США показало, что дети, рожденные от более молодых матерей, подвергались повышенному риску смерти [408]. Связь преклонного возраста отца с негативными последствиями как для матери, так и для потомков, описывают Khandwala et al. [409]. Между тем, по данным шведского реестра для изучения смертности отмечена более высокая выживаемость у потомков пожилых родителей [410]. Авторами подчеркивается важность тенденции рождения «более поздних детей в более богатом и здоровом» окружении. Вместе с тем, Balaj et al. [411] указывают на значимость уровня

образования родителей, отмечая, что более низкий уровень образования матери и отца являются факторами риска детской смертности, даже после учета других маркеров социально-экономического статуса семьи. Исследование связи между уровнем образования родителей и младенческой смертностью на основе статистических данных естественного движения населения в Японии показало, что более низкий уровень образования матерей, действительно, был связан с детской смертностью [412].

Оценка доз преконцептивного внешнего гамма-облучения родителей основной группы на ПО «Маяк» показана в таблице 83. Представлены параметры накопленных доз внешнего гамма-излучения в целом по группе и среди детей, умерших до года.

Таблица 83 – Характеристика преконцептивного внешнего гамма-облучения родителей на производстве, мГр

| Категории                             | Число потомков | Диапазон доз | Среднее значение $\pm$ среднее квадратическое отклонение | Медиана [интерквартильный размах Q25;Q75] |
|---------------------------------------|----------------|--------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Преко́нцептивное облучение яичников   |                |              |                                                          |                                           |
| Вся основная группа                   | 4821           | 0-4075,6     | 286,8 $\pm$ 470,9                                        | 74,4[0,4; 367,4]                          |
| Случаи смерти до года                 | 158            | 0-1930,4     | 276,2 $\pm$ 474,1                                        | 55,3 [0; 303,8]                           |
| Преко́нцептивное облучение семенников |                |              |                                                          |                                           |
| Вся основная группа                   | 12356          | 0-5653,1     | 382,2 $\pm$ 614,8                                        | 126,9 [16,1;461,8]                        |
| Случаи смерти до года                 | 273            | 0-3987,5     | 349,9 $\pm$ 605,2                                        | 110,6 [0; 461,4]                          |

Максимальные дозы производственного облучения матерей во всей основной группе достигали 4075,6 мГр; среди матерей, чьи дети умерли до года – 1930,4 мГр. Аналогичные тенденции были отмечены при анализе преко́нцептивного облучения семенников: во всей когорте максимальная доза достигала 5653,1 мГр, при анализе случаев младенческой смертности – 3987,5 мГр. Величины средних характеристик доз преко́нцептивного облучения яичников и семенников были ниже среди случаев младенческой смертности, чем в когорте в целом.

Распределение детей основной группы по категориям доз производственного облучения родителей показало, что наибольшее число потомков отмечалось в интервале доз до зачатия 100,1-500 мГр (26% детей от

матерей-работниц ПО «Маяк» и 30,3% детей от отцов-персонала) и «нулевых доз» (24,5% и 15,8%, соответственно). Анализ младенческой смертности показал, что в этих категориях было зарегистрировано самое большое число случаев смерти до года: при преконцептивном облучении яичников – 24,1% в дозовой категории 100,1-500 мГр и 27,2% при «нулевых дозах»; при преконцептивном облучении семенников – 28,2% и 26%, соответственно.

Оценка младенческой смертности с учетом интервалов доз внешнего гамма-излучения в сравнении с потомками соответствующего пола от необлученных родителей представлена в таблицах 84 и 85.

Таблица 84 – Относительный риск смерти до года по интервалам преконцептивных доз внешнего гамма-облучения яичников матерей (сравнение с детьми того же пола в группе сравнения)

| Интервалы доз,<br>мГр | Пол   | Основная группа |                                      |                    | Группа сравнения |                         |                    | ОР [95% ДИ]     |
|-----------------------|-------|-----------------|--------------------------------------|--------------------|------------------|-------------------------|--------------------|-----------------|
|                       |       | абс.            | Число детей<br>в группе <sup>1</sup> | на 10 <sup>3</sup> | абс.             | Число детей<br>в группе | на 10 <sup>3</sup> |                 |
| Нулевая доза          | Муж.  | 21              | 590                                  | 35,6               | 183              | 5260                    | 34,8               | 1,02[0,66-1,6]  |
|                       | Жен.  | 22              | 592                                  | 37,2               | 139              | 5085                    | 27,3               | 1,36[0,87-2,1]  |
|                       | Всего | 43              | 1182                                 | 36,4               | 322              | 10345                   | 31,1               | 1,17[0,85-1,6]  |
| от 0,1 до 20,0        | Муж.  | 9               | 302                                  | 29,8               | 183              | 5260                    | 34,8               | 0,86[0,44-1,66] |
|                       | Жен.  | 8               | 281                                  | 28,5               | 139              | 5085                    | 27,3               | 1,04[0,52-2,1]  |
|                       | Всего | 17              | 583                                  | 29,2               | 322              | 10345                   | 31,1               | 0,94[0,58-1,51] |
| от 20,1 до 50,0       | Муж.  | 12              | 233                                  | 51,5               | 183              | 5260                    | 34,8               | 1,48[0,84-2,6]  |
|                       | Жен.  | 4               | 183                                  | 21,9               | 139              | 5085                    | 27,3               | 0,8[0,3-2,1]    |
|                       | Всего | 16              | 416                                  | 38,5               | 322              | 10345                   | 31,1               | 1,24[0,75-2,02] |
| от 50,1 до 100,0      | Муж.  | 13              | 254                                  | 51,2               | 183              | 5260                    | 34,8               | 1,47[0,85-2,55] |
|                       | Жен.  | 3               | 196                                  | 15,3               | 139              | 5085                    | 27,3               | 0,56[0,18-1,74] |
|                       | Всего | 16              | 450                                  | 35,6               | 322              | 10345                   | 31,1               | 1,14[0,7-1,87]  |
| от 100,1 до 500,0     | Муж.  | 23              | 652                                  | 35,3               | 183              | 5260                    | 34,8               | 1,01[0,66-1,55] |
|                       | Жен.  | 15              | 602                                  | 24,9               | 139              | 5085                    | 27,3               | 0,91[0,54-1,54] |
|                       | Всего | 38              | 1254                                 | 30,3               | 322              | 10345                   | 31,1               | 0,97[0,7-1,36]  |
| от 500,1 до 1000,0    | Муж.  | 5               | 263                                  | 19,0               | 183              | 5260                    | 34,8               | 0,55[0,23-1,32] |
|                       | Жен.  | 7               | 262                                  | 26,7               | 139              | 5085                    | 27,3               | 0,98[0,46-2,1]  |
|                       | Всего | 12              | 525                                  | 22,9               | 322              | 10345                   | 31,1               | 0,73[0,42-1,3]  |
| от 1000,1 и более     | Муж.  | 12              | 221                                  | 54,3               | 183              | 5260                    | 34,8               | 1,56[0,88-2,75] |
|                       | Жен.  | 4               | 190                                  | 21,1               | 139              | 5085                    | 27,3               | 0,77[0,29-2,06] |
|                       | Всего | 16              | 411                                  | 38,9               | 322              | 10345                   | 31,1               | 1,25[0,76-2,1]  |
| Итого                 | Муж.  | 95              | 2515                                 | 37,8               | 183              | 5260                    | 34,8               | 1,09[0,85-1,38] |
|                       | Жен.  | 63              | 2306                                 | 27,3               | 139              | 5085                    | 27,3               | 0,99[0,75-1,34] |
|                       | Всего | 158             | 4821                                 | 32,8               | 322              | 10345                   | 31,1               | 1,05[0,87-1,27] |

Число детей, чьи матери подвергались до зачатия производственному контакту с ионизирующим излучением, составило 4821 человек, из них 158 детей



умерли на первом году жизни (60,1% – мальчики, 39,9% – девочки). Какой-либо закономерности при рассмотрении категорий прекоцептивного облучения матерей и частоты младенческой смертности потомков не обнаружено: в среднем, частота младенческой смертности в основной группе соответствовала значениям в группе сравнения. Наибольшая смертность до года в основной группе была отмечена среди потомков мужского пола в интервалах доз 20,1-50 мГр (51,5 на  $10^3$ ); 50,1-100 мГр (51,2 на  $10^3$ ) и более 1 Гр (54,3 на  $10^3$ ). Однако сравнительный анализ не выявил значимых различий ОР ни в одной категории доз прекоцептивного облучения яичников.

Количество потомков, чьи отцы подверглись до зачатия внешнему гамма-излучению на производстве (табл. 85), достигало в основной группе 12356 человек, из них зарегистрировано 273 случая младенческой смертности (58,2% – мальчики, 41,8% – девочки). Самая высокая частота младенческой смертности (41,2 на  $10^3$ ) наблюдалась среди девочек, чьи отцы входили в категорию «нулевых доз» производственного облучения. Оценка ОР в этой категории доз показала, что младенческая смертность среди девочек облученных отцов была статистически значимо выше, чем среди девочек группы сравнения – 1,51 (1,06-2,14). Детальный анализ структуры смертности в данной категории доз обозначил значимое превышение случаев кишечных инфекций у девочек от облученных отцов (13,7 на  $10^3$ ) в сравнении с девочками от необлученных родителей (7,1 на  $10^3$ ),  $\chi^2=4,39$ ,  $p=0,036$ .

Во многих категориях доз прекоцептивного облучения семенников (0,1-20 мГр, 20,1-50 мГр, 50,1-100 мГр, 100,1-500 мГр) младенческая смертность оказалась статистически значимо ниже, чем в контроле. Итоговая оценка риска для всех детей, чьи отцы подвергались пролонгированному производственному облучению, также показала более низкую младенческую смертность, чем в группе сравнения: для потомков мужского пола – 0,72 (0,58-0,89), женского пола – 0,69 (0,54-0,89), для обоих полов – 0,71 (0,61-0,83).

Таблица 85 – Относительный риск смерти до года по интервалам преконцептивных доз внешнего гамма-облучения семенников отцов (сравнение с детьми того же пола в группе сравнения)

| Интервалы доз, мГр | Пол   | Основная группа |                                   |                    | Группа сравнения |                      |                    | ОР [95% ДИ]      |
|--------------------|-------|-----------------|-----------------------------------|--------------------|------------------|----------------------|--------------------|------------------|
|                    |       | абс.            | Число детей в группе <sup>1</sup> | на 10 <sup>3</sup> | абс.             | Число детей в группе | на 10 <sup>3</sup> |                  |
| Нулевая доза       | Муж.  | 32              | 1010                              | 31,7               | 183              | 5260                 | 34,8               | 0,91[0,63-1,32]  |
|                    | Жен.  | 39              | 946                               | 41,2               | 139              | 5085                 | 27,3               | 1,51*[1,06-2,14] |
|                    | Всего | 71              | 1956                              | 36,3               | 322              | 10345                | 31,1               | 1,17[0,91-1,5]   |
| от 0,1 до 20,0     | Муж.  | 15              | 642                               | 23,4               | 183              | 5260                 | 34,8               | 0,67[0,4-1,13]   |
|                    | Жен.  | 6               | 657                               | 9,1                | 139              | 5085                 | 27,3               | 0,33*[0,15-0,75] |
|                    | Всего | 21              | 1299                              | 16,2               | 322              | 10345                | 31,1               | 0,52*[0,33-0,81] |
| от 20,1 до 50,0    | Муж.  | 11              | 591                               | 18,6               | 183              | 5260                 | 34,8               | 0,54*[0,3-0,98]  |
|                    | Жен.  | 7               | 560                               | 12,5               | 139              | 5085                 | 27,3               | 0,46*[0,22-0,97] |
|                    | Всего | 18              | 1151                              | 15,6               | 322              | 10345                | 31,1               | 0,5*[0,31-0,81]  |
| от 50,1 до 100,0   | Муж.  | 14              | 651                               | 21,5               | 183              | 5260                 | 34,8               | 0,62[0,36-1,1]   |
|                    | Жен.  | 10              | 638                               | 15,7               | 139              | 5085                 | 27,3               | 0,57[0,3-1,08]   |
|                    | Всего | 24              | 1289                              | 18,6               | 322              | 10345                | 31,1               | 0,59*[0,39-0,9]  |
| от 100,1 до 500,0  | Муж.  | 50              | 1935                              | 25,8               | 183              | 5260                 | 34,8               | 0,74[0,55-1,01]  |
|                    | Жен.  | 27              | 1806                              | 15,0               | 139              | 5085                 | 27,3               | 0,55*[0,36-0,82] |
|                    | Всего | 77              | 3741                              | 20,6               | 322              | 10345                | 31,1               | 0,66*[0,52-0,85] |
| от 500,1 до 1000,0 | Муж.  | 20              | 748                               | 26,7               | 183              | 5260                 | 34,8               | 0,77[0,49-1,2]   |
|                    | Жен.  | 13              | 682                               | 19,1               | 139              | 5085                 | 27,3               | 0,69[0,39-1,22]  |
|                    | Всего | 33              | 1430                              | 23,1               | 322              | 10345                | 31,1               | 0,74[0,52-1,06]  |
| от 1000,1 и более  | Муж.  | 17              | 771                               | 22,0               | 183              | 5260                 | 34,8               | 0,63[0,39-1,04]  |
|                    | Жен.  | 12              | 719                               | 16,7               | 139              | 5085                 | 27,3               | 0,61[0,34-1,09]  |
|                    | Всего | 29              | 1490                              | 19,5               | 322              | 10345                | 31,1               | 0,62*[0,43-0,91] |
| Итого              | Муж.  | 159             | 6348                              | 25,0               | 183              | 5260                 | 34,8               | 0,72*[0,58-0,89] |
|                    | Жен.  | 114             | 6008                              | 19,0               | 139              | 5085                 | 27,3               | 0,69*[0,54-0,89] |
|                    | Всего | 273             | 12356                             | 22,1               | 322              | 10345                | 31,1               | 0,71*[0,61-0,83] |

Примечание: <sup>1</sup> – число детей в группе в данном интервале доз облучения родителей; \* - статистически значимые различия

Анализ ИОР смерти до года на единицу дозы преконцептивного внешнего гамма-облучения гонад представлен в таблице 86. Для преконцептивного внешнего гамма-облучения яичников в некоторых дозовых интервалах наблюдались положительные коэффициенты риска, однако статистически значимых оценок риска не получено ни в целом, ни при разбиении по дозовым категориям.

Таблица 86 – Избыточный относительный риск смерти до года на единицу дозы прекоцептивного внешнего гамма-облучения гонад

| Дозовые интервалы, мГр                            | ИОР/Гр | Нижняя граница 95% ДИ | Верхняя граница 95% ДИ |
|---------------------------------------------------|--------|-----------------------|------------------------|
| Прекоцептивное внешнее гамма-облучение яичников   |        |                       |                        |
| 0,1-20,0                                          | -0,07  | -0,57                 | 0,60                   |
| 20,1-50,0                                         | 0,10   | -0,47                 | 0,89                   |
| 50,1-100,0                                        | 0,24   | -0,40                 | 1,18                   |
| 100,1-500,0                                       | 0,12   | -0,39                 | 0,79                   |
| 500,1-1000,0                                      | -0,10  | -0,67                 | 0,67                   |
| 1000,1 и более                                    | 0,39   | -0,32                 | 1,48                   |
| Всего**                                           | 0,07   | -0,29                 | 0,58                   |
| Прекоцептивное внешнее гамма-облучение семенников |        |                       |                        |
| 0,1-20,0                                          | -0,50* | -0,70                 | -0,20                  |
| 20,1-50,0                                         | -0,51* | -0,71                 | -0,19                  |
| 50,1-100,0                                        | -0,39* | -0,62                 | -0,04                  |
| 100,1-500,0                                       | -0,36* | -0,54                 | -0,12                  |
| 500,1-1000,0                                      | -0,32* | -0,55                 | -0,03                  |
| 1000,1 и более                                    | -0,47* | -0,66                 | -0,18                  |
| Всего**                                           | -0,11  | -0,26                 | 0,10                   |

Примечание: \* - статистически значимые различия, \*\* – ИОР/Гр для изученного дозового диапазона

Для прекоцептивного внешнего гамма-облучения семенников были характерны отрицательные коэффициенты риска, подтвержденные статистически значимыми доверительными интервалами в каждой из градаций накопленных доз производственного облучения.

В рамках исследования выживших после детского рака установлено, что радиационное воздействие на область яичников и матки существенно увеличивало риск мертворождения и смерти потомков в неонатальный период в суммарных дозах свыше 10 Гр [212]. Green С.А. и соавт. [413] наблюдали репродуктивные исходы после лучевой терапии рака и отметили, что новорожденные от женщин, получивших дозы облучения матки более 5 Гр, с большей вероятностью были маленькими для гестационного возраста, однако различий в доле потомков с пороками развития, цитогенетическими синдромами или моногенными дефектами не было обнаружено. Между тем, анализ связи радиационного воздействия с риском врожденных аномалий и смерти в перинатальный период среди потомков японцев, подвергшихся атомной бомбардировке, продемонстрировал ассоциацию облучения родителей и

изучаемых эффектов, но прямое действие радиации не было доказано [414]. Согласно ранее проведенным исследованиям в когорте детского населения ЗАТО, сопоставление уровня и спектра смертности до года среди детей 1974 - 1988 годов рождения не выявило значимых различий между потомками работников ПО «Маяк» и детьми необлученных родителей [234].

Таким образом, исследование младенческой смертности показало, что среди потомков необлученных родителей постнеонатальная и младенческая смертность в целом были статистически значимо выше, чем в основной группе. Отмечено существенное влияние инфекционной патологии на частоту исходов и явное преобладание в группе сравнения случаев смерти до года вследствие инфекционных заболеваний. Оценка относительного риска смерти до года с учетом накопленных доз производственного преконцептивного внешнего гамма - излучения отметила «нулевые дозы» преконцептивного облучения семенников, для которых риск в основной группе среди девочек был выше, что, однако, было обусловлено инфекционной патологией. Анализ ИОР на единицу дозы преконцептивного производственного облучения указал на все категории накопленных доз облучения семенников, в которых риск был значимо ниже для потомков работников ПО «Маяк» по сравнению с контролем.

Анализ нерадиационных факторов, в частности, возраста родителей, обнаружил более высокие уровни младенческой смертности среди потомков необлученных родителей в некоторых возрастных категориях. Принимая во внимание многообразие нерадиационных факторов, приводящих к младенческой смертности, в дальнейшем требуется детальный факторный анализ в когорте детского населения ЗАТО. На данном этапе работы отмеченные особенности смертности среди потомков облученных родителей, возможно, объясняются «эффектом здорового рабочего» [291] в когорте работников ПО «Маяк» и более благоприятными материально-бытовыми условиями их семей, что могло оказать немаловажное влияние на заболеваемость и смертность младенцев.

### 7.3 Преконцептивное облучение матерей: риск фетоинфантильных потерь

Смертность детей в возрасте до одного года, так называемые фетоинфантильные потери (ФИП), являются тонким социальным и культурным индикатором состояния общества [415]. До недавнего времени показатели перинатальной и младенческой смертности оценивались медико-санитарной статистикой отдельно, что не давало возможности провести комплексную оценку смертности младенцев [416]. Интегрированный показатель фетоинфантильных потерь расширяет возможности анализа, что позволяет рассматривать его в качестве ценного инструмента для оценки эффектов радиационного воздействия.

Целью этапа исследования была оценка риска фетоинфантильных потерь в первом поколении потомков работниц ПО «Маяк», подвергшихся преконцептивному радиационному воздействию на производстве.

В основную группу включены дети работниц ПО «Маяк», рожденные в ЗАТО г. Озёрск в 1949-1973 гг. Количество потомков работниц, рожденных после трудоустройства матерей на ПО «Маяк», составляло 4880 детей: 52,3% – 2552 мальчиков, 47,7% – 2328 девочек, из них у 2768 детей оба родителя подвергались воздействию ионизирующего излучения на производстве, у оставшихся 2112 детей – только мать. Группа сравнения сформирована из Детского Регистра и включала 10427 детей: 50,8% – 5301 мальчиков; 49,2% – 5126 девочек, родившихся в ЗАТО г. Озёрск в 1949-1973 гг., родители которых до зачатия ребенка не подвергались профессиональному облучению, не участвовали в ликвидации последствий радиационных аварий и не являлись переселенцами с радиоактивно загрязненных территорий. Фетоинфантильные потери рассчитывались как отношение числа детей, родившихся мертвыми и умерших в возрасте до одного года на 1000 родившихся живыми и мертвыми. Проведен анализ ФИП в целом и входящих в них структурных компонентов: мертворождаемости и младенческой смертности.

Всего в основной группе за период 1949-1974 гг. зарегистрировано 217 случаев смерти, относящихся к ФИП: 132 случая (60,8%) среди мальчиков, 85 (39,2%) – среди девочек; в группе сравнения их число достигало 404: среди мальчиков – 224 случая (55,4%), среди девочек – 180 случаев (44,6%). Анализ частоты ФИП в группах представлен в таблице 87.

В целом по группам ФИП статистически значимо не различались – 44,5 на  $10^3$  в основной группе, 38,7 на  $10^3$  в группе сравнения,  $\chi^2=2,79$ ,  $p=0,95$ . Сравнение частоты ФИП среди потомков, у которых оба родителя были работниками ПО «Маяк», показало более низкую частоту смертности до года, чем в группе сравнения (30,7 против 38,7 на  $10^3$ , соответственно); значимые различия в этом анализе получены для девочек, частота ФИП среди которых была статистически значимо ниже в основной группе: 22,3 против 35,1 на  $10^3$ ,  $\chi^2=5,6$ ,  $p=0,02$ .

Между тем, сравнение частоты ФИП среди потомков, у которых только матери были работниками ПО «Маяк», отметило существенное превышение над группой сравнения как по сумме наблюдений – 62,5 против 38,7 на  $10^3$ ,  $\chi^2=24,2$ ,  $p<0,00001$ , так и при рассмотрении по полу: среди мальчиков – 68,1 и 42,3 на  $10^3$ ,  $\chi^2=13,94$ ,  $p=0,0002$ ; среди девочек – 56,1 и 35,1 на  $10^3$ ,  $\chi^2=9,8$ ,  $p=0,002$ .

Таблица 87 – Характеристика частоты фетоинфантильных потерь

| Пол<br>потомков                      | Основная группа                       |                    |                                        |                    |                                       |                    | Группа сравнения<br>(n=10427) |                    |
|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|----------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                      | Только мать<br>облучалась<br>(n=2112) |                    | Оба родителя<br>облучались<br>(n=2768) |                    | Всего потомков<br>матерей<br>(n=4880) |                    |                               |                    |
|                                      | абс.                                  | на 10 <sup>3</sup> | абс.                                   | на 10 <sup>3</sup> | абс.                                  | на 10 <sup>3</sup> | абс.                          | на 10 <sup>3</sup> |
| Мертворождаемость                    |                                       |                    |                                        |                    |                                       |                    |                               |                    |
| Оба пола                             | 33/2112                               | 15,6*              | 26/2768                                | 9,4                | 59/4880                               | 12,1*              | 82/10427                      | 7,9                |
| Мальчики                             | 22/1131                               | 19,4*              | 15/1421                                | 10,6               | 37/2552                               | 14,5*              | 41/5301                       | 7,7                |
| Девочки                              | 11/981                                | 11,2               | 11/1347                                | 8,2                | 22/2328                               | 9,4                | 41/5126                       | 8,0                |
| Младенческая смертность <sup>1</sup> |                                       |                    |                                        |                    |                                       |                    |                               |                    |
| Оба пола                             | 99/2079                               | 47,6*              | 59/2742                                | 21,5*              | 158/4821                              | 32,8               | 322/10345                     | 31,1               |
| Мальчики                             | 55/1109                               | 49,6*              | 40/1406                                | 28,4               | 95/2515                               | 37,8               | 183/5260                      | 34,8               |
| Девочки                              | 44/970                                | 45,4*              | 19/1336                                | 14,2*              | 63/2306                               | 27,3               | 139/5085                      | 27,3               |
| Фетоинфантильные потери              |                                       |                    |                                        |                    |                                       |                    |                               |                    |
| Оба пола                             | 132/2112                              | 62,5*              | 85/2768                                | 30,7               | 217/4880                              | 44,5               | 404/10427                     | 38,7               |
| Мальчики                             | 77/1131                               | 68,1*              | 55/1421                                | 38,7               | 132/2552                              | 51,7               | 224/5301                      | 42,3               |
| Девочки                              | 55/981                                | 56,1*              | 30/1347                                | 22,3*              | 85/2328                               | 36,5               | 180/5126                      | 35,1               |

Примечание: <sup>1</sup> - расчет к числу детей, родившихся живыми; \* - статистически значимые различия с группой сравнения

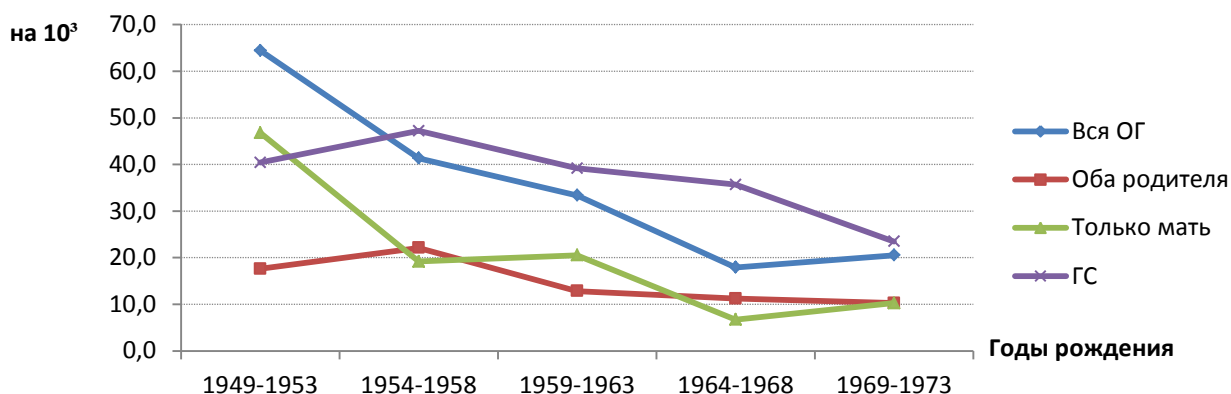
Отдельный сравнительный анализ структурных компонентов ФИП в группах отметил следующие особенности. Так, мертворождаемость в основной группе была статистически значимо выше по сравнению с контролем для обоих полов (12,1 против 7,9 на  $10^3$ ,  $\chi^2=6,5$ ,  $p=0,011$ ) и для мальчиков (14,5 против 7,7 на  $10^3$ ,  $\chi^2=8,02$ ,  $p=0,005$ ). Более значимые различия получены при сравнении смертности потомков, у которых только мать подвергалась производственному облучению: для обоих полов (15,6 против 7,9 на  $10^3$ ,  $\chi^2=11,64$ ,  $p=0,0006$ ) и для мальчиков (19,4 против 7,7 на  $10^3$ ,  $\chi^2=13,2$ ,  $p=0,0003$ ).

Анализ младенческой смертности показал разнонаправленные результаты. Если для всей основной группы не было найдено статистически значимых различий с контролем ( $\chi^2=0,29$ ,  $p=0,59$ ); для потомков, оба родителя которых работали на ПО «Маяк», – младенческая смертность была выше в группе сравнения ( $\chi^2=7,1$ ,  $p=0,008$ ); то среди детей, у которых только мать подвергалась производственному облучению, частота младенческой смертности была статистически значимо выше, чем в контроле: для обоих полов – 47,6 против 31,1 на  $10^3$ ,  $\chi^2=14,4$ ,  $p=0,0002$ , среди мальчиков – 49,6 против 34,8 на  $10^3$ ,  $\chi^2=5,58$ ,  $p=0,018$ , среди девочек – 45,4 против 27,3 на  $10^3$ ,  $\chi^2=9,03$ ,  $p=0,003$ .

В итоге, среди потомков, у которых только мать была работницей ПО «Маяк», анализ частоты смертности до года обозначил значимое превышение мертворождаемости, младенческой смертности и ФИП в целом.

Оценка относительного риска ФИП показала значимые статистические различия с группой сравнения для потомков, у которых только мать работала на ПО «Маяк»: риск был выше, чем в группе сравнения, для мальчиков (ОР 1,61; 95% ДИ 1,25-2,07), девочек (1,6; 1,2-2,14) и для обоих полов (1,61; 1,33-1,95). Аналогичные результаты среди потомков, только матери у которых подвергались производственному облучению, получены при анализе структурных компонентов ФИП, показавшем более высокие оценки риска мертворождений – для мальчиков (2,52; 1,5-4,2) и для потомков обоих полов (1,99; 1,33-2,97); и риска младенческой смертности – для мальчиков (1,43; 1,1-1,9), девочек (1,66; 1,2-2,3) и для потомков обоих полов (1,53; 1,23-1,91).

Динамика ФИП по пятилетним периодам рождения детей представлена на рисунке 34.



Сокращения: ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения

Рисунок 34 – Динамика ФИП по периодам рождения детей

Частота ФИП в обеих группах была наиболее высокой в первые годы наблюдаемого периода с достаточно резким снижением к 1969-1973 гг., особенно характерным для основной группы – с 64,4 до 20,5 на  $10^3$ . В группе сравнения отмечена более пологая кривая со спадом смертности с 47,2 до 23,5 на  $10^3$ . Уровень ФИП среди потомков, у которых оба родителя являлись работниками ПО «Маяк», колебался в диапазоне от 22,1 до 10,3 на  $10^3$  с пиком в 1954-1958 гг.; среди потомков, у которых только мать была работницей ПО «Маяк», частота ФИП в динамике отличалась параллельностью с показателями всей основной группы и находилась в диапазоне от 46,8 до 6,7 на  $10^3$ .

Оценка относительного риска ФИП в зависимости от периода рождения детей (табл. 88) показала значимые статистические различия в 1949-1953 гг., когда смертность была выше в основной группе не только по показателям ФИП в целом (ОР 1,59; 95% ДИ 1,25-2,03), но и по структурным компонентам: мертворождаемости (3,94; 2,08-7,45) и младенческой смертности (1,36; 1,04-1,78). Детальный анализ периода 1949-1953 гг. отметил более высокий риск ФИП и их составляющих среди потомков, у которых только мать была работницей ПО «Маяк», по сравнению с контролем: ФИП (1,91; 1,46-2,51), мертворождаемость (3,06; 1,41-6,65), младенческая смертность (1,81; 1,35-2,42).



Таблица 88 – Фетоинфантильные потери с учетом периода рождения

| Период    | Виды смертности         | Основная группа |                    | Группа сравнения |                    | ОР   | 95% ДИ    | р       |
|-----------|-------------------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|------|-----------|---------|
|           |                         | абс.            | на 10 <sup>3</sup> | абс.             | на 10 <sup>3</sup> |      |           |         |
| 1949-1953 | Мертворождаемость       | 25/1645         | 15,2*              | 15/3884          | 3,9                | 3,94 | 2,08-7,45 | <0,0001 |
|           | Младенческая смертность | 81/1620         | 50,0*              | 142/3869         | 36,7               | 1,36 | 1,04-1,78 | 0,023   |
|           | Фетоинфантильные потери | 106/1645        | 64,4*              | 157/3884         | 40,4               | 1,59 | 1,25-2,03 | 0,0001  |
| 1954-1958 | Мертворождаемость       | 22/1718         | 12,8               | 29/2500          | 11,6               | 1,1  | 0,64-1,92 | 0,73    |
|           | Младенческая смертность | 49/1696         | 28,9               | 89/2471          | 36,0               | 0,8  | 0,57-1,13 | 0,21    |
|           | Фетоинфантильные потери | 71/1718         | 41,3               | 118/2500         | 47,2               | 0,87 | 0,66-1,17 | 0,3     |
| 1959-1963 | Мертворождаемость       | 12/779          | 15,4               | 13/1429          | 9,1                | 1,69 | 0,77-3,69 | 0,18    |
|           | Младенческая смертность | 14/767          | 18,3               | 43/1416          | 30,4               | 0,6  | 0,33-1,09 | 0,095   |
|           | Фетоинфантильные потери | 26/779          | 33,4               | 56/1429          | 39,2               | 0,85 | 0,54-1,35 | 0,49    |
| 1964-1968 | Мертворождаемость       | -/446           | -                  | 14/953           | 14,7               | -    | -         | -       |
|           | Младенческая смертность | 8/446           | 17,9               | 20/939           | 21,3               | 0,84 | 0,37-1,9  | 0,68    |
|           | Фетоинфантильные потери | 8/446           | 17,9               | 34/953           | 35,7               | 0,5  | 0,24-1,1  | 0,08    |
| 1969-1973 | Мертворождаемость       | -/292           | -                  | 11/1661          | 6,6                | -    | -         | -       |
|           | Младенческая смертность | 6/292           | 20,5               | 28/1650          | 17,0               | 1,21 | 0,51-2,9  | 0,67    |
|           | Фетоинфантильные потери | 6/292           | 20,5               | 39/1661          | 23,5               | 0,87 | 0,37-2,05 | 0,76    |

Примечание: \*- статистически значимые различия с группой сравнения.

Следует подчеркнуть, что 1949-1953 гг. относились к эпохе становления ПО «Маяк» и характеризовались высокими дозовыми нагрузками персонала в рамках существующих на тот момент нормативов, несовершенством средств индивидуальной защиты и крайне интенсивными сроками для выполнения государственного заказа.

Структура фетоинфантильных потерь в группах различалась мало (рис. 35). Ведущими причинами смерти детей до года являлись «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (16,2 на 10<sup>3</sup> в основной группе, 15,3 на 10<sup>3</sup> в группе сравнения,  $\chi^2=0,15$ ,  $p=0,69$ ), инфекционные заболевания (11,9 на 10<sup>3</sup> в основной группе, 10,2 на 10<sup>3</sup> в группе сравнения,  $\chi^2=0,93$ ,  $p=0,34$ ) и «Болезни органов дыхания» (6,4 на 10<sup>3</sup> в основной группе, 6,6 на 10<sup>3</sup> в группе сравнения,  $\chi^2=0,04$ ,  $p=0,85$ ). Значимых статистических различий при сравнении данных классов не получено.

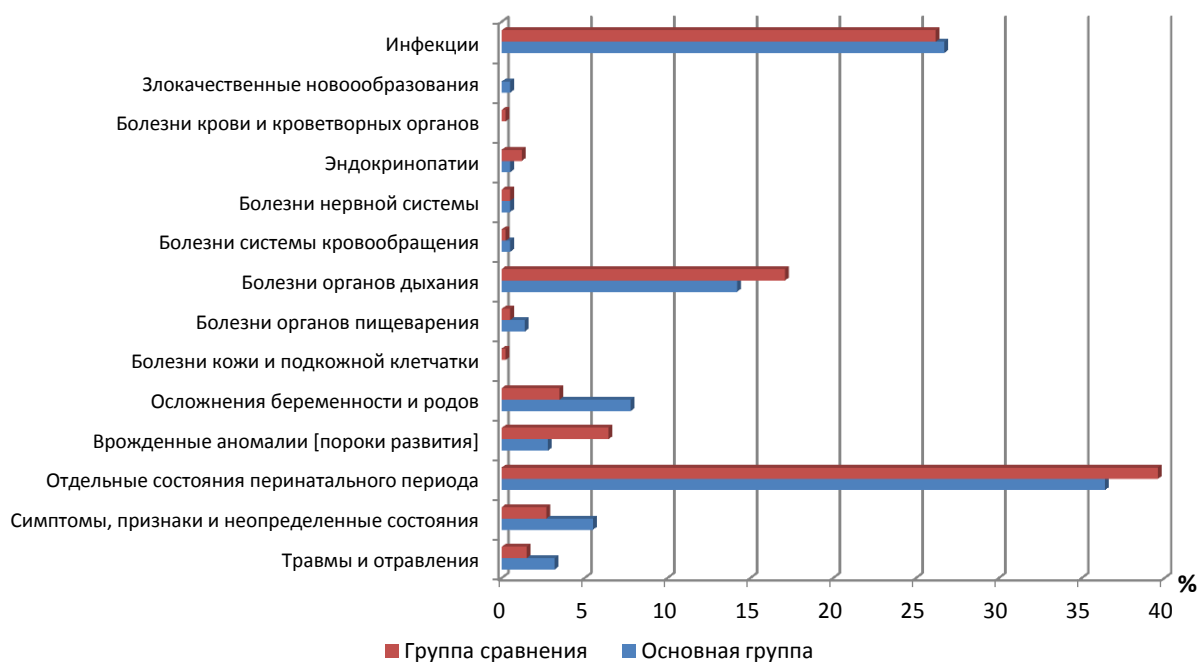


Рисунок 35 – Структура фетоинфантильных потерь в группах

В классе «Осложнения беременности, родов и послеродового периода» применительно к ФИП регистрировалась внутриутробная гибель плода, значительно чаще встречающаяся в основной группе – 3,48 против 1,34 на  $10^3$  в группе сравнения,  $\chi^2=7,54$ ,  $p=0,006$ . Частота ВПР в группе сравнения как причин смерти до года была статистически незначимо выше, чем в основной группе – 2,5 против 1,23 на  $10^3$ ,  $\chi^2=2,55$ ,  $p=0,11$ . Чаще всего в обеих группах наблюдались пороки развития системы кровообращения, в основном сердечных камер и соединений, отмечались единичные случаи врожденной гидроцефалии и множественных ВПР. Среди потомков работниц ПО «Маяк» зарегистрирован случай смерти от лейкоза неуточненного клеточного типа у трехмесячного мальчика, родители которого являлись работниками радиохимического производства ПО «Маяк»; накопленная прекоцептивная доза внешнего гамма-облучения яичников составила 5,08 мГр, семенников – 385,8 мГр. В группе сравнения злокачественных новообразований как причин ФИП не зарегистрировано. Остальные классы заболеваний как основные причины смерти детей до года наблюдались в группах в единичных случаях и статистически значимо не различались.

Анализ фетоинфантильных потерь в зависимости от возраста родителей при рождении детей представлен в таблице 89.

Таблица 89 – Риск ФИП с учетом возраста родителей на момент рождения детей

| Возраст родителей          | Пол   | Основная группа, n=4880 |                                   |                    | Группа сравнения, n=10427 |                                   |                    | ОР (95% ДИ)       |
|----------------------------|-------|-------------------------|-----------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------|
|                            |       | абс.                    | Число детей в группе <sup>1</sup> | на 10 <sup>3</sup> | абс.                      | Число детей в группе <sup>1</sup> | на 10 <sup>3</sup> |                   |
| Возраст матерей            |       |                         |                                   |                    |                           |                                   |                    |                   |
| 20 лет и ранее             | Муж.  | 11                      | 166                               | 66,3               | 30                        | 750                               | 40,0               | 1,66 (0,85-3,24)  |
|                            | Жен.  | 13                      | 153                               | 85,0*              | 23                        | 655                               | 35,1               | 2,42 (1,25-4,67)  |
|                            | Всего | 24                      | 319                               | 75,2*              | 53                        | 1405                              | 37,7               | 1,99 (1,25-3,18)  |
| 21-25 лет                  | Муж.  | 45                      | 947                               | 47,5               | 92                        | 2093                              | 44,0               | 1,08 (0,76-1,53)  |
|                            | Жен.  | 30                      | 880                               | 34,1               | 70                        | 2074                              | 33,8               | 1,01 (0,66-1,54)  |
|                            | Всего | 75                      | 1827                              | 41,1               | 162                       | 4167                              | 38,9               | 1,06 (0,81-1,38)  |
| 26-30 лет                  | Муж.  | 48                      | 941                               | 51,0               | 56                        | 1495                              | 37,5               | 1,36 (0,93-1,98)  |
|                            | Жен.  | 25                      | 859                               | 29,1               | 49                        | 1510                              | 32,5               | 0,89 (0,56-1,44)  |
|                            | Всего | 73                      | 1800                              | 40,6               | 105                       | 3005                              | 34,9               | 1,16 (0,87-1,56)  |
| 31-35 лет                  | Муж.  | 20                      | 387                               | 51,7               | 35                        | 649                               | 53,9               | 0,96 (0,56-1,64)  |
|                            | Жен.  | 10                      | 330                               | 30,3               | 21                        | 603                               | 34,8               | 0,87 (0,42-1,83)  |
|                            | Всего | 30                      | 717                               | 41,8               | 56                        | 1252                              | 44,7               | 0,94 (0,61-1,44)  |
| от 36 лет и старше         | Муж.  | 8                       | 111                               | 72,1               | 11                        | 314                               | 35,0               | 2,1 (0,85-4,98)   |
|                            | Жен.  | 7                       | 106                               | 66,0               | 17                        | 284                               | 59,9               | 1,1 (0,47-2,59)   |
|                            | Всего | 15                      | 217                               | 69,1               | 26                        | 598                               | 43,5               | 1,59 (0,86-2,94)  |
| Возраст отцов <sup>2</sup> |       |                         |                                   |                    |                           |                                   |                    |                   |
| 20 лет и ранее             | Муж.  | 3                       | 43                                | 69,8               | 5                         | 142                               | 35,2               | 1,98 (0,49-7,96)  |
|                            | Жен.  | 1                       | 48                                | 20,8               | 5                         | 131                               | 38,2               | 0,55 (0,06-4,5)   |
|                            | Всего | 4                       | 91                                | 44,0               | 10                        | 273                               | 36,6               | 1,2 (0,39-3,73)   |
| 21-25 лет                  | Муж.  | 29                      | 773                               | 37,5               | 77                        | 1776                              | 43,4               | 0,86 (0,57-1,31)  |
|                            | Жен.  | 26                      | 729                               | 35,7               | 57                        | 1683                              | 33,9               | 1,05 (0,67-1,66)  |
|                            | Всего | 55                      | 1502                              | 36,6               | 134                       | 3459                              | 38,7               | 0,95 (0,69-1,3)   |
| 26-30 лет                  | Муж.  | 47                      | 1017                              | 46,2               | 73                        | 1802                              | 40,5               | 1,14 (0,79-1,63)  |
|                            | Жен.  | 22                      | 900                               | 24,4               | 60                        | 1873                              | 32,0               | 0,76 (0,47-1,24)  |
|                            | Всего | 69                      | 1917                              | 36,0               | 133                       | 3675                              | 36,2               | 0,99 (0,75-1,32)  |
| 31-35 лет                  | Муж.  | 15                      | 424                               | 35,4               | 44                        | 938                               | 46,9               | 0,75 (0,42-1,34)  |
|                            | Жен.  | 9                       | 380                               | 23,7               | 40                        | 869                               | 46,0               | 0,52 (0,25-1,05)  |
|                            | Всего | 24                      | 804                               | 29,9               | 84                        | 1807                              | 46,5               | 0,64 (0,41-1,003) |
| от 36 лет и старше         | Муж.  | 2                       | 126                               | 15,9               | 25                        | 641                               | 39,0               | 0,41 (0,097-1,7)  |
|                            | Жен.  | 4                       | 143                               | 28,0               | 18                        | 557                               | 32,3               | 0,87 (0,29-2,52)  |
|                            | Всего | 6                       | 269                               | 22,3               | 43                        | 1198                              | 35,9               | 0,62 (0,27-1,45)  |

Примечание: <sup>1</sup> – число детей в группе от родителей данного возраста; <sup>2</sup> – неизвестный возраст отца у 297-х потомков в основной группе и 15-ти потомков в группе сравнения; \*- статистически значимые различия

Самой представительной категорией возраста матерей в обеих группах была категория 21-25 лет: 37,4% (1827 детей) основной группы и 39,9% (4167) группы сравнения; возраста отцов – 26-30 лет: 39,3% (1917) и 35,3% (3675), соответственно. Наиболее высокая частота ФИП в основной группе наблюдалась среди девочек от матерей в возрасте 20 лет и младше (85,0 на  $10^3$ ), в то время как в группе сравнения – среди девочек от матерей 36 лет и старше (59,9 на  $10^3$ ). Применительно к возрасту отцов самая высокая частота ФИП в основной группе отмечена в категории 20 лет и младше (69,8 на  $10^3$ ), в группе сравнения – 31-35 лет (46,9 на  $10^3$ ), однако следует отметить, что для 297 потомков в основной группе и 15 потомков в группе сравнения возраст отца не был известен.

Значимые различия найдены только для категории возраста матерей 20 лет и младше, в которой риск ФИП был более чем в два раза выше, чем в группе сравнения: для девочек – 2,42 (1,25-4,67) и для обоих полов – 2,16 (1,37-3,4). Важно, что все случаи ФИП среди живорожденных девочек в этой категории материнского возраста наблюдались в семьях, где только матери были работницами ПО «Маяк». Статистически значимых различий в других категориях возраста матерей и категориях возраста отцов не обнаружено.

Характеристика преконцептивного облучения работников ПО «Маяк» представлена в таблице 90.

Таблица 90 – Характеристика преконцептивного внешнего гамма-облучения, мГр

| Параметр                                            | Число потомков | Средняя доза | Среднее квадратическое отклонение | Медиана | Интерквартильный размах [25-75 процентиль] | Диапазон доз |
|-----------------------------------------------------|----------------|--------------|-----------------------------------|---------|--------------------------------------------|--------------|
| Преко́нцептивное внешнее гамма-облучение яичников   |                |              |                                   |         |                                            |              |
| Фетоинфантильные потери                             | 217            | 307,2        | 522,4                             | 58,2    | 0-306,3                                    | 0-3006,3     |
| Мертворождаемость                                   | 59             | 390,1        | 630,9                             | 98,8    | 5,7-466,1                                  | 0-3006,3     |
| Младенческая смертность                             | 158            | 276,2        | 474,1                             | 55,3    | 0-303,8                                    | 0-1930,4     |
| Вся основная группа                                 | 4880           | 288,0        | 473,2                             | 74,5    | 0,51-368,2                                 | 0-4075,6     |
| Преко́нцептивное внешнее гамма-облучение семенников |                |              |                                   |         |                                            |              |
| Фетоинфантильные потери                             | 85             | 530,2        | 769,7                             | 206,4   | 3,67-799,7                                 | 0-3987,5     |
| Мертворождаемость                                   | 26             | 672,8        | 789,4                             | 292,8   | 24,4-1052,2                                | 0-2993,2     |
| Младенческая смертность                             | 59             | 467,3        | 759,1                             | 171,1   | 0-494,4                                    | 0-3987,5     |
| Вся основная группа                                 | 2768           | 545,2        | 760,9                             | 221,7   | 30,8-756,3                                 | 0-5440,9     |

Отмечено, что случаи ФИП относились к диапазону накопленных доз преконцептивного облучения матерей 0-3006,3 мГр, отцов – 0-3987,5 мГр, в то время как диапазон значений преконцептивных доз во всей основной группе был гораздо шире: до 4075,6 мГр на яичники и до 5440,9 мГр на семенники. Чаще всего ФИП сопровождалась более низкими средними дозовыми нагрузками, чем во всей основной группе, однако рассмотрение структурных компонентов ФИП показало разноплановые результаты. Если случаи младенческой смертности, как правило, наблюдались при меньших средних значениях доз, чем во всей основной группе, то случаи мертворождений соответствовали более высоким средним значениям преконцептивных доз облучения яичников и семенников.

Распределение потомков основной группы по категориям доз преконцептивного внешнего гамма-облучения матерей на производстве (табл. 91) показало, что 26% всей группы (1270 детей) относились к категории 100,1-500 мГр; почти четверть (24,5% - 1194 детей) к категории «нулевых доз», когда матери являлись работницами ПО «Маяк», но преконцептивных доз производственного облучения у них до рождения ребенка не зарегистрировано; среди 8,6% (419 детей) матери подверглись радиационному воздействию в суммарной дозе более 1 Гр. В большинстве категорий относительный риск ФИП был выше, чем в группе сравнения, однако значимых статистических различий не было найдено ни в одной из дозовых категорий по сравнению с контролем. Вместе с тем анализ мертворождаемости в группах обозначил некоторые категории преконцептивного облучения яичников, в которых риск мертворождений был статистически значимо выше в основной группе: для мальчиков в интервале 0,1-20 мГр – 2,93 (1,33-6,5) и 100,1-500 мГр – 2,15 (1,11-4,15); для девочек в интервале свыше 1000 мГр – 3,21 (1,28-8,0).

Таблица 91 – Риск ФИП с учетом категорий доз преко́нцептивного облучения матерей (в сравнении с потомками соответствующего пола в группе сравнения)

| Категории доз, мГр                                 | Пол   | Основная группа, n=4880 |                                   |                    | Группа сравнения, n=10427 |                                   |                    | ОР (95% ДИ)      |
|----------------------------------------------------|-------|-------------------------|-----------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------|
|                                                    |       | абс.                    | Число детей в группе <sup>1</sup> | на 10 <sup>3</sup> | абс.                      | Число детей в группе <sup>1</sup> | на 10 <sup>3</sup> |                  |
| Преко́нцептивное внешнее гамма-облучение яичников: |       |                         |                                   |                    |                           |                                   |                    |                  |
| = 0                                                | Муж.  | 28                      | 597                               | 46,9               | 224                       | 5301                              | 42,3               | 1,11 (0,76-1,63) |
|                                                    | Жен.  | 27                      | 597                               | 45,2               | 180                       | 5126                              | 35,1               | 1,29 (0,87-1,91) |
|                                                    | Всего | 55                      | 1194                              | 46,1               | 404                       | 10427                             | 38,7               | 1,19 (0,9-1,57)  |
| 0,1-20                                             | Муж.  | 16                      | 309                               | 51,8               | 224                       | 5301                              | 42,3               | 1,23 (0,75-2,0)  |
|                                                    | Жен.  | 10                      | 283                               | 35,3               | 180                       | 5126                              | 35,1               | 1,01 (0,54-1,88) |
|                                                    | Всего | 26                      | 592                               | 43,9               | 404                       | 10427                             | 38,7               | 1,13 (0,77-1,67) |
| 20,1-50                                            | Муж.  | 14                      | 235                               | 59,6               | 224                       | 5301                              | 42,3               | 1,41 (0,84-2,38) |
|                                                    | Жен.  | 5                       | 184                               | 27,2               | 180                       | 5126                              | 35,1               | 0,77 (0,32-1,86) |
|                                                    | Всего | 19                      | 419                               | 45,3               | 404                       | 10427                             | 38,7               | 1,17 (0,75-1,84) |
| 50,1-100                                           | Муж.  | 17                      | 258                               | 65,9               | 224                       | 5301                              | 42,3               | 1,56 (0,97-2,51) |
|                                                    | Жен.  | 5                       | 198                               | 25,3               | 180                       | 5126                              | 35,1               | 0,72 (0,3-1,73)  |
|                                                    | Всего | 22                      | 456                               | 48,2               | 404                       | 10427                             | 38,7               | 1,25 (0,82-1,9)  |
| 100,1-500                                          | Муж.  | 34                      | 663                               | 51,3               | 224                       | 5301                              | 42,3               | 1,21 (0,85-1,73) |
|                                                    | Жен.  | 20                      | 607                               | 32,9               | 180                       | 5126                              | 35,1               | 0,94 (0,59-1,48) |
|                                                    | Всего | 54                      | 1270                              | 42,5               | 404                       | 10427                             | 38,7               | 1,1 (0,83-1,45)  |
| 500,1-1000                                         | Муж.  | 8                       | 266                               | 30,1               | 224                       | 5301                              | 42,3               | 0,71(0,35-1,42)  |
|                                                    | Жен.  | 9                       | 264                               | 34,1               | 180                       | 5126                              | 35,1               | 0,97 (0,5-1,87)  |
|                                                    | Всего | 17                      | 530                               | 32,1               | 404                       | 10427                             | 38,7               | 0,83 (0,51-1,33) |
| 1000,1 и более                                     | Муж.  | 15                      | 224                               | 67,0               | 224                       | 5301                              | 42,3               | 1,58 (0,96-2,63) |
|                                                    | Жен.  | 9                       | 195                               | 46,2               | 180                       | 5126                              | 35,1               | 1,31 (0,68-2,53) |
|                                                    | Всего | 24                      | 419                               | 57,3               | 404                       | 10427                             | 38,7               | 1,48 (0,99-2,2)  |

Примечание: <sup>1</sup> – число детей в данной категории доз

Согласно литературным данным, описан высокий риск мертворождения и выкидышей на ранних сроках среди матерей-работниц атомной промышленности Великобритании, однако без подтвержденной дозовой зависимости [177]; установлена значимая связь терапевтического облучения матерей с мертворождением и малым весом ребенка при рождении [151]; диагностическое облучение в дозах менее 50 мГр не было связано с повышенным риском смерти потомков [202]. Наряду с этим, важно учитывать нерадиационные факторы риска неблагоприятных репродуктивных исходов. Известно, что состояние здоровья детей первого года жизни определяется как внутренними семейными факторами, так и внешнесредовыми, и многообразие факторов риска смертности младенцев

включает регионально-обусловленные социальные, климатические, географические и культурные факторы, а также различия в инфраструктуре и качестве оказания медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста и новорожденным [417]. В свете этого важно указать на отсутствие различий по доступности и качеству медико-санитарной помощи, поскольку группы включали только резидентов ЗАТО г. Озерск.

Таким образом, анализ фетоинфантильных потерь, проведенный среди 15307 детей 1949-1973 г.р., рожденных в ЗАТО Озерск, из которых у 4880 детей матери были работницами ПО «Маяк», установил, что:

- ФИП в целом в группах статистически не различались, но среди потомков, у которых только мать была работницей ПО «Маяк», наблюдалось значимое превышение ФИП, мертворождаемости и младенческой смертности;
- при анализе динамики смертности отмечен период 1949-1953 гг., когда ФИП, мертворождаемость и младенческая смертность были выше среди потомков облученных матерей по сравнению с контролем;
- значимые различия в структуре ФИП получены для внутриутробной гибели плода, чаще отмеченной в основной группе – 3,48 против 1,34 на  $10^3$ ,  $\chi^2=7,54$ ,  $p=0,006$ ;
- риск ФИП среди матерей-работниц ПО «Маяк» в возрасте до 20 лет был значимо выше для девочек – 2,42 (1,25-4,67) и для обоих полов – 2,16 (1,37-3,4);
- обозначены категории доз прекоцептивного облучения яичников, в которых риск мертворождений был существенно выше в основной группе.

#### 7.4 Детская и дорепродуктивная смертность потомков работников ПО «Маяк»

Цель этапа исследования – оценка детской и дорепродуктивной смертности среди потомков работников ПО «Маяк».

Ретроспективное когортное исследование проведено среди населения ЗАТО г. Озёрск, 1949-1973 гг. рождения ( $n=24780$ ), из которых основную группу составили 14435 живорожденных потомков работников ПО «Маяк» (7457 мальчиков – 51,7%, 6978 девочек – 48,3%); группу сравнения – 10345 живорожденных потомков необлученных родителей (5260 мальчиков – 50,8%, 5085 девочек – 49,2%).

Общий период наблюдения за когортой составляет 72 года – с 01.01.1949 г. по 31.12.2020, данные по детской и дорепродуктивной смертности прослежены за период с 01.01.1949 г. по 31.12.1988 г. Детская смертность рассчитана как отношение числа детей, умерших в возрасте до пяти лет, к числу детей, рожденных живыми (на 1000 детей). Показатель дорепродуктивной смертности рассчитан как отношение числа детей, умерших в возрасте до 15-ти лет, к числу детей, рожденных живыми (на 1000 детей).

Сравнительный анализ детской и дорепродуктивной смертности в группах представлен в таблице 92.

Таблица 92 – Показатели детской и дорепродуктивной смертности

| Основная группа             |           |                         |           |                           |           | Группа сравнения         |           |                         |           |                           |           |
|-----------------------------|-----------|-------------------------|-----------|---------------------------|-----------|--------------------------|-----------|-------------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| Мальчики<br>( $n=7457$ )    |           | Девочки<br>( $n=6978$ ) |           | Оба пола<br>( $n=14435$ ) |           | Мальчики<br>( $n=5260$ ) |           | Девочки<br>( $n=5085$ ) |           | Оба пола<br>( $n=10345$ ) |           |
| абс.                        | на $10^3$ | абс.                    | на $10^3$ | абс.                      | на $10^3$ | абс.                     | на $10^3$ | абс.                    | на $10^3$ | абс.                      | на $10^3$ |
| Детская смертность          |           |                         |           |                           |           |                          |           |                         |           |                           |           |
| 253                         | 33,9*     | 174                     | 24,9*     | 427                       | 29,6*     | 221                      | 42,0      | 166                     | 32,6      | 387                       | 37,4      |
| Дорепродуктивная смертность |           |                         |           |                           |           |                          |           |                         |           |                           |           |
| 292                         | 39,2      | 195                     | 27,9*     | 487                       | 33,7*     | 238                      | 45,2      | 187                     | 36,8      | 425                       | 41,1      |

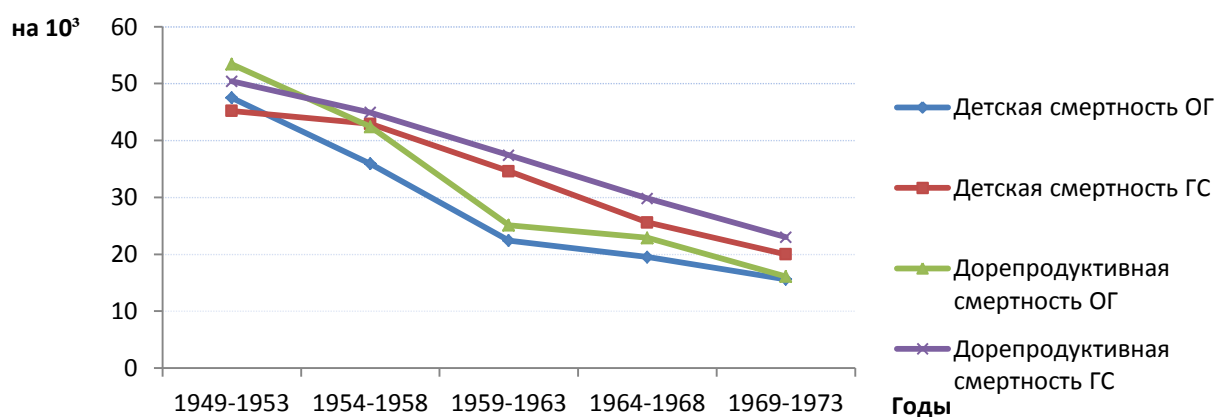
Примечание: \*- статистически значимые различия с группой сравнения



В основной группе потомков за весь период наблюдения было зарегистрировано 427 случаев смерти до 5-летнего возраста: 253 случая (59,3%) – 33,9 на  $10^3$  среди мальчиков, 174 случая (40,7%) – 24,9 на  $10^3$  среди девочек. В группе сравнения число потомков, умерших в возрасте до пяти лет, составляло 387 детей: 221 случай (57,1%) – 42,0 на  $10^3$  среди мальчиков, 166 (42,9%) – 32,6 на  $10^3$  среди девочек. Статистически значимые различия с преобладанием детской смертности в группе сравнения отмечены как в целом ( $\chi^2=11,62$ ,  $p=0,0006$ ), так и при разделении по полу (среди мальчиков –  $\chi^2=5,62$ ,  $p=0,018$ ; среди девочек –  $\chi^2=6,38$ ,  $p=0,115$ ).

Анализ дорепродуктивной смертности показал, что всего в исследуемой когорте потомков работников ПО «Маяк» было зарегистрировано 487 случаев смерти до 15-летнего возраста: 292 случая (60%) – 39,2 на  $10^3$  среди мальчиков, 195 случаев (40%) – 27,9 на  $10^3$  среди девочек. В группе сравнения число потомков, умерших в возрасте до 15-ти лет, составляло 425 детей: 238 случаев (56%) – 45,2 на  $10^3$  среди мальчиков, 187 случаев (44%) – 36,8 на  $10^3$  среди девочек, статистически значимо превышая данные основной группы по сумме наблюдений ( $\chi^2=9,17$ ,  $p=0,0025$ ) и среди девочек ( $\chi^2=7,48$ ,  $p=0,006$ ).

Динамика детской и дорепродуктивной смертности по 5-летним периодам рождения детей представлена на рис. 36.



Сокращения: ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения.

Рисунок 36 – Динамика детской и дорепродуктивной смертности по периодам рождения

Временные тенденции данных видов смертности отличались пропорциональностью в обеих группах: с максимальными значениями в период 1949-1953 гг. и неуклонным снижением к 1969-1973 гг. Детская смертность в основной группе относилась к периоду 1949-1976 гг.; более трети всех случаев смерти до пятилетнего возраста наблюдалось среди детей 1949-1953 гг. рождения – 145 случаев (33,9%). В группе сравнения календарный период был более продолжительным (1949-1977 гг.), и вклад детей 1949-1953 гг. рождения был более существенным – 45,2% (175 случаев) всей детской смертности в группе сравнения (табл. 93).

Таблица 93 – Детская и дорепродуктивная смертность с учетом периода рождения

| Период    | Виды смертности  | Основная группа |                    | Группа сравнения |                    | $\chi^2$ | p     |
|-----------|------------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|----------|-------|
|           |                  | абс.            | на 10 <sup>3</sup> | абс.             | на 10 <sup>3</sup> |          |       |
| 1949-1953 | Детская          | 145/3053        | 47,5               | 175/3869         | 45,2               | 0,198    | 0,66  |
|           | Дорепродуктивная | 163/3053        | 53,4               | 195/3869         | 50,4               | 0,31     | 0,58  |
| 1954-1958 | Детская          | 128/3565        | 35,9               | 106/2471         | 42,9               | 1,92     | 0,17  |
|           | Дорепродуктивная | 151/3565        | 42,4               | 111/2471         | 44,9               | 0,23     | 0,63  |
| 1959-1963 | Детская          | 73/3264         | 22,4               | 49/1416          | 34,6               | 5,83*    | 0,016 |
|           | Дорепродуктивная | 82/3264         | 25,1               | 53/1416          | 37,4               | 5,34*    | 0,021 |
| 1964-1968 | Детская          | 50/2571         | 19,5               | 24/939           | 25,6               | 1,24     | 0,26  |
|           | Дорепродуктивная | 59/2571         | 22,9               | 28/939           | 29,8               | 1,34     | 0,25  |
| 1969-1973 | Детская          | 31/1982         | 15,6               | 33/1650          | 20,0               | 0,99     | 0,32  |
|           | Дорепродуктивная | 32/1982         | 16,1               | 38/1650          | 23,0               | 2,26     | 0,13  |

Примечание: \*- статистически значимые различия с группой сравнения

Значимые статистические различия между группами найдены только для периода 1959-1963 гг., когда показатель детской смертности был выше в группе сравнения: 34,6 на 10<sup>3</sup> против 22,4 на 10<sup>3</sup> в основной группе,  $\chi^2=5,83$ ,  $p=0,016$ .

Дорепродуктивная смертность в основной группе относилась к периоду 1949-1983 гг., треть всех случаев регистрировалась среди детей 1949-1953 гг. рождения – 33,5% (163 случая). В группе сравнения дорепродуктивная смертность отмечалась в 1949-1987 гг., и почти половина всех случаев наблюдалась среди детей 1949-1953 гг. рождения – 45,9% (195 случаев). Аналогично детской смертности, только в период 1959-1963 гг. выявлены статистически значимые

различия с превышением показателей дорепродуктивной смертности в группе сравнения: 37,4 на  $10^3$  против 25,1 на  $10^3$  в основной группе,  $\chi^2=5,34$ ,  $p=0,021$ .

Структура основных причин детской и дорепродуктивной смертности в группах различалась мало (рис. 37 и 38). Ведущими классами в качестве основных причин детской и дорепродуктивной смертности были «Отдельные состояния перинатального периода», «Инфекционные заболевания» и «Болезни органов дыхания».

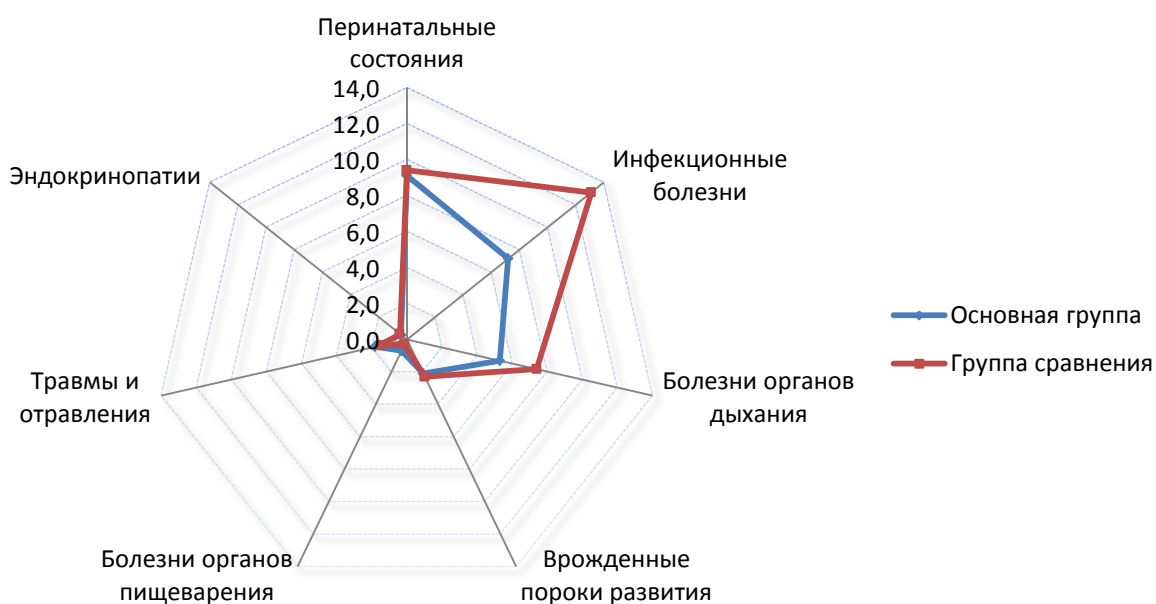


Рисунок 37 – Частота некоторых подклассов детской смертности (на  $10^3$ )

Так, в основной группе «Отдельные состояния перинатального периода» являлись самой частой патологией, приводящей к смерти, к ним относились 30,9% всех случаев смерти до пятилетнего возраста – 132 случая (9,1 на  $10^3$ ). Между тем, в группе сравнения лидирующие позиции занимали «Инфекционные заболевания» - 35,1% всей детской смертности – 136 случаев (13,1 на  $10^3$ ), статистически значительно превышая показатели основной группы –  $\chi^2=22,18$ ,  $p<0,00001$ . Кроме того, в группе сравнения значительно чаще регистрировались смертельные исходы вследствие «Болезней органов дыхания» – 7,4 против 5,3 на  $10^3$  в основной группе,  $\chi^2=4,66$ ,  $p=0,031$ . В обеих группах в спектре этой патологии существенный удельный вес занимали пневмонии и бронхопневмонии,

значимо преобладающие в группе сравнения – 6,8 против 4,6 на  $10^3$  в основной группе,  $\chi^2=4,95$ ,  $p=0,026$ .

Сравнительный анализ нозологических форм обозначил статистически значимые различия только для родовых травм, приведших к смертельному исходу, частота которых в основной группе была значимо выше, чем в группе сравнения: 29 случаев (2,0 на  $10^3$ ) среди потомков работников ПО «Маяк» против 9 случаев (0,9 на  $10^3$ ) среди потомков необлученных родителей,  $\chi^2=5,11$ ,  $p=0,02$ . Этот факт был обусловлен вкладом перинатальной смертности потомков работников ПО «Маяк». Сравнение остальных классов заболеваний и нозологий не обозначило значимых различий в группах по спектру детской смертности.

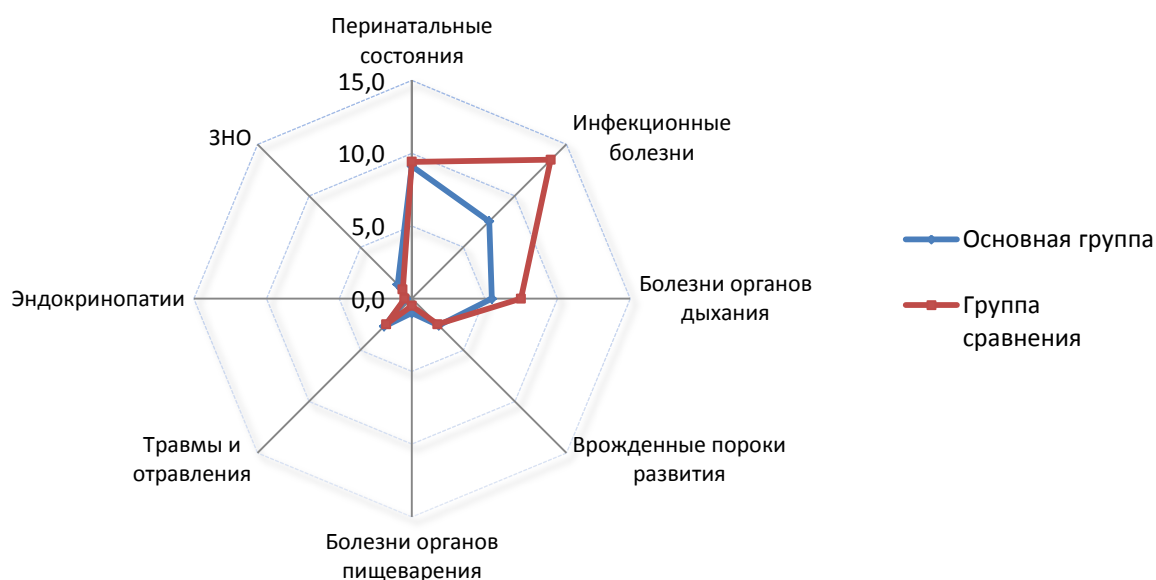


Рисунок 38 – Частота некоторых подклассов дорепродуктивной смертности (на  $10^3$ )

Структура дорепродуктивной смертности, в целом, соответствовала структуре детской смертности с ведущими позициями следующих классов: «Отдельные состояния перинатального периода» – 27,1% всех случаев дорепродуктивной смерти в основной группе, 22,8% – в группе сравнения, без значимых различий,  $\chi^2=0,035$ ,  $p=0,85$ ; «Инфекционные заболевания» – 22,4% и 32,9%, соответственно, значимо выше в группе сравнения –  $\chi^2=21,7$ ,  $p<0,00001$ ; «Болезни органов дыхания» – 16,2% и 18,3%,  $\chi^2=4,1$ ,  $p=0,043$ , в том числе со

значимым вкладом пневмоний и бронхопневмоний (14,2% и 16,7%,  $\chi^2=4,65$ ,  $p=0,031$ ), существенно чаще наблюдававшихся в группе сравнения.

По сравнению с детской смертностью в обеих группах отмечен более весомый вклад внешних причин смерти и ЗНО как причин смерти. Так, в основной группе наблюдалось 20 случаев ЗНО в качестве основной причины смерти (1,4 на  $10^3$ ), в группе сравнения – 9 случаев (0,9 на  $10^3$ ), без значимых различий –  $\chi^2=1,37$ ,  $p=0,24$ . Более половины случаев ЗНО в основной группе были представлены ЗНО лимфатической и кроветворной тканей – 13 случаев (0,9 на  $10^3$ ), средний возраст смерти от которых составил 6 лет. В структуре гемолимфобластозов наиболее высокий удельный вес (46,2%) занимал острый лимфобластный лейкоз, случаи которого диагностировались в период 1959-1976 гг. с периодичностью раз в два-пять лет. Среди потомков работников ПО «Маяк» зарегистрировано 4 случая дорепродуктивной смерти вследствие ЗНО головного мозга в диапазоне от 5-месячного возраста до 13-ти лет; два случая ЗНО костей таза и нижних конечностей у семилетних детей; один случай ЗНО печени у 11-летней девочки. Средние прекоцептивные накопленные дозы внешнего гамма облучения гонад у родителей детей с ЗНО составляли 463,1 мГр (диапазон 5,1-1067,7 мГр) на яичники и 446 мГр (0-3425,1) на семенники; среди детей с гемолимфобластомами – 512,3 и 467,2 мГр, соответственно.

В группе сравнения наблюдалось шесть случаев острых лейкозов, из которых четыре отнесены к лимфолейкозам; два ЗНО головного мозга (мозжечковой и стволовой локализаций) и случай ЗНО соединительной ткани, средний возраст смерти от ЗНО составил 6,9 лет (диапазон 1-14 лет).

Распределение детей, умерших до пяти лет, по возрасту родителей на момент рождения ребенка, представлено в таблице 94.

Таблица 94 – Детская смертность с учетом возраста родителей при рождении детей

| Возраст родителей | Пол      | Основная группа |                    | Группа сравнения |                    | $\chi^2$      | p      |
|-------------------|----------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|---------------|--------|
|                   |          | абс.            | на 10 <sup>3</sup> | абс.             | на 10 <sup>3</sup> |               |        |
| Матери            |          |                 |                    |                  |                    |               |        |
| 20 лет и младше   | Мальчики | 37/825          | 44,8               | 38/744           | 51,1               | 0,33          | 0,56   |
|                   | Девочки  | 20/757          | 26,4               | 17/652           | 26,1               | 0,002         | 0,97   |
|                   | Оба пола | 57/1582         | 36,0               | 55/1396          | 39,4               | 0,23          | 0,63   |
| 21-25             | Мальчики | 102/2938        | 34,7               | 92/2080          | 44,2               | 2,96          | 0,085  |
|                   | Девочки  | 70/2796         | 25,0               | 82/2063          | 39,7               | 8,48*         | 0,036  |
|                   | Оба пола | 172/5734        | 30,0               | 174/4143         | 42,0               | 10,25*        | 0,0014 |
| 26-30             | Мальчики | 66/2420         | 27,3               | 48/1482          | 32,4               | 0,85          | 0,36   |
|                   | Девочки  | 57/2255         | 25,3               | 38/1496          | 25,4               | 0,001         | 0,98   |
|                   | Оба пола | 123/4675        | 26,3               | 86/2978          | 28,9               | 0,45          | 0,5    |
| 31-35             | Мальчики | 36/983          | 36,6               | 25/643           | 38,9               | 0,055         | 0,82   |
|                   | Девочки  | 17/892          | 19,1               | 22/594           | 37,0               | 4,51*         | 0,034  |
|                   | Оба пола | 53/1875         | 28,3               | 47/1237          | 38,0               | 2,27          | 0,13   |
| 36 лет и старше   | Мальчики | 12/291          | 41,2               | 18/311           | 57,9               | 0,88          | 0,35   |
|                   | Девочки  | 10/278          | 36,0               | 7/280            | 25,0               | 0,57          | 0,45   |
|                   | Оба пола | 22/569          | 38,7               | 25/591           | 42,3               | 0,098         | 0,75   |
| Отцы**            |          |                 |                    |                  |                    |               |        |
| 20 лет и младше   | Мальчики | 9/233           | 38,6               | 4/141            | 28,4               | F-test=0,77   |        |
|                   | Девочки  | 2/204           | 9,8                | 7/131            | 53,4               | F-test=0,031* |        |
|                   | Оба пола | 11/437          | 25,2               | 11/272           | 40,4               | 1,3           | 0,25   |
| 21-25             | Мальчики | 85/2508         | 33,9               | 80/1761          | 45,4               | 3,71          | 0,05   |
|                   | Девочки  | 56/2391         | 23,4               | 63/1675          | 37,6               | 6,98*         | 0,008  |
|                   | Оба пола | 141/4899        | 28,8               | 143/3436         | 41,6               | 10,1*         | 0,0015 |
| 26-30             | Мальчики | 80/2855         | 28,0               | 67/1789          | 37,5               | 3,19          | 0,074  |
|                   | Девочки  | 66/2662         | 24,8               | 53/1854          | 28,6               | 0,61          | 0,43   |
|                   | Оба пола | 146/5517        | 26,5               | 120/3643         | 32,9               | 3,26          | 0,071  |
| 31-35             | Мальчики | 35/1224         | 28,6               | 43/934           | 46,0               | 4,63*         | 0,031  |
|                   | Девочки  | 19/1145         | 16,6               | 33/859           | 38,4               | 9,25*         | 0,002  |
|                   | Оба пола | 54/2369         | 22,8               | 76/1793          | 42,4               | 12,95*        | 0,0003 |
| 36 лет и старше   | Мальчики | 15/477          | 31,4               | 27/633           | 42,7               | 0,94          | 0,33   |
|                   | Девочки  | 10/452          | 22,1               | 10/553           | 18,1               | 0,21          | 0,65   |
|                   | Оба пола | 25/929          | 26,9               | 37/1186          | 31,2               | 0,34          | 0,56   |

Примечание: \* – статистически значимые различия с группой сравнения; \*\* – нет данных о возрасте отца для 284 детей в основной группе и 15 детей в группе сравнения

Средний возраст матерей на момент рождения детей во всей основной группе составлял 26 лет (диапазон от 15 до 46 лет), отцов – 27,5 лет (17-54 года).

В группе сравнения средний возраст матерей был аналогичным – 26 лет (15-49), средний возраст отцов был несколько выше – 28,3 (15-56). Характеристики возраста родителей среди детей, умерших до пяти лет, мало отличались от данных в когорте: в основной группе – средний возраст матерей 26 лет (17-43), отцов – 27,3 (19-50); в группе сравнения – 26 лет (16-45) и 28,2 года (20-47), соответственно.

В обеих группах дети наиболее часто рождались у матерей 21-25 лет и отцов 26-30 лет. Случаи смерти до пятилетнего возраста в группах регистрировались чаще у мальчиков от юных матерей (в основной группе – 44,8 на  $10^3$ , в группе сравнения – 51,1 на  $10^3$ ,  $p>0,05$ ), матерей 36 лет и старше (41,2 и 57,9 на  $10^3$ , соответственно,  $p>0,05$ ); и среди потомков юных отцов (среди мальчиков в основной группе – 38,6 на  $10^3$ ,  $p>0,05$ ; среди девочек группы сравнения – 53,4 на  $10^3$ , F-test=0,031).

Статистически значимые оценки получены для категории материнского возраста 21-25 лет, в которой детская смертность в группе сравнения была выше для потомков женского пола –  $\chi^2=8,48$ ,  $p=0,0036$  и для обоих полов –  $\chi^2=10,25$ ,  $p=0,0014$ , и категории 31-35 лет для девочек –  $\chi^2=4,51$ ,  $p=0,034$ . Детская смертность была значимо выше для потомков необлученных родителей в следующих категориях возраста отца: 20 лет и младше – для девочек (F-test=0,031); 21-25 лет – для мальчиков ( $\chi^2=6,98$ ,  $p=0,008$ ) и для обоих полов ( $\chi^2=10,1$ ,  $p=0,0015$ ); 31-35 лет – для мальчиков ( $\chi^2=4,63$ ,  $p=0,031$ ), для девочек ( $\chi^2=9,25$ ,  $p=0,002$ ) и для обоих полов ( $\chi^2=12,95$ ,  $p=0,0003$ ).

Анализ дорепродуктивной смертности в зависимости от возраста родителей на момент рождения детей, в целом, показал аналогичные результаты. Наиболее высокая частота дорепродуктивной смертности наблюдалась у мальчиков от юных матерей (в основной группе – 49,7 на  $10^3$ , в группе сравнения – 56,5 на  $10^3$ ,  $p>0,05$ ), матерей 36 лет и старше (48,1 и 61,1 на  $10^3$ , соответственно,  $p>0,05$ ); и среди потомков юных отцов (среди мальчиков в основной группе – 42,9 на  $10^3$ ,  $p>0,05$ ; среди девочек группы сравнения – 53,4 на  $10^3$ , F-test>0,05).

Статистически значимые различия получены для тех же категорий возраста родителей, что и при анализе детской смертности. Так, в возрасте матерей 21-25 лет частота дорепродуктивной смертности была выше в группе сравнения среди девочек ( $\chi^2=8,44$ ,  $p=0,004$ ) и в целом по группе ( $\chi^2=9,43$ ,  $p=0,002$ ), в возрасте 31-35 – среди девочек ( $\chi^2=4,63$ ,  $p=0,031$ ). Превышение частоты дорепродуктивной смертности среди потомков необлученных родителей было отмечено для категорий отцовского возраста 21-25 лет – среди девочек ( $\chi^2=10,74$ ,  $p=0,001$ ) и в целом по группе ( $\chi^2=10,45$ ,  $p=0,001$ ) и категории 31-35 лет – среди девочек ( $\chi^2=8,18$ ,  $p=0,004$ ) и в целом по группе ( $\chi^2=10,56$ ,  $p=0,001$ ).

Характеристика накопленных доз внешнего гамма-облучения родителей-персонала ПО «Маяк» представлена в таблице 95. Показан анализ прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения на производстве в целом по группе и среди детей, умерших до пятилетнего и до 15-летнего возраста.

Таблица 95 – Характеристика накопленных доз внешнего гамма-облучения родителей основной группы, мГр

| Параметры                           | Число потомков | Диапазон доз | $M \pm s$         | Me [Q25; Q75]       |
|-------------------------------------|----------------|--------------|-------------------|---------------------|
| Прекоцептивное облучение яичников   |                |              |                   |                     |
| Вся основная группа                 | 4821           | 0-4075,6     | $286,8 \pm 470,9$ | 74,4 [0,4; 367,4]   |
| Случаи смерти до пяти лет           | 179            | 0-1930,4     | $275,0 \pm 479,8$ | 53,1 [0; 303,8]     |
| Случаи смерти до 15 лет             | 207            | 0-1970,3     | $275,1 \pm 477,2$ | 55,0 [0; 306,3]     |
| Прекоцептивное облучение семенников |                |              |                   |                     |
| Вся основная группа                 | 12356          | 0-5653,1     | $382,2 \pm 614,8$ | 126,9 [16,1; 461,8] |
| Случаи смерти до пяти лет           | 315            | 0-3987,5     | $366,7 \pm 608,9$ | 366,7 [0; 482,4]    |
| Случаи смерти до 15 лет             | 358            | 0-3987,5     | $384,3 \pm 641,5$ | 129,9 [0,29; 497,8] |

Примечание: M - среднее значение, s - среднее квадратическое отклонение; Me - медиана выборки, [Q25; Q75] - интерквартильный размах.

Анализ накопленных прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения работников ПО «Маяк» показал, что максимальные дозы во всей основной группе достигали 4075,6 мГр, в то время как среди матерей, чьи дети умерли до пяти лет – 1930,4 мГр. Подобные итоги отмечены при анализе прекоцептивного облучения семенников: во всей когорте максимальная доза достигала 5653,1 мГр, для случаев детской смертности – 3987,5 мГр. Величины средних характеристик доз прекоцептивного облучения яичников были ниже среди случаев детской смертности, чем в когорте в целом. В то же время медиана прекоцептивных доз



внешнего гамма-облучения семенников среди случаев смерти до пятилетнего возраста почти втрое превышала данный показатель во всей когорте потомков.

Аналогичные тенденции отмечены при рассмотрении дорепродуктивной смертности. Так, максимальные значения доз облучения родителей во всей когорте потомков были выше, чем для случаев смерти до 15-ти лет как для прекоцептивного внешнего гамма-облучения яичников, так и семенников. Для прекоцептивного облучения яичников во всей когорте потомков отмечались более высокие значения средних величин доз, чем для потомков, умерших в дорепродуктивный период. Вместе с тем, для прекоцептивного облучения семенников наблюдалось небольшое превышение средних значений доз в случаях дорепродуктивной смерти по сравнению со средними величинами во всей когорте.

Анализ избыточного относительного риска смерти в возрасте до пяти лет с учетом интервалов накопленных поглощенных прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения на гонады родителей представлен в таблице 96.

Таблица 96 – Избыточный относительный риск смерти потомков в возрасте до пяти лет с учетом накопленных доз внешнего гамма-облучения родителей

| Дозовые интервалы, мГр                            | ИОР/Гр | Нижняя граница 95% ДИ | Верхняя граница 95% ДИ |
|---------------------------------------------------|--------|-----------------------|------------------------|
| Прекоцептивное внешнее гамма-облучение яичников   |        |                       |                        |
| 0,1-20,0                                          | -0,003 | -0,60                 | 0,26                   |
| 20,1-50,0                                         | -0,09  | -0,71                 | 0,17                   |
| 50,1-100,0                                        | 0,26   | -0,39                 | 0,82                   |
| 100,1-500,0                                       | -0,05  | -0,30                 | 0,06                   |
| 500,1-1000,0                                      | -0,21* | -0,75                 | -0,06                  |
| 1000,1 и более                                    | 0,38   | -0,30                 | 874,6                  |
| Всего**                                           | 0,07   | -0,25                 | 0,51                   |
| Прекоцептивное внешнее гамма-облучение семенников |        |                       |                        |
| 0,1-20,0                                          | -0,54* | -0,72                 | -0,27                  |
| 20,1-50,0                                         | -0,54* | -0,73                 | -0,26                  |
| 50,1-100,0                                        | -0,39* | -0,61                 | -0,07                  |
| 100,1-500,0                                       | -0,35* | -0,52                 | -0,12                  |
| 500,1-1000,0                                      | -0,28  | -0,51                 | 0,04                   |
| 1000,1 и более                                    | -0,44* | -0,63                 | -0,18                  |
| Всего**                                           | -0,09  | -0,24                 | 0,1                    |

Примечание: \* – статистически значимые различия, \*\* – ИОР/Гр для изученного дозового диапазона

В категориях доз внешнего гамма-облучения яичников 50,1-100,0 мГр и выше 1000 мГр получены положительные, но статистически незначимые

коэффициенты ИОР. Отмечен более низкий риск смерти потомков в возрасте до пяти лет в диапазоне доз облучения матерей 500,1-1000,0: ИОР -0,21 (95%ДИ - 0,75; -0,06). Аналогичные статистически значимые отрицательные коэффициенты риска наблюдались практически для всех категорий доз прекоцептивного внешнего гамма-облучения семенников, что свидетельствует о более низком риске смерти до пяти лет среди потомков, чьи отцы подверглись прекоцептивному производственному облучению.

Оценка ИОР смерти в возрасте до 15-ти лет (табл. 97) выделила единственный дозовый интервал прекоцептивного внешнего гамма-облучения яичников 20,1-50,0 мГр, в котором риск смерти потомков был статистически значимо ниже контроля: -0,49 (95% ДИ-1,00; -0,73). В остальных категориях производственного облучения гонад не наблюдалось значимых коэффициентов риска. Итоговые величины ИОР смерти в дорепродуктивный период также не были статистически значимыми.

Таблица 97 – Избыточный относительный риск смерти потомков в возрасте до пятнадцати лет с учетом накопленных доз внешнего гамма-облучения родителей

| Дозовые интервалы, мГр                            | ИОР/Гр | Нижняя граница 95% ДИ | Верхняя граница 95% ДИ |
|---------------------------------------------------|--------|-----------------------|------------------------|
| Прекоцептивное внешнее гамма-облучение яичников   |        |                       |                        |
| 0,1-20,0                                          | 0,54   | -0,36                 | 2,30                   |
| 20,1-50,0                                         | -0,49* | -1,00                 | -0,73                  |
| 50,1-100,0                                        | 0,12   | -0,63                 | 1,74                   |
| 100,1-500,0                                       | -0,16  | -0,61                 | 0,70                   |
| 500,1-1000,0                                      | -0,62  | -1,00                 | 0,29                   |
| 1000,1 и более                                    | 0,43   | -0,48                 | 2,36                   |
| Всего**                                           | 0,03   | -0,43                 | 0,82                   |
| Прекоцептивное внешнее гамма-облучение семенников |        |                       |                        |
| 0,1-20,0                                          | -0,38  | -0,79                 | 0,54                   |
| 20,1-50,0                                         | -0,50  | -0,85                 | 0,34                   |
| 50,1-100,0                                        | -0,29  | -0,74                 | 0,69                   |
| 100,1-500,0                                       | -0,10  | -0,50                 | 0,63                   |
| 500,1-1000,0                                      | 0,24   | -0,37                 | 1,40                   |
| 1000,1 и более                                    | -0,23  | -0,65                 | 0,60                   |
| Всего**                                           | 0,03   | -0,29                 | 0,55                   |

Примечание: \* – статистически значимые различия, \*\* – ИОР/Гр для изученного дозового диапазона

В итоге, сравнительный анализ детской и дорепродуктивной смертности показал, что среди потомков необлученных родителей смертность, в целом, была статистически значимо выше, чем среди потомков работников ПО «Маяк».

Отмечено значимое влияние инфекционной патологии на частоту исходов в обеих группах и явное преобладание в группе сравнения случаев смерти в результате инфекционных заболеваний.

Анализ динамики отметил пропорциональное снижение показателей смертности со временем: с максимальными значениями в 1949-1953 гг. и спадом к 1969-1973 гг. По данным национальной статистики [396] профиль возрастной кривой смертности за 1958-1959 гг. сохранял следы «старого режима смертности» (с относительно высокой смертностью в детских возрастах). До середины 60-х годов рост ожидаемой продолжительности жизни во всех странах определялся успехами, достигнутыми в борьбе со смертностью в детских возрастах, и снижение смертности в возрасте моложе 15 лет обусловило 70% увеличения ожидаемой продолжительности жизни в России в этот период (менее 50% в других странах). Как у мужчин, так и у женщин, смертность в детских возрастах продолжала сокращаться после 1965 г. [395, 396].

Сравнительный анализ нозологических форм отметил значимые различия только для родовых травм, приведших к смертельному исходу, частота которых среди потомков работников ПО «Маяк» была выше, чем в группе сравнения. Известно, что основными факторами риска родовых травм у новорожденных являются как осложнения беременности в виде преэклампсии и большой массы плода, так и некоторые осложнения течения родов в виде преждевременного излития околоплодных вод, аномалий родовой деятельности, нарушения биомеханизма родов [418]. Исследуемые группы были сформированы из детей, которые родились и проживали в ЗАТО Озерск, что исключает вероятность различий в уровне и качестве медицинской помощи и учет случаев смерти новорожденных, зарегистрированных вне территории ЗАТО, и предполагает единые стандарты оказания помощи и оснащенность службы здравоохранения. Учитывая ранее описанные особенности антропометрического статуса новорожденных детей работников ПО «Маяк» (глава 3), предрасположенность потомков к травматизации в родах вследствие большой массы плода не исключается.

Оценка детской и дорепродуктивной смертности с учетом возраста родителей на момент рождения детей выделила категории 21-25 лет и 31-35 лет, в которых наблюдалась более высокая частота смертности в группе сравнения. Ribeiro F.D. и соавт. [419] изучили характеристики смертности детей от юных матерей и среди матерей в возрасте 35 лет и старше и показали, что если у возрастных первородящих женщин наблюдалась более высокая частота развития артериальной гипертензии во время беременности ( $p < 0,001$ ) и хирургических родов ( $p < 0,001$ ), то у матерей-подростков преобладали внешние причины смерти у детей и на первый план выходили проблемы социального характера в виде отсутствия стабильного партнера ( $p < 0,001$ ) и безработицы ( $p < 0,001$ ).

Анализ детской и дорепродуктивной смертности с учетом производственного внешнего гамма-облучения родителей отметил превышение средних значений доз преконцептивного облучения семенников для случаев смерти детей до пяти- и до 15-летнего возраста. Однако расчет коэффициентов избыточного относительного риска смерти потомков в зависимости от различных дозовых категорий преконцептивного облучения родителей не показал статистически значимого превышения оценок риска. Кроме того, во многих интервалах доз преконцептивного производственного облучения риск смерти потомков был ниже по сравнению с контролем.

Принимая во внимание многообразие нерадиационных факторов, потенциально предрасполагающих к неблагоприятным исходам в детском возрасте (хроническая патология у родителей, течение беременности и родов и др.), важно отметить, что среди работников ПО «Маяк» предполагается более высокий исходный уровень здоровья, так как на предприятии проводилось тщательное медицинское освидетельствование перед приемом на работу. Кроме того, нельзя отрицать более благоприятные материально-бытовые условия семей работников ПО «Маяк». Исследователи детской и перинатальной смертности в России акцентируют внимание на социальных факторах в основе смертности от внешних причин [420].

Таким образом, исследование детской и дорепродуктивной смертности в когорте детского населения ЗАТО г. Озерск показало:

- среди потомков необлученных родителей отмечена более высокая частота детской и дорепродуктивной смертности.
- существенный вклад в детскую и дорепродуктивную смертность в обеих группах вносили состояния перинатального периода и инфекционные болезни в раннем возрасте.
- инфекционная патология как причина детской и дорепродуктивной смерти регистрировалась в группе сравнения статистически значимо чаще, чем среди потомков работников ПО «Маяк».
- риск смерти в первые пять лет жизни и до 15-летнего возраста в основной группе был статистически значимо ниже в категориях возраста родителей 21-25 лет и 31-35 лет.
- анализ детской и дорепродуктивной смертности с учетом накопленных преконцептивных доз производственного внешнего гамма-облучения родителей не показал значимого превышения оценок риска над контролем.

### **7.5 Общая смертность потомков работников ПО «Маяк»**

Цель этапа исследования – оценка общей смертности потомков, родители которых подверглись профессиональному облучению на ПО «Маяк».

В основной группе за период 1949-2020 гг. всего зарегистрировано 2758 случаев смерти (214,9 на  $10^3$ ) с существенным вкладом потомков мужского пола – 73,1% (307,7 на  $10^3$ ). В группе сравнения за весь период наблюдения отмечалось 1689 случаев смерти (235,8 на  $10^3$ ) с вкладом мужчин в 69,4% (321,4 на  $10^3$ ). Сравнение уровней общей смертности показало более высокую

смертность в группе сравнения среди потомков женского пола ( $\chi^2=16,73$   $p=0,00004$ ) и среди обоих полов ( $\chi^2=11,65$ ,  $p=0,0006$ ).

В структуре причин смерти (рис. 39) в основной группе наиболее часто встречались «Травмы и отравления» – 57,3 против 54,9 на  $10^3$  в контроле, статистически не различаясь,  $\chi^2=0,49$ ,  $p=0,48$ .



Рисунок 39 – Основные причины смерти в группах (на  $10^3$ )

«Болезни системы кровообращения» в основной группе занимали следующую позицию – 47,6 на  $10^3$ , не отличаясь от 52,7 на  $10^3$  в контроле,  $\chi^2=2,61$ ,  $p=0,11$ . Данный класс в большинстве случаев был представлен «Ишемической болезнью сердца»: в основной группе 352 случая смерти (27,4 на  $10^3$ ), 212 случаев (29,6 на  $10^3$ ) в группе сравнения, без статистически значимых различий:  $\chi^2=0,79$ ,  $p=0,37$ . Среди нозологических форм чаще всего регистрировался острый инфаркт миокарда, частота которого в группах не различалась: 6,2 на  $10^3$  (79 случаев) в основной группе, 6,3 на  $10^3$  (45 случаев) в контроле,  $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,9$ . Средний возраст смерти от острых инфарктов миокарда составлял 52 года в основной группе и 50 лет – среди потомков необлученных родителей.

Злокачественные новообразования занимали третье по частоте место в обеих группах (33,4 на  $10^3$  в основной группе, 30,2 на  $10^3$  в контроле), частота смертности вследствие ЗНО в целом по всем нозологиям не различалась:  $\chi^2=1,57$ ,  $p=0,21$ .

Инфекционная патология как основная причина смерти наблюдалась в контроле существенно чаще, чем в основной группе: 24,0 и 12,1 на  $10^3$ , соответственно,  $\chi^2=40,7$ ,  $p<0,00001$ . В структуре данного класса отмечен существенный вклад кишечных инфекций в детском возрасте, особенно шигеллёзов, характерных для первых лет наблюдаемого периода. Кроме того, наблюдался значительный удельный вес так называемых «управляемых инфекций», в числе которых отмечались туберкулез, дифтерия, вирусные гепатиты, менингококковая инфекция, отнесенные в настоящее время к «вакциноуправляемым» инфекционным болезням. Коронавирусная инфекция как основная причина смерти зарегистрирована в 2020 г. в единичных случаях (9 случаев в основной группе и 3 случая в группе сравнения) и чаще отмечалась как сопутствующая патология; средний возраст смерти от COVID-19 составлял 63 года.

«Болезни нервной системы» в качестве основных причин смерти регистрировались в группах с одинаковой частотой,  $\chi^2=0,87$ ,  $p=0,35$ . Спектр данного класса был представлен как воспалительными заболеваниями, так и дегенеративной патологией центральной нервной системы, среди которой существенный вклад в смертность в обеих группах вносила церебральная дегенерация. Случаи эпилепсии чаще приводили к смертельному исходу в основной группе: 1,3 против 0,42 на  $10^3$  в контроле, однако статистических различий не обнаружено:  $F\text{-test} = 0,06$ .

Класс «Болезни органов дыхания» весома чаще наблюдался в контроле: 17,9 против 11,8 на  $10^3$  в основной группе,  $\chi^2=12,46$ ,  $p=0,0004$ ; со средним возрастом смерти при данной патологии 18 лет и 23 года, соответственно.

Врожденные аномалии развития как основные причины смерти регистрировались в группах без статистических различий: 3,4 на  $10^3$  в основной

группе, 4,3 на  $10^3$  в контроле ( $\chi^2=0,99$ ,  $p=0,32$ ) и, как правило, были представлены пороками развития сердечных камер и соединений. Средний возраст смерти от декомпенсации пороков составил 8 лет в основной группе и 7 лет в группе сравнения.

Значимые статистические различия в группах отмечены для состояний, характерных для перинатального периода, чаще ставших причинами смерти в группе сравнения: 13,5 против 10,3 на  $10^3$  в основной группе,  $\chi^2=4,3$ ,  $p=0,04$ . В спектре данных состояний наиболее часто встречались укорочение срока гестации и респираторные расстройства новорожденных. Сравнительный анализ остальных классов МКБ в группах не обозначил значимых различий.

Анализ динамики общей смертности по годам смерти отметил прогнозируемое увеличение показателей смертности к концу наблюдаемого периода вследствие естественного старения когорты. Так, среди мужчин основной группы показатель общей смертности вырос с 8,9 на  $10^3$  в 1949-1953 гг. до 104,1 на  $10^3$  в 2010-2020 гг. (с 17,7 до 82,9 на  $10^3$  в группе сравнения); среди женщин – с 8,7 до 43,9 на  $10^3$  (с 13,0 до 34,4 на  $10^3$  в группе сравнения).

Сравнительный анализ смертности с учетом распределения по возрасту (рис. 40 и 41) показал значимые статистические различия в группах в некоторых возрастных категориях. Так, для потомков мужского пола смертность в возрасте 0-4 года была статистически значимо выше в группе сравнения (60,5 на  $10^3$  против 38,5 на  $10^3$  в основной группе,  $\chi^2=25,85$ ,  $p<0,00001$ ). Аналогичные результаты получены для потомков женского пола в этой возрастной категории: 47,3 на  $10^3$  против 27,7 в основной группе,  $\chi^2 = 25,76$ ,  $p<0,00001$ , что было обусловлено, преимущественно, вкладом смертности в возрасте до года.



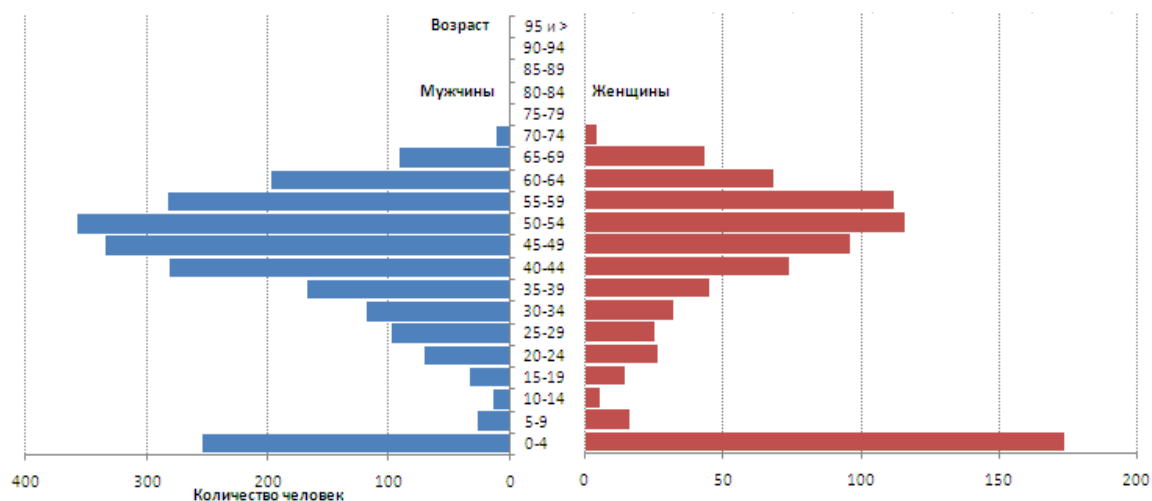


Рисунок 40 – Распределение случаев смерти по возрасту. Основная группа

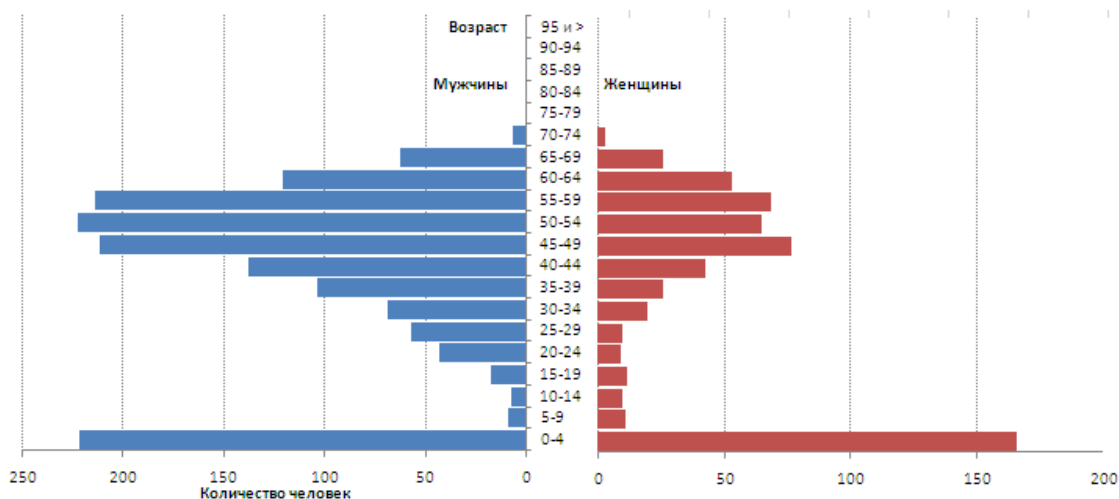


Рисунок 41 – Распределение случаев смерти по возрасту. Группа сравнения

К тому же, в контроле среди потомков мужского пола отмечался более высокий уровень смертности в возрастных стратах 55-59 лет (63,8 против 44,9 на  $10^3$  в основной группе,  $\chi^2=17,2$ ,  $p=0,00003$ ) и старше 65 лет (25,8 против 17,7 на  $10^3$ ,  $\chi^2=7,53$ ,  $p=0,006$ ). Среди потомков женского пола отмечалась более высокая частота смертности в группе сравнения в возрасте 10-14 лет (2,8 против 0,8 на  $10^3$  в основной группе,  $F\text{-test}=0,027$ ), 45-49 лет (22,8 против 15,8 на  $10^3$ ,  $\chi^2=6,2$ ,  $p=0,013$ ) и 60-64 лет (17,9 против 11,8 на  $10^3$ ,  $\chi^2=6,2$ ,  $p=0,013$ ).

Значимое место в структуре смертности взрослых потомков занимали внешние причины смерти и болезни системы кровообращения, особенно характерные для периода 1990-1999 гг. В частности, ишемическая болезнь сердца,

включая острые инфаркты, острую коронарную недостаточность и формы хронической ишемической кардиопатологии, в 90-е годы составляла 92% всех болезней системы кровообращения, в начале 2000-х – 54,5%. Указание на высокий уровень смертности мужчин в 90-е годы прошлого столетия в стране приводит Школьников В.М. [421], отмечая травмы, суициды, несчастные случаи и отравления в виде основных предпосылок и особо выделяя 1993 г. с высоким уровнем смертности от всех причин, за исключением ЗНО, что отличает ситуацию этого года от предыдущих.

Оценка стандартизованного отношения смертности (SMR) с использованием национального стандарта представлена в таблице 98.

Таблица 98 – Стандартизованное отношение смертности (SMR) в сравнении с национальным стандартом

| Смертность     | Пол<br>потомков | В основной группе |           | В группе сравнения |           |
|----------------|-----------------|-------------------|-----------|--------------------|-----------|
|                |                 | SMR               | 95% ДИ    | SMR                | 95% ДИ    |
| Все<br>причины | Мужчины         | 0,79*             | 0,76-0,83 | 0,83*              | 0,79-0,87 |
|                | Женщины         | 0,79*             | 0,74-0,84 | 0,93               | 0,86-1,0  |
| ЗНО            | Мужчины         | 0,74*             | 0,65-0,83 | 0,56*              | 0,47-0,67 |
|                | Женщины         | 0,78*             | 0,67-0,9  | 0,64*              | 0,51-0,78 |

Примечание: \*- статистически значимые различия

В сравнении с данными по Российской Федерации смертность от всех причин среди потомков мужского пола в обеих группах и среди потомков женского пола в основной группе была статистически значимо ниже. Дополнительный анализ SMR от онкопатологии показал, что онкосмертность среди потомков обеих групп была существенно ниже в сравнении с данными национального стандарта.

Расчет относительного риска смерти по наиболее частым классам болезней показал, что, как и в анализе частоты смертности, значимые статистические различия получены для классов «Инфекционные болезни» (ОР 0,5 95% ДИ [0,4-0,62]), «Болезни органов дыхания» (0,65 [0,52-0,83]) и «Отдельные состояния перинатального периода» (0,76 [0,58-0,99]), риск которых был выше среди потомков необлученных родителей. Итоговая оценка по совокупности причин смерти показала значимое превышение риска в группе сравнения: для потомков женского пола – 0,78 (0,69-0,88) и в целом по группе – 0,89 (0,83-0,95).

Анализ индивидуальных доз производственного внешнего гамма-облучения гонад обозначил, что медиана доз прекоцептивного облучения яичников среди случаев смерти была ниже, чем в целом по группе: 59,1 [интерквартильный размах 0; 329,4] и 74,4 [0,4; 367,4] мГр, соответственно; диапазон доз среди случаев смерти был существенно уже, чем во всей основной группе: 0,1-2772,05 и 0,1-4075,6 мГр, соответственно. Аналогичные тенденции прослеживались при анализе прекоцептивного облучения семенников: среди случаев смерти медиана доз 124,6 [7,56; 497,8], в целом по группе – 126,9 [16,1; 461,8] мГр; диапазон 0,1-5119,8 и 0,1-5653,1 мГр, соответственно. Расчет ИОР на единицу дозы прекоцептивного облучения представлен в таблице 99.

Таблица 99 – Избыточный относительный риск смерти с учетом прекоцептивного облучения родителей

| Дозовые интервалы, мГр              | Число потомков | ИОР    | 95% ДИ         |
|-------------------------------------|----------------|--------|----------------|
| Прекоцептивное облучение яичников   |                |        |                |
| 0,1-20,0                            | 153            | -0,05  | [-0,24; 0,16]  |
| 20,1-50,0                           | 113            | -0,08  | [-0,29; 0,15]  |
| 50,1-100,0                          | 117            | -0,11  | [-0,30; 0,11]  |
| 100,1-500,0                         | 316            | -0,17* | [-0,32; -0,01] |
| 500,1-1000,0                        | 132            | -0,13  | [-0,32; 0,09]  |
| 1000,1 и более                      | 111            | -0,09  | [-0,29; 0,14]  |
| Всего**                             | 942            | -0,08  | [-0,18; 0,04]  |
| Прекоцептивное облучение семенников |                |        |                |
| 0,1-20,0                            | 207            | -0,20* | [-0,32; -0,06] |
| 20,1-50,0                           | 209            | -0,15* | [-0,27; -0,01] |
| 50,1-100,0                          | 241            | -0,06  | [-0,20; 0,09]  |
| 100,1-500,0                         | 722            | -0,11* | [-0,20; -0,01] |
| 500,1-1000,0                        | 301            | -0,12  | [-0,24; 0,01]  |
| 1000,1 и более                      | 330            | -0,12  | [-0,23; 0,02]  |
| Всего**                             | 2010           | -0,02  | [-0,08; 0,05]  |

Примечание: \*- статистически значимые различия, \*\* – ИОР/Гр для изученного дозового диапазона

Не получено статистически значимого превышения риска смерти потомков при анализе прекоцептивных доз профессионального облучения матерей и отцов ни в целом, ни в определенных дозовых интервалах. Более того, в некоторых дозовых категориях (100,1-500,0 мГр для материнского облучения; 0,1-50,0 и 100,1-500,0 мГр для облучения отцов) риск смерти потомков был статистически значимо ниже, чем в контроле. Дополнительный анализ онкопатологии в зависимости от собственного облучения потомков, ставших впоследствии

персоналом ПО «Маяк», не выявил статистически значимых коэффициентов риска в дозовых категориях и в целом: ИОР 0,66 [-1,70 – 0,93].

Таким образом, в исследовании не подтвердилась значимость вклада преконцептивного производственного облучения родителей в общую смертность потомков; отмечены более высокие уровни смертности среди потомков необлученных родителей. Как и при рассмотрении предыдущих типов смертности, в качестве вероятных причин низкой общей смертности потомков работников ПО «Маяк» важно учесть возможный «эффект здорового рабочего» [310], поскольку все родители в основной группе потомков обязательно проходили развернутое медицинское обследование перед трудоустройством на радиационно-опасный объект, что предполагает более высокие исходные характеристики их здоровья до рождения детей.

Кроме того, следует отметить более благоприятные социально-бытовые условия жизни персонала предприятия. Так, анализ трудовой занятости родителей на момент рождения детей показал (рис. 42), что среди матерей основной группы большая часть относилась к рабочим (64%), значительно превышая удельный вес данной категории в группе сравнения – 55,9%,  $\chi^2=161,1$ ,  $p<0,00001$ .



Рисунок 42 – Распределение матерей по социальным группам (%)

Аналогичное превышение наблюдалось при сравнении категории «Служащие» – 24,3% и 18,2%, соответственно,  $\chi^2=130,7$ ,  $p<0,00001$ . Среди матерей группы сравнения значимо преобладали студентки – 19,8% против 8,3% в основной группе,  $\chi^2=694,7$ ,  $p<0,00001$ . Соотношение рабочих и служащих матерей

к студенткам в основной группе составляло 10,6:1, в то время как в группе сравнения – 3,75:1,  $\chi^2=747,6$ ,  $p<0,00001$ .

Анализ трудовой занятости отцов на момент рождения детей (рис. 43) отметил схожие результаты.

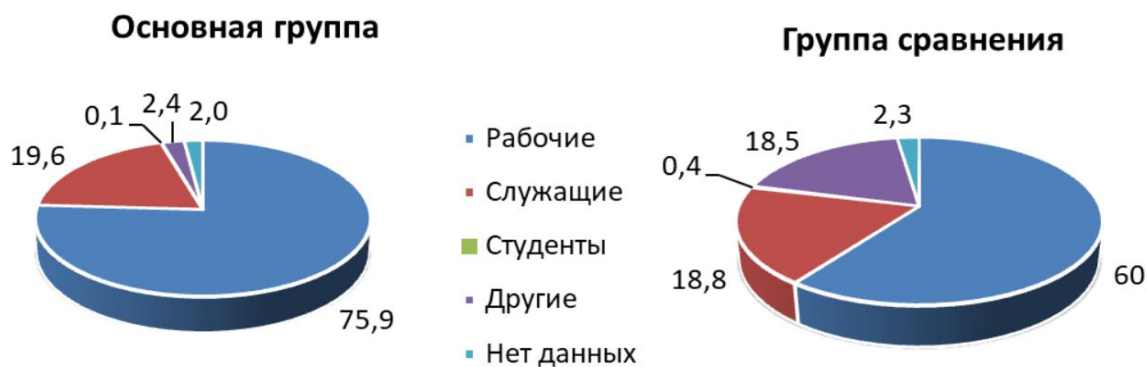


Рисунок 43 – Распределение отцов по социальным группам (%)

Среди отцов в основной группе к рабочим относились 75,9%, в группе сравнения – 60%,  $\chi^2=717,4$ ,  $p<0,00001$ ; к служащим – 19,6% и 18,8%, соответственно,  $\chi^2=2,43$ ,  $p=0,119$ ; к студентам – 0,1% и 0,4%,  $\chi^2=36,8$ ,  $p<0,00001$ . Соотношение рабочих и служащих отцов к студентам в основной группе составляло 1724,3:1, в то время как в группе сравнения – 194,2:1,  $\chi^2=46,8$ ,  $p<0,00001$ .

В соответствии с изложенным, в основной группе значимо больше родителей относились к рабочим и служащим, что подразумевает стабильный материальный достаток, в отличие от группы сравнения, где на момент рождения детей наблюдался более высокий удельный вес обучающейся молодежи.

Анализ жилищно-бытовых условий семей, согласно записям участковых врачей и медсестер при первичном патронаже новорожденных после выписки из роддома, показал, что в основной группе 85% семей проживали в удовлетворительных условиях (82,5% семей в группе сравнения,  $\chi^2=6,12$ ,  $p=0,013$ ); 9% отнесены к «хорошим условиям» (7,2% семей в группе сравнения,  $\chi^2=5,61$ ,  $p=0,018$ ); среди обеих групп у 0,3% отмечены «отличные» жилищные условия ( $\chi^2=0,14$ ,  $p=0,71$ ); «плохие» – 0,4% и 0,5%, соответственно,  $\chi^2=0,53$ ,

$p=0,47$ . Указание на неудовлетворительные условия проживания в группе сравнения отмечались значимо чаще – 9,5% против 5,3% в основной группе,  $\chi^2=35,73$ ,  $p<0,00001$ . В итоге, в основной группе значимо чаще регистрировались хорошие и удовлетворительные жилищно-бытовые условия, в то время как в группе сравнения гораздо чаще отмечались неудовлетворительные условия проживания.

Перспективными направлениями данной темы могут рассматриваться: анализ нерадикационных факторов, потенциально влияющих на смертность потомков (в частности, гестационный возраст, течение беременности и родов, вредные привычки и хроническая соматическая патология родителей и др.); дальнейший эпидемиологический мониторинг, так как наблюдаемая когорта потомков сравнительно «молодая» (самому старшему представителю – 73 года, средний возраст –  $55,1\pm 13,6$  года), и эффекты в виде онкозаболеваемости и онкосмертности могут проявиться позже.

Таким образом, анализ общей смертности в когорте потомков показал следующие особенности:

- общая смертность в основной группе была ниже, чем в группе сравнения среди потомков женского пола – ОР 0,78 (0,69-0,88) и обоих полов – 0,89 (0,83-0,95);
- риск смерти от инфекционной патологии, болезней органов дыхания и отдельных состояний перинатального периода среди потомков необлученных родителей был значимо выше, чем в основной группе;
- анализ смертности в зависимости от возраста потомков обозначил некоторые возрастные категории со значимым преобладанием смертности в группе сравнения;
- смертность от всех причин среди потомков мужского пола в обеих группах и среди потомков женского пола в основной группе была статистически значимо ниже по сравнению с национальной статистикой;

- расчет ИОР на единицу дозы преконцептивного внешнего гамма-облучения родителей на производстве не обозначил превышения риска смерти потомков работников ПО «Маяк» над контролем ни в целом, ни в различных дозовых категориях;
- сравнительный анализ социально-бытовых условий жизни семей отметил более высокий уровень благосостояния среди персонала ПО «Маяк».

## **7.6 Заключение по главе 7**

Показатели смертности являются индикаторами уровня здравоохранения и социального благополучия общества и могут служить ценными параметрами при оценке последствий воздействия производственной среды на родителей для здоровья потомков.

Данное исследование проанализировало все основные градации показателей смертности по возрасту потомков: перинатальную смертность, включающую мертворождаемость и раннюю неонатальную смертность; младенческую смертность и её структурные компоненты (раннюю и позднюю неонатальную, постнеонатальную смертности); фетоинфантильные потери, состоящие из мертворождаемости и младенческой смертности; детскую и дорепродуктивную смертность; в итоге проведен анализ общей смертности потомков без ограничения возраста.

В целом, значимое превышение риска смерти среди потомков работников ПО «Маяк» по сравнению с потомками необлученных родителей наблюдалось только при рассмотрении ранних категорий смертности. Так, анализ перинатальных потерь во всей когорте потомков указал на более высокие риски мертворождаемости и смерти в перинатальный период для мальчиков, рожденных в семьях работников ПО «Маяк», с существенным вкладом потомков, у которых только мать была работницей предприятия; отмечен более высокий удельный вес

внутриутробной гибели потомков мужского пола; выявлено статистически значимое превышение частоты мертворождаемости и перинатальной смертности в основной группе в ранний период становления атомного производства (1949-1953 гг.).

Дополнительный анализ фетоинфантильных потерь среди потомков работниц ПО «Маяк» подтвердил отмеченные особенности: более высокие показатели мертворождаемости, младенческой смертности и в целом фетоинфантильных потерь среди потомков, только матери которых подвергались производственному облучению; весомый вклад внутриутробной гибели потомков по сравнению с контролем и важность периода 1949-1953 гг., когда указанные отличия наблюдались особенно заметно.

Анализ смертности в последующих возрастных категориях указал на значимое преобладание частоты младенческой, детской, дорепродуктивной и общей смертности среди потомков необлученных родителей. Более низкую смертность среди потомков работников ПО «Маяк» на данный момент можно объяснить «эффектом здорового рабочего», что подразумевает более высокие показатели состояния здоровья нанятых на ПО «Маяк» работников, чем родителей группы сравнения, и лучшими материально-бытовыми условиями жизни работников предприятия атомной энергетики.

Перспективными направлениями данной темы могут рассматриваться: анализ нерадиационных факторов, потенциально влияющих на смертность потомков (в частности, гестационный возраст, течение беременности и родов, вредные привычки и хроническая соматическая патология родителей и др.); дальнейший эпидемиологический мониторинг, так как наблюдаемая когорта потомков сравнительно «молодая», и изучаемые эффекты в когорте потомков могут проявиться позже.



## **ГЛАВА 8. МОНИТОРИНГ ЗДОРОВЬЯ ПОТОМКОВ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК»: МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ**

Материалы главы опубликованы в:

Соснина С.Ф., Кабирова Н.Р., Окатенко П.В., Рогачева С.А., Царева Ю.В., Груздева Е.А., Сокольников М.Э. Регистр здоровья детского населения г. Озёрска: результаты разработки, принципы ведения, возможности и перспективы // Медицина экстремальных ситуаций». – 2017 г. – № 3 (61). – С. 95-103.

Научный интерес к отдаленным последствиям радиационного воздействия для потомков облученных на рабочих местах людей возрастает в связи с интенсификацией потребления ядерной энергии. Вместе с тем государственной системы мониторинга здоровья потомков облученных на производстве лиц в настоящее время не существует. Имеющиеся разработки программ наблюдения и реабилитации потомков облученных людей единичны и не затрагивают вопросы профессионального облучения родителей.

Так, действующая система мониторинга здоровья потомков жертв атомной бомбардировки в Японии является отлаженным государственным механизмом контроля последствий острого облучения в результате авиаударов в 1945 г. [83]. Разработана программа оздоровления первого и второго поколения потомков женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона [131, 132]. Создана научно обоснованная модель специализированной диспансеризации для изучения отдаленных эффектов хронического воздействия малых доз ионизирующих излучений на детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях [422]. Особое внимание уделено диспансерному наблюдению детей и внуков лиц, подвергшихся острому облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС [106, 423].

Когорту потомков работников ПО «Маяк», ввиду своей исключительности вследствие высокого уровня накопленных доз внешнего гамма-облучения гонадна

фонепролонгированного производственного радиационного воздействия на родителей; весомого вклада женщин-работниц; измеренных, а не расчетных доз прекоцептивного облучения; долговременного наблюдения когорты, можно рассматривать в качестве чрезвычайно важного ресурса для создания нового направления в виде мониторинга последствий родительского профессионального облучения.

### **8.1 Регистр здоровья детского населения г. Озерска: результаты разработки, принципы ведения, возможности и перспективы**

Создание регистров медицинских данных населения закрытых административно-территориальных образований, градообразующие предприятия которых ориентированы на разработку и производство ядерного топлива и ядерных вооружений, важно как для решения вопросов безопасного проживания в ЗАТО, так и вопросов отдаленных медицинских последствий у потомков персонала радиационно-опасных производств. С целью организации ретроспективного наблюдения за неблагоприятными исходами среди населения ЗАТО г. Озерск и, в том числе, потомков работников ПО «Маяк», создан Регистр здоровья детского населения г. Озерска (далее – Регистр) – компьютерная база данных персонального учета медико-социальной информации с использованием современных информационных технологий.

Создание Регистра начато в марте 2012 г., введение сведений в компьютерную базу данных – в августе 2015 г. Регистр содержит сведения из первичной медицинской документации об индивидуальных особенностях организма в различные этапы онтогенеза, включая информацию по дородовому, интра- и постнатальному периодам, антропометрическому статусу и психомоторному развитию, перенесенным инфекционным и соматическим заболеваниям, наличию хронической патологии. Стандартизация данных с международно-принятой терминологией проведена путем использования

тезауруса для соотнесения клинических терминов с кодами заболеваний согласно «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем».

Регистр позволяет изучить индивидуальный анамнез каждого ребенка и провести анализ массива данных, что в итоге представляет собой ценность как модель популяционного регистра для углублённого мониторинга здоровья населения ЗАТО. Численный состав Регистра на текущий момент представлен в таблице 100.

Таблица 100 – Характеристика «Регистра здоровья детского населения г. Озёрска» (на 23.10.2024 г.)

| Период<br>рождения,<br>гг. | Количество лиц в «Регистре здоровья детского населения» |       |       |                                        |       |
|----------------------------|---------------------------------------------------------|-------|-------|----------------------------------------|-------|
|                            | Муж.                                                    | Жен.  | Всего | из них потомки работников<br>ПО «Маяк» |       |
|                            |                                                         |       |       | абс.                                   | %     |
| 1946–1948                  | 20                                                      | 35    | 55    | 0                                      | 0,0%  |
| 1949–1960                  | 5676                                                    | 4825  | 10501 | 4644                                   | 44,2% |
| 1961–1973                  | 8259                                                    | 7880  | 16139 | 6833                                   | 42,3% |
| 1974-1984                  | 837                                                     | 838   | 1675  | 607                                    | 36,2% |
| 1946–1984                  | 14792                                                   | 13578 | 28370 | 12084                                  | 42,6% |

В настоящее время Регистр располагает информацией о 28370 жителях 1946-1984 гг.р. и постоянно пополняется. Общее число введенных в Регистр диагнозов Регистр на 23.10.2024 г. составляет 1132932 единицы информации, из которых 495863 являются впервые установленной патологией. Накопленный объем данных о состоянии здоровья членов когорты и длительный период наблюдения (почти 80 лет) позволяют проводить многоплановые эпидемиологические исследования медицинских последствий возможного техногенного облучения населения за счет проживания в ЗАТО, открывают возможности анализа частоты и распространенности различной патологии и количественной оценки радиогенных рисков.

Высокий удельный вес сведений о потомках работников основных и вспомогательных заводов ПО «Маяк» (42,6%) дает возможность изучать отдаленные эффекты пролонгированного радиационного воздействия на

производстве и проводить сравнительный анализ с популяционными данными. В перспективе Регистр применим для анализа радиационно-обусловленных эффектов производственного облучения не только в первом, но и последующих поколениях потомков персонала ПО «Маяк».

Компьютеризация данных проводилась с предварительной выпиской сведений из медицинской документации в специально разработанную анкету - бумажный носитель информации по каждому члену когорты. Для ввода в компьютерную базу данных сведений из вышеуказанной формы было создано специальное программное обеспечение, вся вводимая информация в котором разделена на следующие информационные блоки:

- персональные сведения о ребенке, его родителях;
- данные о месте работы родителей на момент рождения ребенка;
- гинекологический анамнез матери, сведения о гестационном возрасте новорожденного, течении беременности и родов;
- наличие врожденных пороков развития;
- антропометрические данные;
- длительность грудного, смешанного, искусственного вскармливания;
- особенности психомоторного развития;
- информация о посещаемых детских учреждениях и жилищных условиях;
- данные о проведенных рентгенологических исследованиях;
- информация о перенесенных болезнях с указанием даты заболевания;
- справочная информация.

Для хранения информации используется система управления базами данных Microsoft SQL Server 2008 R2. На рисунках 44–49 приведены снимки экранов, отображающих интерфейс программы.

Карта наблюдаемого ребенка

Дата рождения: 18.09.19... Фамилия: ... Имя: ... Отчество: ... № медкнижки: 54880

Часть 1 | Часть 2 | Часть 3 | Часть 4

**Сведения о родителях**

☐ нет данных

Мать: Возраст 25, Место работы город, Должность ЭКОНОМИСТ

Отец: Возраст 23, Место работы город\_УРС, Должность

**Гинекологический анамнез**

☐ нет данных

Всего было беременностей у матери: 1

Из них закончились родами в срок: 1

Преждевременными аборт(ами):

Родилось детей живыми: 1

Мертворожденных: 1

Число детей в семье: 1

**Гестационный возраст**

☐ нет данных

☒ доношенный

☐ недоношенный

☐ переношенный

**Многоплодие**

☐ нет данных

☒ один

☐ двойня

☐ тройня

**Примечание**

**Роды**

Свердловск

☐ нет данных

☒ нормальные

☐ патологические

☐ оперативное вмешательство

Справочники Сохранить Очистить Выход

Рисунок 44 – Интерфейс программного обеспечения (часть 1)

Карта наблюдаемого ребенка

Дата рождения: 18.09.19... Фамилия: ... Имя: ... Отчество: ... № медкнижки: 54880

Часть 1 | Часть 2 | Часть 3 | Часть 4

**Антропометрические данные**

☐ нет данных

Вес (масса): 3680

Окружность головы:

Рост: 52

Окружность груди:

**Вскармливание**

☐ нет данных по

Грудное: мес мес

Смешанное: 1,5 мес мес

Искусств.: 6,0 мес мес

**Развитие ребенка (возраст начала)**

☐ нет данных

Сидеть: мес Стоять: мес

Ходить: мес Говорить: мес

Первые зубы: 5,5 мес

# зубов (к 1 году): верх низ

**Жилищные и бытовые условия семьи:**

Детские учреждения ☐ нет данных

| Наименование учреждения | Дата принятия |     |      | Дата выбытия |     |     |
|-------------------------|---------------|-----|------|--------------|-----|-----|
|                         | День          | Мес | Год  | День         | Мес | Год |
| детские сады_д/с 38     |               | 3   | 1964 |              |     |     |
| детские сады_д/с 33     |               | 4   | 1966 |              |     |     |
| детские сады_д/с 23     |               | 5   | 1966 |              |     |     |
| учреждение: школы (5)   |               |     |      |              |     |     |
| школы_шк 23             |               |     |      |              |     |     |

Справочники Сохранить Очистить Выход

Рисунок 45 – Интерфейс программного обеспечения (часть 2)

Карта наблюдаемого ребенка

Дата рождения: 18.09.19    Фамилия:    Имя:    Отчество:    № медкнижки: 54880

Часть 1    Часть 2    **Часть 3**    Часть 4

**Врожденные пороки развития** ☒ нет    ☐ есть

| день | месяц | год | врожденный порок (аномалия развития) |
|------|-------|-----|--------------------------------------|
|      |       |     |                                      |
|      |       |     |                                      |
|      |       |     |                                      |

**Энцефалопатия** ☒ нет    ☐ есть

**Задержка роста (незрелый)** ☒ нет    ☐ есть

**Учет рентгенологических исследований** ☐ нет данных

| день                                            | мес | год  | исследование                  | # | доза |
|-------------------------------------------------|-----|------|-------------------------------|---|------|
| исследование: Рентгеноскопия_Грудная клетка (3) |     |      |                               |   |      |
| 29                                              | 12  | 1961 | Рентгеноскопия_Грудная клетка | 1 |      |
| 14                                              | 10  | 1963 | Рентгеноскопия_Грудная клетка | 1 |      |
| 15                                              | 12  | 1967 | Рентгеноскопия_Грудная клетка | 1 |      |

Справочники    Сохранить    Очистить    Выход

Рисунок 46 – Интерфейс программного обеспечения (часть 3)

Карта наблюдаемого ребенка

Дата рождения: 18.09.19    Фамилия:    Имя:    Отчество:    № медкнижки: 54880

Часть 1    Часть 2    Часть 3    **Часть 4**

**Диагнозы заболеваний** ☐ нет данных

| день                                                                         | мес  | год                                                         | Заболевание |
|------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------|-------------|
| Заболевание: Абсцесс кожи, фурункул и карбункул неуточненной локализации (2) |      |                                                             |             |
| 10                                                                           | 1969 | Абсцесс кожи, фурункул и карбункул неуточненной локализации |             |
| 11                                                                           | 1972 | Абсцесс кожи, фурункул и карбункул неуточненной локализации |             |
| Заболевание: Анемия, связанная с питанием, неуточненная (1)                  |      |                                                             |             |
| 6                                                                            | 1961 | Анемия, связанная с питанием, неуточненная                  |             |
| Заболевание: Белково-энергетическая недостаточность неуточненная (1)         |      |                                                             |             |
| 1                                                                            | 1963 | Белково-энергетическая недостаточность неуточненная         |             |
| Заболевание: Ветряная оспа [varicella] (1)                                   |      |                                                             |             |
| 11                                                                           | 1964 | Ветряная оспа [varicella]                                   |             |
| Заболевание: Гиперметропия (1)                                               |      |                                                             |             |
| 9                                                                            | 1967 | Гиперметропия                                               |             |
| Заболевание: Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа (7)          |      |                                                             |             |
| 1                                                                            | 1963 | Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа          |             |
| 11                                                                           | 1963 | Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа          |             |
| 2                                                                            | 1965 | Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа          |             |
| 2                                                                            | 1965 | Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа          |             |
| Всего 90                                                                     |      |                                                             |             |

Справочники    Сохранить    Очистить    Выход

Рисунок 47 – Интерфейс программного обеспечения (часть 4)

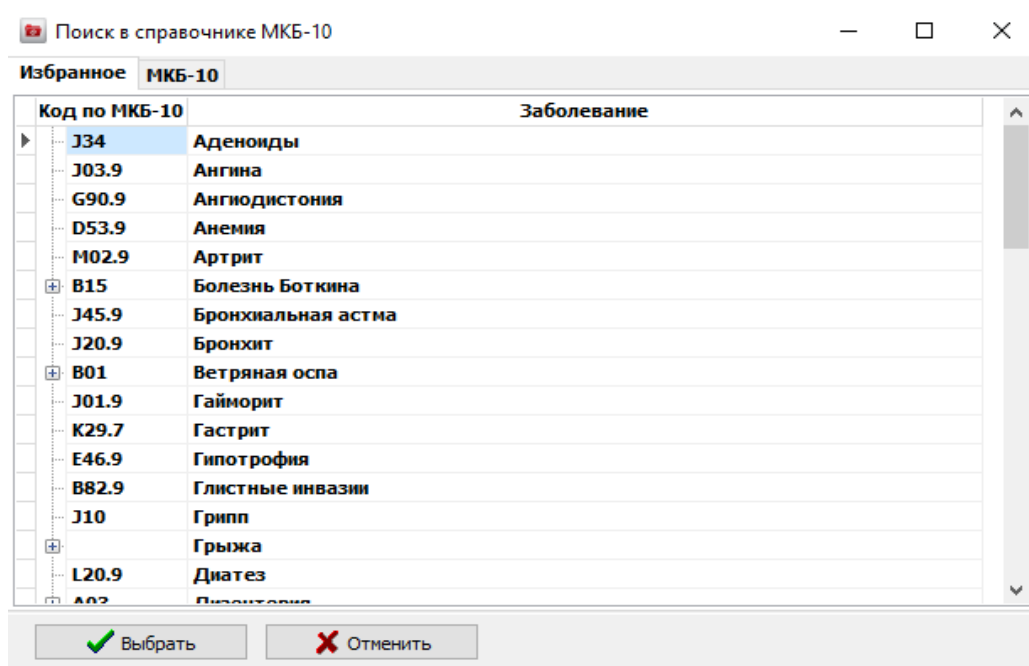


Рисунок 48 – Интерфейс выбора заболевания (вкладка «Избранное»).

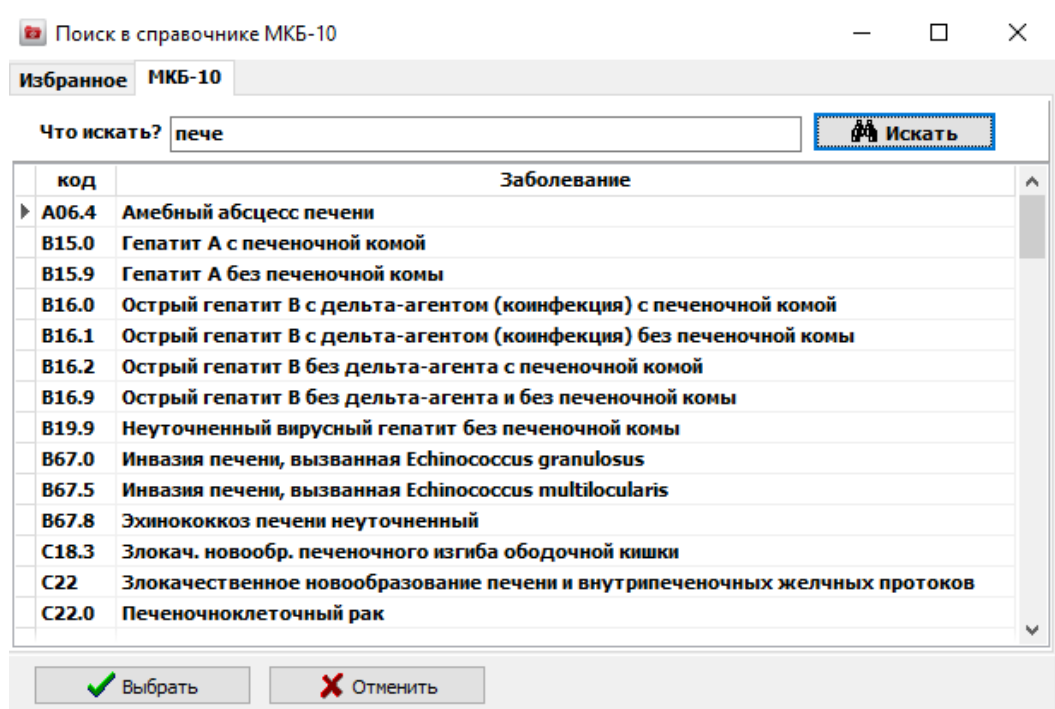


Рисунок 49 – Интерфейс выбора заболевания (поиск по наименованию заболевания).

По всем указанным рабочим полям предусмотрена возможность редактирования данных, поиск и сортировка лиц с составлением соответствующих списков.

Все случаи заболеваний закодированы согласно МКБ-10, предложенный в поисковике глоссарий предполагает возможность выбора диагноза, наряду с вкладкой «Избранное», содержащей наиболее часто встречающиеся диагнозы.

Для каждого члена когорты доступен просмотр всей персональной карты с проверкой внесенных данных. Введенные в базу данных сведения перед запоминанием подвергаются логическому контролю, защита информации осуществляется средствами операционной системы и системой управления базами данных, ежедневно лично проводится контроль качества вносимой информации.

Основными принципами функционирования Регистра являются:

1. Полнота сбора и ввода сведений из первичной медицинской документации по каждому члену когорты.
2. Исключение дублирования информации из-за синхронизации «Регистра здоровья детского населения» с персональными данными из «Детского регистра».
3. Стандартизация данных с международно-принятой терминологией путем использования тезауруса для соотнесения клинических терминов с кодами заболеваний согласно «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем».
4. Конфиденциальность персональных данных и сведений о состоянии здоровья.
5. Предусмотрена система обновления и дополнения данных Регистра.

Исключительность созданного Регистра обусловлена длительностью периода наблюдения детского населения (с 1946 г.р.), репрезентативностью выборки, массивным объемом медицинской информации, спецификой когорты персонала ПО «Маяк», подвергавшегося хроническому радиационному воздействию. Собранные материалы ориентированы на оценку состояния здоровья потомков лиц, подвергавшихся профессиональному облучению, и проведение популяционных исследований, т.к. открывают перспективы для оценки частоты и распространенности различных заболеваний и расчета радиогенных рисков.



Возможности Регистра на данный момент включают:

- накопление и хранение данных о состоянии здоровья населения г. Озёрска;
- мониторинг здоровья детей, являющихся потомками лиц, подвергавшихся профессиональному облучению;
- оценку физического и психомоторного развития детей, анализ структуры инфекционной и соматической патологии, аномалий развития;
- анализ частоты различных нозологических форм в зависимости от возраста, оцениваемых изолированно как моновариант, так и в целом по классам болезней МКБ-10;
- оценку взаимосвязи выявленных заболеваний с радиационным фактором, расчет радиогенного риска.

С момента создания Регистр активно используется для выполнения исследований в рамках Государственных контрактов на основании Федеральных целевых программ. Регистр здоровья детского населения г. Озёрска прошел государственную регистрацию в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2018620834 от 09.06.2018. [235]. Проведена регистрация «Программы для мониторинга здоровья детского населения закрытого административно-территориального образования (ЗАТО) г. Озёрск», получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021664249 от 02.09.2021 [424].

Перспективными направлениями Регистра являются дальнейшее расширение наблюдаемой когорты населения ЗАТО г. Озёрск и увеличение индивидуального периода наблюдения за каждым членом когорты путем внесения медицинских данных из амбулаторных карт взрослого населения ЗАТО г. Озёрска и заводских карт персонала ПО «Маяк». При наличии индивидуальных доз техногенного облучения населения за счет проживания вблизи ПО «Маяк» эпидемиологические исследования на основе Регистра позволят оценить отдаленные эффекты антропогенного радиационного воздействия.

## **8.2 Программа специальной диспансеризации потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию на производстве**

Отмеченные в данном исследовании особенности состояния здоровья первого поколения потомков работников ПО «Маяк» послужили основой для разработки программы специальной диспансеризации и реабилитации потомков облученных на производстве лиц. Принципы медицинского наблюдения потомков преконцептивно облученных на рабочих местах людей заключаются в следующем:

1. Выделение групп риска для специального диспансерного наблюдения и максимально полный охват профилактическими осмотрами.
2. Регулярное проведение скрининга для ранней диагностики патологических состояний на клинически бессимптомных стадиях.
3. Дифференцированный подход к ведению потомков на основе групп здоровья и групп диспансерного наблюдения.
4. Онконастороженность при проведении диспансеризации с целью диагностики онкопроцесса на начальных стадиях.
5. Проведение персонализированной первичной и вторичной профилактики заболеваний.
6. Разработка реабилитационных мероприятий и индивидуальных коррекционных программ.

Основные положения программы мониторинга здоровья потомков облученных на производстве работников представлены на схеме (рис. 50). Имеющаяся практика диспансерного наблюдения детского и взрослого населения, согласно приказам и клиническим рекомендациям МЗ РФ [425-427], при условии качественного выполнения всех объемов обследования пациентов, достаточно эффективна для скрининга распространенной патологии и ранней диагностики социально значимых болезней.

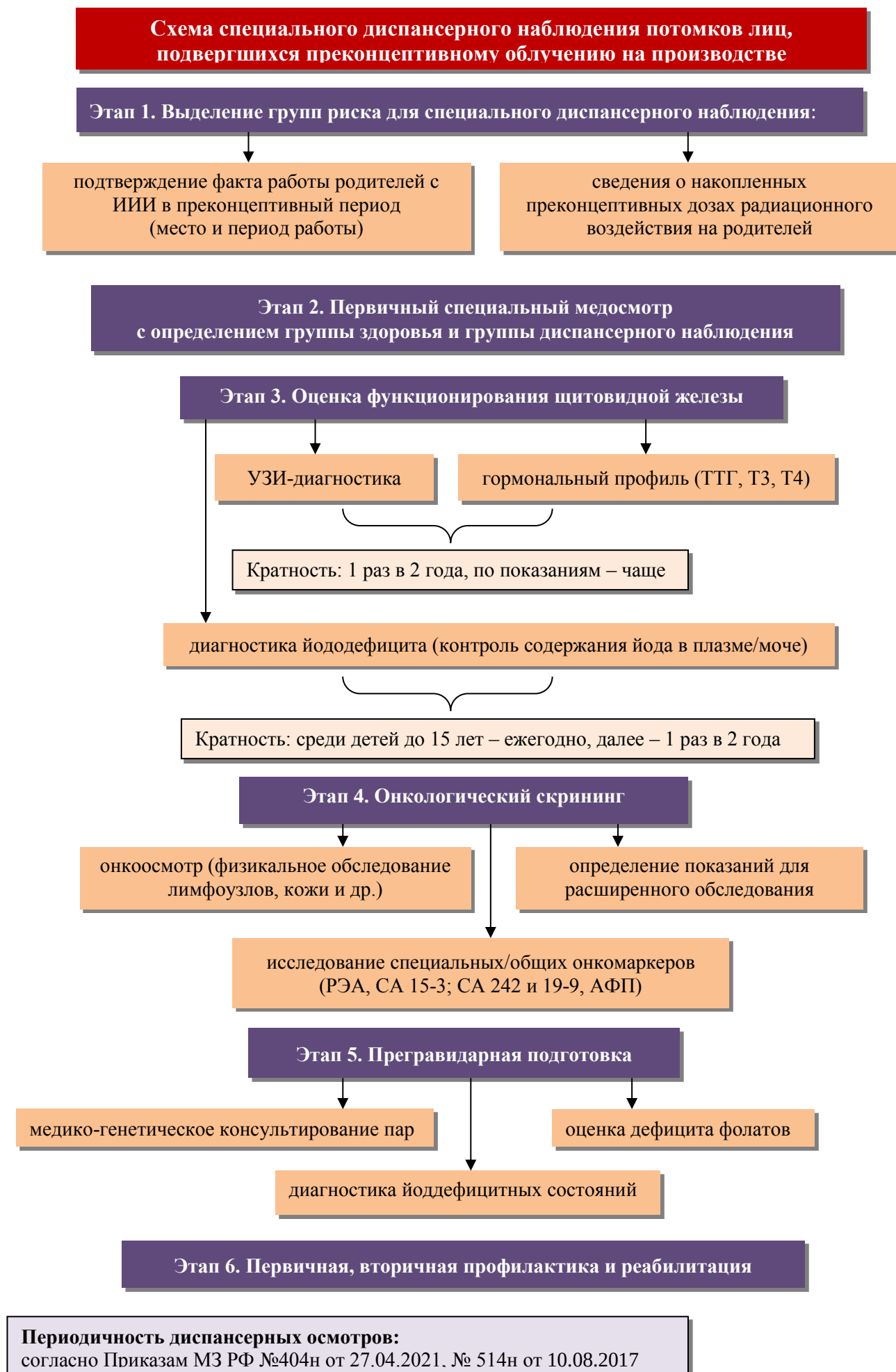


Рисунок 50 – Программа мониторинга здоровья потомков

Разработанная программа мониторинга здоровья потомков лиц, задействованных в работе с источниками ионизирующих излучений (ИИИ), предлагает усилить контроль некоторых заболеваний, вероятность развития которых среди потомков выше, чем в популяции. Так, предлагается расширение объема исследований, входящих в план диспансеризации, по диагностике тиреопатологии с регулярным УЗИ-мониторированием структурных изменений щитовидной железы, исследованием гормонального тиреоидного статуса (тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина) и анализом мочи / сыворотки крови на содержание йода, что особенно важно в педиатрической практике.

Учитывая возможную предрасположенность преконцептивно облученных потомков к канцерогенезу, рекомендуется усилить настороженность в отношении онкологических процессов и рассматривать диспансерное ведение с приоритетной позиции донозологической диагностики онкопатологии. Помимо планового онкоосмотра, включающего обязательное физикальное обследование лимфоузлов, кожи и других органов, необходимо тщательное обследование, регламентированное Приложением № 2 к порядку проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 N 404н («Перечень мероприятий скрининга и методов исследований, направленных на ранее выявление онкологических заболеваний») [425], и определение показаний для расширенного обследования, в том числе исследования специфических или общих онкомаркеров: РЭА – раковоэмбрионального антигена, СА 15-3 – муциноподобного гликопротеина; СА 242 и 19-9 – углеводных антигенов, АФП – альфа-фетопroteина.

Периодичность диспансерных осмотров, регламентированная приказами МЗ РФ для населения, является оптимальной для мониторинга здоровья потомков и не требует внесения дополнительных сроков наблюдения. Так, профилактический медицинский осмотр и диспансеризация проводятся в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам

медицинской помощи и территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи 1 раз в три года в возрасте от 18 до 39 лет включительно, затем в возрасте 40 лет и старше – ежегодно [426]. Согласно Порядку проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних [427], для педиатрической службы утверждена отдельная кратность лабораторной диагностики и осмотров специалистами, позволяющая, при соблюдении нормативов, качественно наблюдать потомков в возрасте 0-17 лет.

В рамках прегравидарной диспансеризации рекомендовано консультирование пациентов и информирование о нежелательности радиационного воздействия и минимизации рисков профессионального облучения в период до зачатия детей, поскольку следует расценивать пролонгированное преконцептивное облучение как фактор риска, который может оказать влияние на реализацию репродуктивной функции.

С целью ранней диагностики патологии плода, в семьях, где сами родители являются работниками радиационно-опасных предприятий, рекомендовано включение в прегравидарную подготовку медико-генетического консультирования пар с генетическим обследованием (кариотипированием, в т.ч. абортивного материала для выяснения этиологии репродуктивной потери, и по показаниям – трансцервикальной эмбриофетоскопии для морфологической оценки эмбриона и получения материала для цитогенетического исследования).

Наряду с оценкой дефицита фолатов, ассоциированного с развитием врожденных пороков развития, среди женщин из группы риска, связанного с профессиональной деятельностью, важна ранняя диагностика йоддефицитных состояний и своевременная коррекция препаратами йода за 3 месяца до зачатия. Так, согласно протоколу, рекомендованному Международной федерацией акушеров-гинекологов (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) [428], суточная доза препаратов йода на прегравидарном этапе составляет 150 мкг, после наступления беременности – повышается до 220-250 мкг и в период лактации должна быть повышена до 290 мкг.

Учитывая результаты факторных анализов, показавших, помимо преконцептивного облучения матерей, определяющий вклад нерадиационных факторов в виде вредных привычек родителей, особенностей вскармливания ребенка и акушерско-гинекологического анамнеза в развитии неблагоприятных исходов, рекомендована разъяснительная работа по формированию здоровьесохраняющего поведения на прегравидарном этапе.

В рамках оздоровления потомков показан комплекс мер, направленных на первичную профилактику заболеваний, реабилитационные мероприятия по восстановлению и вторичную профилактику обострений и прогрессирования имеющейся хронической патологии: лечебная физкультура, физиотерапевтическое лечение, терренкур, бальнеотерапия, дифференцированный массаж, терапия методом БОС (биологической обратной связи) и т.д. Безусловно, данный этап работы требует индивидуального подхода к спектру отклонений у каждого наблюдаемого и проведения оздоровительных мероприятий с учетом специфики и степени тяжести патологии.

Таким образом, потомки преконцептивно облученных на производстве людей нуждаются в расширении программы диспансерного наблюдения с учетом рисков для здоровья. Сверх перечня исследований, предусмотренных порядком проведения профилактических медицинских осмотров и диспансеризации [425-427], целесообразно внести оценку степени йодной недостаточности, особенно актуальной в детском возрасте и на прегравидарном этапе; усилить медицинский контроль нерадиационных факторов, определяющих развитие нежелательных исходов; проводить медико-генетическое консультирование семей; рассматривать ведение диспансерного наблюдения потомков с позиции онконастороженности в доклинической практике.

Целью регулярного и тщательного мониторинга здоровья потомков работников радиационно-опасных производств является своевременная диагностика патологических состояний и, как следствие, увеличение продолжительности и качества жизни людей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдаленные последствия пролонгированного производственного радиационного воздействия на родителей для здоровья необлученных потомков в настоящее время являются ключевой проблемой в вопросах безопасности персонала радиационных объектов. Практическая значимость анализа эффектов среди потомков после профессионального контакта родителей с источниками ионизирующих излучений состоит в охране здоровья, проведения постоянного наблюдения и реализации медико-социальных программ, направленных на коррекцию выявленных отклонений в когорте потомков облученных лиц.

В данной работе представлены результаты комплексного изучения неблагоприятных исходов среди потомков работников радиационно-опасного производства на примере первого отечественного предприятия атомной энергетики – производственного объединения «Маяк», функционирующего с 1948 г. Когорта работников ПО «Маяк» исключительна с научной точки зрения, поскольку характеризуется пролонгированным радиационным воздействием в суммарных дозах, иногда превышавших предельно допустимые уровни в годы становления производства. Кроме того, когорта работников ПО «Маяк» – единственная в своем роде по удельному вкладу женщин-работниц, составляющих четверть всего персонала, что позволило провести отдельный анализ эффектов профессионального радиационного воздействия на материнский организм. К дополнительным преимуществам когорты работников ПО «Маяк» для научного поиска эффектов среди потомков можно отнести индивидуальные измеренные дозы радиационного воздействия на производстве для каждого члена когорты, детальные сведения о сценарии профессионального облучения, длительный период эпидемиологического наблюдения за работниками и их потомками, верификацию медицинской информации по первоисточникам.

Диссертационное исследование отличалось многолетним и комплексным характером. В основу работы были положены результаты оцифровывания

информации из первичной медицинской документации при создании компьютерной базы данных «Регистр здоровья детского населения г. Озерска»; в зависимости от специфики исследования использовались соответствующие наборы эпидемиологических и статистических методов анализа.

Исследование базировалось на выборке из 25007 потомков, родившихся в ЗАТО г. Озерск в 1949-1973 гг., из которых 14580 человек составляли потомки работников ПО «Маяк», родившиеся после трудоустройства родителей на предприятие, и 10427 потомков необлученных на производстве родителей. Максимальная однородность групп достигнута фактом и единым периодом рождения потомков в ЗАТО, соразмерностью пропорций по полу, отсутствию различий в геоклиматических условиях и медико-санитарном обслуживании населения ЗАТО. Исследование характеризовалось длительным периодом рождения потомков (25 лет), многолетним периодом наблюдения (72 года, 1228741 человеко-год наблюдения) и высоким процентом известного жизненного статуса для членов когорты (95,8%).

Первая задача диссертационной работы заключалась в оценке антропометрического статуса новорожденных детей работников ПО «Маяк» в сравнении с потомками необлученных лиц. Установлено значимое превышение весоростовых показателей среди новорожденных потомков работников ПО «Маяк» по сравнению с контролем; расчет индексов пропорциональности развития подтвердил преобладание новорожденных с массой тела выше 3500 г среди потомков облученных на производстве людей; дополнительный анализ с учетом паритета родов и сроков гестации показал идентичные результаты. Отмечена статистически значимая, но слабая по силе корреляционная связь между преконцептивным производственным облучением родителей и весоростовыми параметрами новорожденных потомков.

Отдельный анализ антропометрии новорожденных от матерей-работниц ПО «Маяк» указал на бóльший процент крупновесных детей в группе в целом и среди девочек, чем в контроле. Факторный анализ обозначил четыре фактора, вносящих вклад в физическое развитие потомков и включающих



преконцептивное облучение матерей (15,3% дисперсии), антенатальный период (13,8% дисперсии), акушерско - гинекологический анамнез (13,5% дисперсии) и вредные привычки матерей (9,7% дисперсии).

Вторая задача диссертационного исследования включала оценку риска врожденных пороков развития у потомков работников ПО «Маяк». Проведена верификацией случаев ВПР, диагностированных не только при рождении потомков, но и в течение всего периода наблюдения за ними. Отмечено, что среди потомков работников ПО «Маяк» частота ВПР была выше, чем среди потомков необлученных родителей, хотя и статистически незначимо. В определенных категориях возраста родителей при рождении детей (31-35 лет и возрасте отцов 36 лет и старше) риск ВПР у потомков работников ПО «Маяк» был статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Период 1949-1953 гг., соответствующий процессу становления производства, отличался значимо более высоким риском ВПР среди потомков работников ПО «Маяк». Для этого периода были характерны: высокий удельный вес пороков органов пищеварения, весомый вклад матерей-работниц в возрасте 21-25 лет и значимые оценки риска в категории «нулевых доз» преко́нцептивного облучения гонад.

Наряду с отсутствием различий в общей структуре пороков, среди потомков необлученных родителей значимо чаще диагностировались хромосомные аномалии, в частности, синдром Дауна, и ВПР сердечных камер и соединений. Риск ВПР костно-мышечной системы среди потомков работников ПО «Маяк» был выше, но близко к статистически значимому уровню – 1,26 (95% ДИ 0,99-1,62). Анализ риска ВПР в зависимости от дозовых категорий показал неоднозначные итоги: значимо высокие коэффициенты риска при преко́нцептивном гамма-облучении семенников до 500 мГр и значимо низкий риск при преко́нцептивном облучении яичников в категориях 100,1-500 мГр и свыше 1 Гр. Важно подчеркнуть, что среди потомков с ВПР наблюдались более длительные периоды «накопления доз» от момента найма родителей на ПО «Маяк» до рождения детей, чем среди потомков без ВПР.

Отдельный анализ ВПР среди потомков матерей-работниц ПО «Маяк» по методу «случай-контроль в когорте» подтвердил отсутствие значимых различий с контролем в частоте и структуре пороков и посредством факторного анализа позволил определить количественный вклад преконцептивного облучения матерей, составляющий 21,5% дисперсии.

В ходе решения третьей задачи, которая состояла в проведении анализа неопухолевой заболеваемости детей (до 15-летнего возраста) работников ПО «Маяк», отмечены существенные различия с группой сравнения по целому ряду классов неопухолевой патологии. Так, среди потомков облученных родителей значимо чаще регистрировались заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта; патология кожи и подкожной клетчатки, в частности, аллергодерматозы; бронхиальная астма; патология нервной системы; болезни глаза и его придаточного аппарата, в том числе, патология глазных мышц и нарушения аккомодации и рефракции; заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани со значимым вкладом остеохондропатий и дорсопатий; хронический пиелонефрит среди девочек. Вместе с тем, среди потомков необлученных родителей до 15-летнего возраста чаще диагностировались умственная отсталость и «Расстройства психологического развития», среди детей раннего возраста – белково-энергетическая недостаточность и рахит.

Заслуживает внимания значимое преобладание среди потомков работников ПО «Маяк» болезней щитовидной железы и, прежде всего, йододефицитных состояний, которые отличались более ранним дебютом, чем в контроле, и относились к преконцептивному облучению родителей в области малых доз. Расчет относительного риска подтвердил статистическую значимость влияния факта преконцептивного пролонгированного производственного облучения родителей на развитие у детей тиреопатологии, и, в особенности, йододефицитных состояний щитовидной железы.

Следует отметить, что склонность к аллергопатологии, вовлеченности соединительной ткани и уязвимости щитовидной железы у детей работников

ПО «Маяк» согласуется с результатами других исследований в различных когортах потомков облученных родителей [107, 110, 299].

Отдельный анализ неопухолевой патологии среди детей работников ПО «Маяк», вместе с указанным выше превышением уровней заболеваемости по ряду нозологических групп, отметил высокую частоту полипатий, когда у одного ребенка одновременно диагностировалось несколько соматических заболеваний (5,2 в среднем). Расчет стандартизованного отношения неопухолевой заболеваемости в зависимости от категорий доз прекоцептивного внешнего гамма-облучения матерей выделил определенные дозовые категории и подтвердил статистически значимое превышение частоты указанных нозологических групп.

Факторный анализ эндокринной патологии у потомков облученных матерей обозначил первостепенный вклад нерадиационных факторов, а именно: вскармливание детей на первом году жизни (25,5% дисперсии), акушерский анамнез матерей (11,1% дисперсии), вредные привычки матерей (9,8% дисперсии), антропометрический статус новорожденных (7,3% общей дисперсии); и выделил 6,2% дисперсии на прекоцептивное облучение матерей с высокой факторной нагрузкой переменной «Доза на гонады» (0,8).

Несмотря на полученные результаты анализа неопухолевой заболеваемости детей работников ПО «Маяк» с многообразным перечнем патологии, частота которой была значимо выше среди потомков облученных лиц, было бы ошибочно считать прекоцептивное производственное облучение родителей единственным пусковым фактором для развития отклонений, поскольку каждая из рассмотренных патологий относится к гетерогенно-детерминированным болезням. Тем не менее, радиационное воздействие на родителей может приводить к нарушениям постнатального развития потомков из-за сдвигов в нейроэндокринной регуляции [354, 355], вследствие этого установленные особенности неопухолевой патологии среди потомков работников ПО «Маяк» могут быть полезны при проведении скрининговых осмотров потомков облученных лиц с целью донозологической диагностики этих состояний.

Четвертая задача диссертационного исследования была посвящена оценке канцерогенного риска в когорте потомков работников ПО «Маяк». Анализ онкологической смертности потомков не отметил статистически значимых различий с группой сравнения, за исключением некоторых локализаций ЗНО, частота которых была выше («ЗНО губы, полости рта и глотки» и ЗНО ободочной кишки) и ниже (ЗНО мочеполовых органов) среди потомков облученных родителей по сравнению с контролем. Расчет риска онкосмертности в зависимости от прекоцептивного внешнего гамма-облучения гонад родителей и собственного производственного внешнего гамма-облучения потомков не выявил значимого превышения коэффициентов риска ни в изученном диапазоне доз в целом, ни при рассмотрении по дозовым категориям.

Развернутый анализ гемобластозов, являющихся наиболее частой онкопатологией в детском возрасте, не показал существенных отличий структуры ЗНО кроветворной и лимфоидной тканей среди детей работников ПО «Маяк» от группы сравнения и от данных национальной статистики; причинно-значимая статистическая связь между производственным облучением родителей и гемобластозами у потомков не подтвердилась. Продление периода наблюдения за потомками до 25-летнего возраста не поменяло итоговых результатов, оценка избыточного относительного риска с учетом накопленных доз производственного внешнего гамма-облучения гонад родителей не выявила значимых коэффициентов риска.

Анализ случаев злокачественных новообразований центральной нервной системы, занимающих в педиатрической практике второе по частоте место после гемобластозов, наряду с отсутствием значимых различий в частоте, структуре, динамике, среднем возрасте манифестации ЗНО ЦНС, отметил некоторые особенности относительного риска. Если по сумме наблюдений и при разделении по полу риск ЗНО ЦНС среди потомков работников ПО «Маяк» был статистически незначимо выше, чем в группе сравнения, то анализ с учетом факта производственного облучения родителей показал значимо более высокие коэффициенты риска для потомков, матери которых подверглись

преконцептивному и гестационному внешнему гамма-облучению на ПО «Маяк». В то же время оценка избыточного относительного риска не выявила зависимости ЗНО ЦНС от прекоцептивного и внутриутробного внешнего гамма-облучения ни в целом, ни в различных дозовых категориях, что не дает возможности заявлять о прямой связи производственного облучения родителей с злокачественными опухолями ЦНС у потомков.

Отдельный анализ в рамках оценки канцерогенного риска был проведен среди потомков работниц ПО «Маяк». Прежде всего, представлялось важным оценить риск онкологии среди потомков работниц с установленным диагнозом профессионального заболевания – хронической лучевой болезнью – симптомокомплексом, возникающим после многократного радиационного воздействия в дозах, превышавших предельно допустимые. Так, накопленные дозы внешнего гамма-облучения более 1 Гр регистрировались у 60% матерей с профпатологией, средние значения доз весомерно превышали дозиметрические данные матерей без хронической лучевой болезни (для внешнего гамма-облучения – в 5,3 раза, для внутреннего облучения инкорпорированным  $^{239}\text{Pu}$  – в 3,5 раза). Среди потомков матерей с хронической лучевой болезнью был отмечен существенный удельный вес ЗНО кроветворной и лимфоидной тканей, но статистически значимых отличий риска онкопатологии по сравнению с контролем не обнаружено.

Как следующий шаг, был проведен анализ риска онкозаболеваемости среди потомков работниц ПО «Маяк» с учетом прекоцептивно-внешнего гамма-облучения репродуктивных органов при отсутствии производственного облучения отцов. В сочетании с идентичной структурой и частотой ЗНО в группах, среди потомков работниц, не подвергшихся облучению репродуктивных органов, наблюдалось значимое превышение частоты ЗНО головного мозга у мужчин и ЗНО тела матки. Дозовой зависимости между производственным прекоцептивным внешним гамма-облучением репродуктивных органов у работниц ПО «Маяк» и риском ЗНО у потомков не выявлено.

Анализ солидных раков в расширенной выборке потомков работниц ПО «Маяк» проводился с вычислением стандартизованного отношения онкозаболеваемости с использованием возрастно-половых стандартов национальной и региональной статистики. Отмечено, что среди потомков облученных матерей рак щитовидной железы для женщин старше 15 лет более чем в два раза превышал национальный стандарт – СОЗ 2,33 (1,01-4,51); для ЗНО головного мозга среди потомков старше 15 лет получено существенное превышение как национальных данных: СОЗ среди мужчин составлял 4,13 (1,64-8,37), среди женщин – 3,58 (1,11-8,32), так и региональных данных: для мужчин СОЗ 3,51 (1,39-7,10). Кроме того, ЗНО центральной нервной системы у потомков облученных матерей отличались ранним возрастом манифестации (в среднем,  $38,7 \pm 4,2$  года) при отсутствии случаев детского рака. В целом, средний возраст потомков облученных матерей на момент диагностики первичных солидных раков составлял 46,6 года (45 лет для всех ЗНО), что ощутимо ниже в сравнении с национальной статистикой (63 года) [382].

В итоге, разноплановый анализ канцерогенного риска среди потомков работников ПО «Маяк» указал на определенные локализации, риск ЗНО в которых среди потомков облученных родителей был значимо выше, чем в контроле, однако прямых доказательств связи ЗНО с производственным радиационным воздействием на родителей не получено. Учитывая сравнительно малое число случаев ЗНО в когорте потомков работников ПО «Маяк» на конец наблюдения и относительную молодость данной когорты, необходимо продолжение исследования, поскольку нельзя полностью исключить канцерогенную роль родительского облучения.

Пятой задачей исследования было проведение сравнительного анализа повозрастных показателей смертности среди потомков работников ПО «Маяк». Анализ перинатальных потерь и структурных компонентов, входящих в их состав (мертворождаемости и ранней неонатальной смертности) в сравнении с группой потомков необлученных родителей отметил значимо более высокий риск мертворождений среди потомков мужского пола – ОР 1,47 (1,02-2,14), за счет

вклада детей, только матери которых подвергались преко́нцептивному и гестационному профессиональному радиационному воздействию – 2,51 (1,5-4,21) и 1,86 (1,2-2,9), соответственно. Относительный риск перинатальных потерь с учетом календарного периода отметил значимые статистические различия исключительно для 1949-1953 гг., когда мертворождаемость и перинатальная смертность среди детей облученных родителей весо́мо превышали контроль: ОР 2,69 (1,46-4,95) и 2,12 (1,38-3,28), соответственно. Среди мальчиков от облученных родителей внутриутробная гибель плода наблюдалась в структуре перинатальных потерь значимо чаще, чем в контроле, и риск мертворождений был выше в категории возраста отцов 31-35 лет: ОР 3,2 (ДИ 1,08-9,51). Оценка риска перинатальных потерь с учетом преко́нцептивного и внутриутробного гамма-облучения показала мозаичное превышение риска, в особенности мертворождений, в определенных дозовых интервалах.

Исследование младенческой смертности и её структурных компонентов показало, что среди потомков необлученных родителей постнеонатальная и младенческая смертность в целом были статистически значимо выше, чем среди потомков работников ПО «Маяк». Отмечен весомый вклад инфекционной патологии в смертность до года в обеих группах и значимое преобладание в группе сравнения младенческой смертности вследствие инфекционных заболеваний. Расчет относительного риска смерти до года в зависимости от накопленных доз производственного преко́нцептивного внешнего гамма-облучения родителей выделил «нулевые дозы» преко́нцептивного облучения семенников, для которых риск смерти среди девочек был выше, что, однако, было обусловлено инфекционной патологией. Оценка избыточного относительного риска на единицу дозы преко́нцептивного производственного облучения отметила все категории накопленных доз внешнего гамма-облучения семенников, в которых риск был значимо ниже для потомков работников ПО «Маяк» по сравнению с контролем. Анализ нерадиационных факторов, в том числе, возраста и профессии родителей, показал более высокую частоту младенческой смертности среди потомков необлученных родителей в некоторых возрастных

категориях и значимые различия в группах по видам трудовой занятости родителей с более благоприятным материальным положением среди семей работников ПО «Маяк».

Отдельный анализ фетоинфантильных потерь среди работниц ПО «Маяк» отметил, что среди потомков, у которых только матери были работницами ПО «Маяк», наблюдалось значимое превышение ФИП, мертворождаемости и младенческой смертности. Как и ранее, период 1949-1953 гг. отличался более высокой частотой ФИП, мертворождаемости и младенческой смертности среди потомков облученных матерей по сравнению с контролем. Внутриутробная гибель плода в структуре ФИП значимо чаще регистрировалась среди детей работниц ПО «Маяк». В возрасте до 20 лет риск ФИП среди матерей-работниц ПО «Маяк» был значимо выше для девочек – 2,42 (1,25-4,67) и для обоих полов – 2,16 (1,37-3,4). В определенных категориях доз прекоцептивного облучения яичников риск мертворождений был существенно выше по сравнению с контролем.

Оценка детской и дорепродуктивной смертности потомков работников ПО «Маяк» указала на более высокий уровень данных видов смертности среди потомков необлученных родителей. При этом значимый вклад в структуру вносили состояния перинатального периода и инфекционные болезни в раннем возрасте, которые в качестве причин смерти наблюдались значимо чаще среди потомков необлученных родителей. В категориях возраста родителей на момент рождения детей 21-25 лет и 31-35 лет риск смерти потомков в первые пять лет жизни и до 15-летнего возраста в основной группе был статистически значимо ниже. Значимого превышения оценок риска в зависимости от накопленных прекоцептивных доз производственного внешнего гамма-облучения родителей не установлено.

Итоговый анализ общей смертности отметил более низкий риск среди потомков работников ПО «Маяк»: для потомков женского пола – ОР 0,78 (0,69-0,88) и обоих полов – 0,89 (0,83-0,95). Аналогично ранее представленным результатам, риск смерти от инфекционной патологии, отдельных состояний



перинатального периода и, кроме того, болезней органов дыхания среди потомков необлученных родителей был значимо выше, чем среди потомков работников ПО «Маяк». Анализ смертности с учетом категорий возраста потомков выделил несколько интервалов, в которых смертность значимо преобладала в группе сравнения. Сравнение с данными национальной статистики указало на значимо меньшую смертность от всех причин среди потомков мужского пола в обеих группах и среди потомков женского пола в основной группе. Анализ «доза-эффект» в зависимости от накопленных доз преконцептивного внешнего гамма-облучения родителей на производстве не отметил значимого превышения риска смерти потомков работников ПО «Маяк» над контролем.

Детальный анализ трудовой занятости родителей и жилищно-бытовых условий проживания семей во всей исследуемой когорте обозначил более комфортные условия и лучший материальный статус среди персонала ПО «Маяк», чем среди семей, где родители были работниками городских организаций или студентами.

В итоге, анализ повозрастных показателей смертности отметил значимое превышение риска смерти среди потомков облученных родителей только при рассмотрении ранних категорий: перинатальной смертности и, в особенности, мертворождаемости. При этом важно отметить особый вклад производственного облучения матерей календарный период 1949-1953 гг., для которого были характерны наиболее высокие дозовые нагрузки на персонал развивающегося атомного производства. Более низкие уровни смертности в последующих возрастных градациях на данный момент можно объяснить «эффектом здорового рабочего» в когорте работников ПО «Маяк» и лучшими материально-бытовыми условиями их семей, что не могло не сказаться на заболеваемости и смертности потомков. Представляется очевидным, что, если для ранних периодов онтогенеза биологический фактор является определяющим для жизнеспособности потомков, то в дальнейшем на первый план выходят вопросы социального окружения ребенка, в том числе ухода за детьми и материального благополучия семей.

Заключительной задачей исследования стала разработка методических подходов к медико-эпидемиологическому мониторингу состояния здоровья потомков облученных лиц. С целью организации ретроспективного наблюдения за состоянием здоровья населения ЗАТО г. Озерск, включая потомков работников ПО «Маяк», в течение десяти лет проводится введение медико-социальных сведений в компьютерную базу данных Регистр здоровья детского населения г. Озерска. На текущий момент Регистр содержит информацию о 28370 жителях 1946-1984 гг.р., что соответствует 1132932 введенным диагнозам, 495863 из них относятся к впервые установленной патологии. База данных и программа ЭВМ к ней имеют свидетельства государственной регистрации в Федеральной службе по интеллектуальной собственности.

Выявленные в ходе исследования специфические характеристики здоровья потомков послужили фундаментом для разработки Программы специальной диспансеризации потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию на производстве, основными принципами которой являются максимальный охват, регулярность, онконастороженность и персонализированный подход при проведении медицинских осмотров. Внесены конкретные предложения по кратности осмотров и улучшению донозологической диагностики некоторых состояний, вероятность развития которых среди потомков облученных лиц выше, чем в популяции.

К основным ограничениям данного исследования относились следующие проблемы:

- малая сохранность первичной документации и отсутствие полных сведений в архивных материалах;
- сложности с уточнением жизненного статуса потомков, особенно для лиц, выбывших из города;
- в некоторых рассматриваемых категориях (дозовых, возраста родителей, календарных интервалов, конкретных нозологий и т.п.) статистическая мощность анализа была недостаточной для формулирования окончательных выводов;

- отсутствие сведений о нерадиационных факторах для каждого члена когорты, не позволившее провести в настоящее время развернутый факторный анализ;
- средний возраст наблюдаемой когорты потомков относительно невысокий ( $55,1 \pm 13,6$  лет), вследствие этого исследуемые эффекты проявятся позже, что требует дальнейшего наблюдения.

## ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ антропометрического статуса новорожденных детей работников ПО «Маяк» показал значимое превышение весоростовых показателей в сравнении с потомками необлученных лиц. Факторный анализ физического развития потомков работниц ПО «Маяк» отметил фактор преконцептивного облучения матерей, значимость антенатального периода, акушерско – гинекологического анамнеза и вредных привычек матерей.

2. Риск ВПР среди потомков облученных родителей был значимо выше в период 1949-1953 гг., в категориях возраста родителей при рождении детей 31-35 лет и возрасте отцов 36 лет и старше; риск хромосомных аномалий и ВПР сердечных камер и соединений был ниже среди потомков облученных родителей. Факторный анализ ВПР среди потомков работниц ПО «Маяк» определил количественный вклад фактора преконцептивного облучения матерей, составляющий 21,5% дисперсии.

3. Среди детей работников ПО «Маяк» отмечена более высокая частота патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта; нервной системы; аллергодерматозов; бронхиальной астмы; болезней глаз и придаточного аппарата; заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани со значимым вкладом остеохондропатий и дорсопатий; хронического пиелонефрита (среди девочек); тиреопатологии и, в особенности, йододефицитных состояний; более

низкая частота умственной отсталости и расстройств психологического развития. Среди потомков работниц ПО «Маяк» наблюдалась высокая частота полипатий (в среднем, 5,2 соматических заболеваний у ребенка); отмечены дозовые категории преконцептивного внешнего гамма-облучения яичников со значимым превышением ряда неопухоловой патологии; факторный анализ эндокринной патологии выделил нерадиационные факторы (вскармливание детей на первом году жизни, акушерский анамнез и вредные привычки матерей, весоростовые параметры новорожденных) и фактор преконцептивного облучения матерей.

4. Канцерогенный риск некоторых ЗНО («ЗНО губы, полости рта и глотки», ЗНО ободочной кишки; ЗНО ЦНС среди потомков работниц ПО «Маяк») среди потомков облученных родителей был значимо выше, чем в контроле, хотя прямая связь ЗНО с преконцептивным облучением родителей не доказана. Среди потомков облученных матерей ЗНО щитовидной железы у женщин (СОЗ 2,33 (1,01-4,51)) и ЗНО головного мозга (СОЗ среди мужчин 4,13 (1,64-8,37), среди женщин – 3,58 (1,11-8,32)) значимо превышали национальный стандарт онкозаболеваемости и отличались более ранним возрастом дебюта (46,6 лет); превышение регионального стандарта получено для ЗНО головного мозга у мужчин СОЗ 3,51 (1,39-7,10).

5. Относительный риск перинатальной смертности и мертворождаемости среди потомков работников ПО «Маяк» был значимо выше в период становления предприятия (1949-1953 гг.). Фетоинфантильные потери, мертворождаемость и младенческая смертность среди потомков работниц ПО «Маяк» значимо превышали контроль, включая период 1949-1953 гг. Последующие возрастные категории смертности отличались более низким уровнем среди потомков работников ПО «Маяк» по сравнению с потомками необлученных родителей.

6. Разработаны подходы по совершенствованию медико-эпидемиологического мониторинга состояния здоровья потомков облученных лиц; зарегистрирована компьютерная база данных «Регистр здоровья детского населения г. Озерска», сформирована Программа специальной диспансеризации потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию на производстве.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью мониторинга и охраны здоровья потомков работников, контактирующих с источниками внешнего гамма-излучения на рабочих местах, рекомендовано:

1. Расширить объем исследований, входящих в план регламентированной диспансеризации, по выявлению патологии щитовидной железы с регулярным УЗИ-мониторированием структурных изменений, оценкой гормонального статуса (тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина) и анализом мочи / сыворотки крови на содержание йода.

2. Рассматривать диспансерное ведение потомков облученных на производстве людей с позиции онконастороженности с целью доклинической диагностики онкопроцессов.

3. В рамках прегравидарной диспансеризации рекомендовано медико-генетическое консультирование, информирование об обосновании риска профессионального облучения в преконцептивный период и здоровьесберегающем поведении, включающем отказ будущих родителей от вредных привычек.

4. Проведение ранней диагностики йоддефицитных состояний и своевременной коррекции препаратами йода за 3 месяца до зачатия.

5. Реализация комплекса мер, направленных на первичную и вторичную профилактику заболеваний, с позиции персонализированного подхода.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Продолжение эпидемиологического мониторинга здоровья потомков работников ПО «Маяк», учитывая относительно молодой средний возраст исследуемой когорты.
2. Анализ эффектов преконцептивного облучения в зависимости от возможного влияния других видов облучения (нейтронного, внутреннего облучения инкорпорированным плутонием-239 и др.).
3. Определение коэффициентов риска неблагоприятных исходов для здоровья потомков работников ПО «Маяк» в зависимости от темпов накопления суммарных доз профессионального радиационного воздействия на родителей.
4. Накопление сведений и анализ возможного влияния нерадиационных факторов во всей когорте потомков.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПР – врожденные пороки развития

ВУРС – Восточно-Уральский радиоактивный след

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗАТО – закрытое административно-территориальное образование

ЗНО – злокачественное новообразование

ИИИ – источники ионизирующих излучений

ИОР – избыточный относительный риск

ЛПЭ – линейная передача энергии

МКБ – международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем

МКРЗ – Международная комиссия по радиационной защите

мтДНК – митохондриальная ДНК

НКДАР ООН – Научный комитет Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПО – производственное объединение

СОЗ – стандартизованное отношение заболеваемости

ФИП – фетоинфантильные потери

ЦНС – центральная нервная система

ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция

ЩЖ – щитовидная железа

ABCC (Atomic Bomb Casualty Commission) – Комиссия по жертвам атомной бомбардировки

BEIR – Комитет по биологическим эффектам ионизирующей радиации

CE – клеточные эквиваленты

DD – Удваивающая доза

FISH – метод флуоресцентной гибридизации in situ

RERF (Radiation Effects Research Foundation) – Фонд исследования радиационных эффектов

SMR – стандартизованное отношение смертности

SNP (Single Nucleotide Polymorphism) – анализ точечного нуклеотидного полиморфизма



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Научные основы радиационной защиты в современной медицине: 2 т. Т. 1. Лучевая диагностика / М.И. Балонов, В.Ю. Голиков, А.В. Водоватов [и др.]; отв. ред. М.И. Балонов. – СПб.: НИИРГ имени проф. П.В. Рамзаева, 2019. – 320 с.
2. Повышенная вариабельность генома в соматических клетках у потомства самок мышей, подвергнутых острому рентгеновскому облучению в преконцептивный период / М.Г. Ломаева, Г.В. Васильева, Л.А. Фоменко [и др.] // Генетика. – 2011. – Т. 47, № 10. – С. 1371–1377.
3. Бударков, В.А. Аномалии развития у потомков кур, подвергнутых хроническому воздействию  $^{131}\text{I}$  / В.А. Бударков // Сельскохозяйственная биология. – 2015. – Т. 50, № 2. – С. 225–236.
4. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер с англ. / общ. ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. – Москва: ООО ПКФ «Алана», 2009. – 344 с.
5. Nakamura, N. History of radiation genetics: light and darkness / N. Nakamura // International journal of radiation biology. – 2019. – Vol. 95, № 7. – P. 999–1014.
6. Абилов, С.К. Химические мутагены и генетическая токсикология / С.К. Абилов // Природа. – 2012. – № 10 (1166). – С. 39–46.
7. Ильин, Л.А. Радиационная гигиена: учебник / Л.А. Ильин, И.П. Коренков, Б.Я. Наркевич. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 416 с.
8. Радиационная цитогенетика / Э.А. Демина, М.А. Пилипинская, Ю.И. Петунин, Д. А. Ключин. – Киев: Здоров'я, 2009. – 368 с.
9. Ярмоненко, С.П. Радиобиология человека и животных / С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон. – Москва: Высшая школа, 2004. – 549 с.
10. Linet, M.S. Pediatric Considerations Before, During, and After Radiological or Nuclear Emergencies. Technical Report / M.S. Linet, Z. Kazzi, J.A. Paulson // Pediatrics. – 2018. – Vol. 142(6). – P. 1–20.

11. Литтл, Д.Б. Немишенные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям / Д.Б. Литтл // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2007. – Т.47, № 3. – С. 262–272.
12. Нефёдов, И.Ю. Наследственные последствия облучения обоих родителей (экспериментальное исследование на крысах линии Вистар): автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук / Нефёдов Игорь Юрьевич – Обнинск, 1998. – 52 с.
13. Mutagenic effects of ionizing radiation on immature rat oocytes / J. Asakawa, Y. Kamiguchi, K. Kamiya, N. Nakamura // Radiation Research. – 2014. – Vol. 182, № 4. – P. 430–434.
14. Бычковская, И.Б. Немутагенные немишенные радиационные эффекты. Наследуемое снижение жизнеспособности клеток, индуцированное лучевыми воздействиями в малых дозах / И.Б. Бычковская // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 246–258.
15. Воробцова, И.Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенности к канцерогенезу / И.Е. Воробцова // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 4. – С. 490–493.
16. Геномная нестабильность, выявляемая микроядерным тестом, у потомства F1-поколения мышей, подвергнутых воздействию ионизирующей радиации / Л.А. Фоменко, М.Г. Ломаева, В.Г. Безлепкин, А.И. Газиев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2006. – Т. 46, № 4. – С. 431–435.
17. Адаптивный ответ у потомков первого поколения, родители которых подверглись хроническому облучению / А.В. Аклеев, А.В. Алещенко, В.Я. Готлиб [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2007. – Т.47, №5. – С.550–557.
18. Epigenetic dysregulation underlies radiation-induced transgenerational genome instability in vivo / I. Koturbash, M. Baker, J. Loree [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2006. – Vol. 66, № 2. – P. 327–330.
19. Yushkova, E. Genetic mechanisms of formation of radiation-induced instability of the genome and its transgenerational effects in the descendants of chronically

irradiated individuals of *Drosophila melanogaster* / E. Yushkova // Radiation and environmental biophysics. – 2020. – Vol. 59, №2. – P. 221–236.

20. Башлыкова, Л.А. Наследование цитогенетических и молекулярно-генетических эффектов в клетках костного мозга животных при хроническом воздействии ионизирующего излучения / Л.А. Башлыкова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2017. – Т. 19, № 2-3. – С. 420–425.

21. Yushkova, E. Radiobiological features in offspring of natural populations of *Drosophila melanogaster* after Chernobyl accident / E. Yushkova // Environmental and molecular mutagenesis. – 2022. – Vol. 63, № 2. – P. 84–97.

22. Ingestional and transgenerational effects of the Fukushima nuclear accident on the pale grass blue butterfly / W. Taira, A. Hiyama, C. Nohara [et al.] // Journal of radiation research. – 2015. – Vol. 56, Suppl 1. – i 2–i 18.

23. Расина, Л.Н. Корреляционный анализ связей между показателями метаболических процессов в организме мелких млекопитающих зоны радиоактивного загрязнения / Л.Н. Расина, А.Н. Вараксин // Экологические системы и приборы. – 2017. – № 5. – С. 39–45.

24. Characteristics of induced mutations in offspring derived from irradiated mouse spermatogonia and mature oocytes / Y. Satoh, J.I. Asakawa, M. Nishimura [et al.] // Sci Rep. – 2020. Vol. 10, № 1. – P. 37.

25. Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уретаном, у потомков мышей-самцов BALB/C, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению / А.В. Панченко, С.Е. Пигарев, Е.И. Федорос [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 246–252.

26. Li, X. Radiation induces stress and transgenerational impacts in the cricket, *Acheta domesticus* / X. Li, C.D. Rollo // International journal of radiation biology. – 2022. – Vol. 98, № 6, – P. 1098–1105.

27. Sangsuwan, T. Transgenerational effects of gamma radiation dose and dose rate on *Drosophila* flies irradiated at an early embryonal stage / T. Sangsuwan, M. Mannervik, S. Haghdooost // Mutation research. Genetic toxicology and environmental mutagenesis. – 2022. – Vol. 881. – P. 503523.

28. Dubrova, Y.E. Radiation-induced transgenerational effects in animals / Y.E. Dubrova, E.I. Sarapultseva // International journal of radiation biology. – 2022. – Vol. 98, № 6. – P. 1047–1053.
29. Специфика формирования родительских групп животных при определении влияния малых доз радиации на когнитивные функции потомства / В.В. Панфилова, О.И. Колганова, О.Ф. Чибисова, Л.П. Жаворонков // Радиационная гигиена. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 34–39.
30. Экстраполяция экспериментальных данных на человека: принципы, подходы, обоснование методов и их использование в радиобиологии (Практическое руководство) / Н.Г. Даренская, И.Б. Ушаков, И.В. Иванов [и др.] — М.; Воронеж: Истоки, 2004. — 231 с.
31. Минина, В.И. Спонтанные и индуцированные химическими мутагенами хромосомные aberrации и генетический полиморфизм / В.И. Минина // Медицинская генетика. – 2011. – № 9. – С. 11–19.
32. Neel, J.V. The Children of Atomic Bomb Survivors: A Genetic Study / J.V. Neel, W.J. Schull. – Washington, D.C.: National Academy Press, 1991. – 518 p.
33. Ozasa, K. Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring / K. Ozasa, E.J. Grant, K.J. Kodama // Epidemiol. – 2018. – Vol. 28, № 4. – P. 162–169.
34. No evidence of increased mutation rates at microsatellite loci in offspring of A-bomb survivors / M. Kodaira, H. Ryo, N. Kamada [et al.] // Radiation Research. – 2010. – Vol. 173, № 2. – P. 205–213.
35. Nakamura, N. Genetic effects of radiation in atomic-bomb survivors and their children: past, present and future / N. Nakamura // J Radiat Res (Tokyo). – 2006. Vol. 47 (Suppl B). – B67–B73.
36. Jordan, B. Hiroshima/Nagasaki survivors and their offspring: results of longterm epidemiological studies / B. Jordan // Med Sci (Paris). – 2018. – Vol. 34, № 2. – P. 171–178.

37. Datesman, A.M. Radiobiological shot noise explains Three Mile Island biodosimetry indicating nearly 1,000 mSv exposures / A.M. Datesman // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 10933.
38. Chromosome Aberrations in a Group of People Exposed to Radioactive Releases from the Three Mile Island Nuclear Accident and Inferences for Radiation Effects / M.P. Little, R. Wakeford, M. Hatch [et al.] // *Radiation research*. – 2021. – Vol. 195, № 6. – P. 584–589.
39. The results of dynamic cytogenetic study of children and teenagers living on the radiation-contaminated territories after Chernobyl accident / A.V. Sevan'kaev, G.F. Mikhailova, O.I. Potetnya [et al.] // *20 Years After the Chernobyl Accident: Past, Present and Future*. – New-York, 2007. – P. 23–38.
40. Индивидуальные особенности трансгенерационной геномной нестабильности у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (цитогенетические и иммуногенетические показатели) / И.И. Сусков, Н.С. Кузьмина, В.С. Сускова [и др.] // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2008. – Т. 48, № 3. – С. 278–286.
41. Analysis of genomic instability in the offspring of fathers exposed to low doses of ionizing radiation / A. Aghajanyan, N. Kuzmina, A. Sipyagyna [et al.] // *Environ Mol Mutagen*. – 2011. – Vol. 52, № 7. – P. 538–546.
42. Балева, Л.С. Роль геномной нестабильности в формировании стохастической патологии у детей ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, С.А. Зотова // *Медицина: теория и практика*. – 2019. – Т. 4, спецвыпуск. – С. 65–66.
43. Follow-up studies on genome damage in children after Chernobyl nuclear power plant accident / A. Fucic, A. Aghajanyan, V. Druzhinin [et al.] // *Arch Toxicol*. – 2016. – Vol. 90, № 9. – P. 2147–2159.
44. Lack of transgenerational effects of ionizing radiation exposure from the Chernobyl accident / M. Yeager, M.J. Machiela, P. Kothiya [et al.] // *Science*. – 2021. – Vol. 372, № 6543. – P. 725–729.

45. Анализ и ретроспективная оценка результатов цитогенетических обследований населения Казахстана, подвергавшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, и их потомков / К.Н. Апсаликов, Т.Ж. Мулдагалиев, Т.И. Белихина [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2013. – № 1 (9). – С. 42-49.
46. Абильдинова, Г.Ж. Показатели нестабильности хромосомного аппарата у населения, пострадавшего в результате ядерных взрывов на Семипалатинском полигоне / Г.Ж. Абильдинова, Н.П. Кулешов, Г.С. Святова // Генетика. – 2003. – Т. 39, № 8. – С. 1123.
47. Снигирева, Г.П. Возможности использования цитогенетических методов при обследовании населения, подвергшегося облучению в результате ядерных взрывов на Семипалатинском полигоне / Г.П. Снигирева, Н.Н. Новицкая // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2011. – № 11-1. – С. 17.
48. Deviation from Mendelian transmission of autosomal SNPs can be used to estimate germline mutations in humans exposed to ionizing radiation / H.P. Leite Filho, I.P. Pinto, L.G. Oliveira [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 10. – e 0233941.
49. Suto, Y. Review of Cytogenetic analysis of restoration workers for Fukushima Daiichi nuclear power station accident / Y. Suto // Radiation protection dosimetry. – 2016. – Vol. 171, № 1. – P. 61–63.
50. Cytogenetic studies for a group of people living in Japan 1 year after the Fukushima nuclear accident / Y. Chen, P.K. Zhou, X.Q. Zhang // Radiation protection dosimetry. – 2014. – Vol. 159 (1-4). – P. 20–25.
51. S M J M, Gh.M. Is Induction of Anomalies in Lymphocytes of the Residents of High Background Radiation Areas Associated with Increased Cancer Risk? / Gh.M S M J M, M.P. S A R M // J Biomed Phys Eng. – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 367–372.
52. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of individuals living in high background radiation areas of Ramsar, Iran / F. Zakeri, M.R. Rajabpour, S.A. Haeri [et al.] // Radiat Environ Biophys. – 2011. – Vol. 50, № 4. – P. 571–578.

53. Saini, D. Evaluation of natural chronic low dose radiation exposure on telomere length and transcriptional response of shelterin complex in individuals residing in Kerala coast, India / D. Saini, V. Jain, B. Das // *Mutat Res.* – 2022. – Vol. 825. – P. 111797.
54. Chronic exposure of humans to high level natural background radiation leads to robust expression of protective stress response proteins / S. Nishad, P.K. Chauhan, R. Sowdhamini, A. Ghosh // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1, P. 1777.
55. Ahmad, S. Effects of chronic low level radiation in the population residing in the high level natural radiation area in Kerala, India: employing heritable DNA mutation studies / S. Ahmad, P.K. Koya, M. Seshadri // *Mutat Res.* – 2013. – Vol. 751, № 2. – P. 91–95.
56. Das, B. No evidence of telomere length attrition in newborns from high level natural background radiation areas in Kerala coast, south west India / B. Das, D. Saini, M. Seshadri // *Int J Radiat Biol.* – 2012. – Vol. 88, № 9. – P. 642–647.
57. Cytogenetic studies on newborns from high and normal level natural radiation areas of Kerala in southwest coast of India / E.N. Ramachandran, C.V. Karuppasamy, V.D. Cheriyan [et al.] // *Int J Radiat Biol.* – 2013. – Vol. 89, № 4. – P. 259–267.
58. Chen, D. Chromosome aberration, cancer mortality and hormetic phenomena among inhabitants in areas of high background radiation in China / D. Chen, L. Wei // *J Radiat Res.* – 1991. – Vol. 32, Suppl 2. – P. 46–53.
59. Effect of high-level natural radiation on chromosomes of residents in southern China / I. Hayata, C. Wang, W. Zhang [et al.] // *Cytogenet Genome Res.* – 2004. – Vol. 104 (1-4). – P. 237–239.
60. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer / J.D. Boice Jr, E.J. Tawn, J.F. Winther [et al.] // *Health Phys.* – 2003. – Vol. 85, № 1. – P. 65–80.
61. A pilot study examining germline minisatellite mutations in the offspring of Danish childhood and adolescent cancer survivors treated with radiotherapy / G.S. Rees, M.Z. Trikić, J.F. Winther [et al.] // *Int J Radiat Biol.* – 2006. – Vol. 82, № 3. – P. 153–160.

62. Pathogenic Germline Mutations in DNA Repair Genes in Combination With Cancer Treatment Exposures and Risk of Subsequent Neoplasms Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer / N. Qin, Z. Wang, Q. Liu, [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38, № 24. – P. 2728–2740.
63. Meistrich, M.L. Risks of genetic damage in offspring conceived using spermatozoa produced during chemotherapy or radiotherapy / M.L. Meistrich // *Andrology.* – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 545–558.
64. Is chromosome radiosensitivity and apoptotic response to irradiation correlated with cancer susceptibility? / Z. Docherty, A. Georgiou, C. Langman [et al.] // *Int J Radiat Biol.* – 2007. – Vol. 83, № 1. – P. 1–12.
65. The heritability of G2 chromosomal radiosensitivity and its association with cancer in Danish cancer survivors and their offspring / G.B. Curwen, K.K. Cadwell, J.F. Winther [et al.] // *Int J Radiat Biol.* – 2010. – Vol. 86, № 11. – P. 986–995.
66. Retrospective biodosimetry among United States radiologic technologists / P. Bhatti, D.L. Preston, M.M. Doody [et al.] // *Radiation research.* – 2007. – Vol. 167, № 6. – P. 727–734.
67. Association of chromosome translocation rate with low dose occupational radiation exposures in U.S. radiologic technologists / M.P. Little, D. Kwon, K. Doi [et al.] // *Radiation research.* – 2014. – Vol. 182, № 1. – P. 1–17.
68. Increased frequency of chromosome translocations in airline pilots with long-term flying experience / L.C. Yong, A.J. Sigurdson, E.M. Ward [et al.] // *Occupational and environmental medicine.* – 2009. – Vol. 66, № 1. – P. 56–62.
69. Chromosome Translocations and Cosmic Radiation Dose in Male U.S. Commercial Airline Pilots / B. Grajewski, L.C. Yong, S.J. Bertke [et al.] // *Aerospace medicine and human performance.* – 2018. – Vol. 89, № 7. – P. 616–625.
70. Germline minisatellite mutations in workers occupationally exposed to radiation at the Sellafield nuclear facility / E.J. Tawn, G.B. Curwen, G.S. Rees, P. Jonas // *J Radiol Prot.* – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 21–36.



71. Окладникова, Н.Д. Цитогенетическая характеристика соматических клеток у первого поколения облученных людей / Н.Д. Окладникова, Л.Е. Бурак, Н.Н. Дудченко // Вопросы радиационной безопасности. – 2005. – № 1 (37). – С. 45–48.
72. Изучение нестабильности генома потомков в семьях работников ПО «Маяк»: минисателлит СЕВ1 / Г.Г. Русинова, И.В. Глазкова, Т.В. Азизова [и др.] // Генетика. – 2014. – Т. 50, № 11. – С. 1354–1362.
73. Тельнов, В.И. Распределение генетических маркеров у потомков облученных людей / В.И. Тельнов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2008. – Т. 48, № 5. – С. 545–552.
74. Отдаленные и трансгенерационные молекулярно-генетические эффекты пролонгированного воздействия ионизирующей радиации у работников предприятия ядерной промышленности / В.Г. Безлепкин, Е.Н. Кириллова, М.Л. Захарова [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 20–32.
75. Very low-level heteroplasmy mtDNA variations are inherited in humans / Y. Guo, C.I. Li, Q. Sheng [et al.] // J Genet Genomics. – 2013. – Vol. 40, № 12. – P. 607–615.
76. Sankaranarayanan, K. Ionizing radiation and genetic risks XIV. Potential research directions in the post-genome era based on knowledge of repair of radiation-induced DNA double-strand breaks in mammalian somatic cells and the origin of deletions associated with human genomic disorders / K. Sankaranarayanan, J.S. Wassom // Mutat Res. – 2005. – Vol. 578, № 1-2. – P. 333–370.
77. Ослина, Д.С. Передача радиационно-индуцированной геномной нестабильности от облученных родителей потомкам / Д.С. Ослина, В.Л. Рыбкина, Т.В. Азизова // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 10–18.
78. Котеров, А.Н. Новые факты об отсутствии индукции нестабильности генома при малых дозах радиации с низкой ЛПЭ и соответствующие выводы о пороге эффекта в сообщении НКДАР-2012 / А.Н. Котеров // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2014. – Т. 54, № 3. – С. 309–312.

79. Dubrova, Yu. E. Mutation induction in the mouse and human germline / Yu. E. Dubrova // Russian Journal of Genetics. – 2016. – Vol. 52, № 1. – P. 17–28.
80. Field Study of the Possible Effect of Parental Irradiation on the Germline of Children Born to Cleanup Workers and Evacuees of the Chornobyl Nuclear Accident / D. Bazyka, M. Hatch, N. Gudzenko [et al.] // Am J Epidemiol. – 2020. – Vol. 189, № 12. – P. 1451–1460.
81. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventeenth Report: Further consideration of the incidence of cancers around the nuclear installations at Sellafield and Dounreay. – Public Health England, 2016. – 284 p.
82. Epidemiological studies of atomic bomb radiation at the Radiation Effects Research Foundation / K. Ozasa, H.M. Cullings, W. Ohishi [et al.] // Int J Radiat Biol. 2019. – Vol. 95, № 7. – P. 879–891.
83. Long-term radiation-related health effects in a unique human population: lessons learned from the atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki / E.B. Douple, K. Mabuchi, H.M. Cullings [et al.] // Disaster Med Public Health Prep. – 2011. – Suppl 1. – S 122–133.
84. Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study / Y. Tatsukawa, J.B. Cologne, W.L. Hsu [et al.] // Journal of radiological protection. – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 281–293.
85. Mortality among the offspring (F1) of atomic bomb survivors, 1946-85 / Y. Yoshimoto, W.J. Schull, H. Kato, J.V. Neel // J Radiat Res. – 1991. – Vol. 32, № 4. – 327–351.
86. Cancer incidence in children and young adults did not increase relative to parental exposure to atomic bombs / S. Izumi, K. Koyama, M. Soda, A. Suyama // Br J Cancer. – 2003. – Vol. 89, № 9. – 1709–1713.
87. Risk of Death among Children of Atomic Bomb Survivors after 62 Years of Follow-up: A Cohort Study / E.J. Grant, K. Furukawa, R. Sakata [et al.] // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16, № 13. – P. 1316–1323.

88. Cohort Study Protocol: A Cohort of Korean Atomic Bomb Survivors and Their Offspring / S.G. Moon, A. Jeong, Y. Han [et al.] // J Prev Med Public Health. – 2023. – Vol. 56, № 1. – P. 1–11.
89. Health effects of radiation and other health problems in the aftermath of nuclear accidents, with an emphasis on Fukushima / A. Hasegawa, K. Tanigawa, A. Ohtsuru [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 386, № 9992. – P. 479–488.
90. Состояние здоровья детей, проживающих в населенных пунктах Челябинской области, подвергшихся техногенному радиационному воздействию / Г.Н. Киреева, С.И. Малахова, И.П. Каримова, Е.В. Жуковская // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – №2 (39). – С. 117–118.
91. Крестинина, Л.Ю. Уральская когорта потомков облученного населения / Л.Ю. Крестинина, С.А. Шалагинов, Н.В. Старцев // Вопросы радиационной безопасности. – 2022. – № 4 (108). – С. 86–94.
92. Stewart, N.G. Measurements of the radioactivity of the cloud from the accident at Windscale Works (Sellafield, England) in October 1957: data submitted to the International Geophysical Year (IGY; July 1957-December 1958) / N.G. Stewart, R.N. Crooks, E.M.R. Fisher // Journal of radiological protection. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 633–645.
93. Jones, S. Health effects of the Windscale Pile fire / S. Jones // Journal of radiological protection. – 2016. – Vol. 36, № 4. – E23–E25.
94. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria / M.J. Gardner, M.P. Snee, A.J. Hall [et al.] // BMJ (Clinical research ed.). – 1990. – Vol. 300, № 6722. – P. 423–429.
95. Updated investigations of cancer excesses in individuals born or resident in the vicinity of Sellafield and Dounreay / K.J. Bunch, T.J. Vincent, R.J. Black [et al.] // British journal of cancer. – 2014. – Vol. 111, № 9. – P. 1814–1823.
96. Cancer near the Three Mile Island nuclear plant: radiation emissions / M.C. Hatch, J. Beyea, J.W. Nieves, M. Susser // American journal of epidemiology. – 1990. – Vol. 132, № 3. – P. 397–417.

97. Goldhaber, M.K. Spontaneous abortions after the Three Mile Island nuclear accident: a life table analysis / M.K. Goldhaber, S.L. Staub, G.K. Tokuhata // *Am J Public Health*. 1983 Jul;73(7):752-9. doi: 10.2105/ajph.73.7.752.
98. Levin, R.J. Incidence of thyroid cancer in residents surrounding the Three Mile Island nuclear facility / R.J. Levin // *The Laryngoscope*. – 2008. – Vol. 118, № 4, P. 618–628.
99. Incidence of thyroid cancer surrounding Three Mile Island nuclear facility: the 30-year follow-up / R.J. Levin, N.F. De Simone, J.F. Slotkin, B.L. Henson // *The Laryngoscope*. – 2013. – Vol. 123, № 8. – P. 2064–2071.
100. Радиационно-эпидемиологическое исследование заболеваемости потомков первого поколения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции / Е.В. Кочергина, А.И. Горский, С.Ю. Чекин [и др.] // *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. – 2021. – Т. 30, № 1. – С. 110–130.
101. The Chornobyl accident: estimation of radiation doses received by the Baltic and Ukrainian cleanup workers / A. Bouville, V.V. Chumak, P.D. Inskip [et al.] // *Radiation research*. – 2006. – Vol. 166. – P. 158–167.
102. Assessment of Uncertainties and Errors in Post-Chernobyl Dosimetry / V. Drozdovitch, S. Masiuk, V. Kryuchkov [et al.] // *Radiation research*. – 2023. – Vol. 199. № 5. – P. 517–531.
103. Ионова, О.М. Динамика здоровья детей, родившихся от ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, и профилактика его нарушений: специальность 14.00.09 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ионова Ольга Михайловна – Иваново, 2004. – 21с.
104. Сависько, А.А. Соматотипические особенности детей Ростовской области, рожденных в семьях ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / А.А. Сависько // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. – 2006. – № S10. – С. 124–127.
105. Эффекты облучения у потомков ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / Г.А. Сулкарнаева, Л.А. Обоскалова, Е.В. Булгакова, Е.И. Колегов //

Инновационное развитие науки и образования: сборник статей II Международной научно-практической конференции; отв. ред. Г.Ю. Гуляев. – 2018. – С. 206–208.

106. Коренев, Н.М. Состояние здоровья детей, рожденных в семьях родителей, облученных вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / Н.М. Коренев, Г.А. Бориско, В.Л. Кашина - Ярмек // Здоровье ребенка. – 2012. – № 6. – С. 66–70.

107. Clinical, immunological and genetic research on the participants in mitigating the consequences of the Chernobyl nuclear accident / L. Coretchi, M. Gincu, I. Bahnarel [et al.] // One Health & Risk Management. – 2023. – Vol 4 (1). – P. 4–19.

108. Врожденные пороки развития у потомства ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / А.М. Лягинская, А.Р. Туков, В.А. Осипов [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 49, № 6. – С. 694–702.

109. Молева, В.И. Особенности состояния здоровья и иммунологического гомеостаза у детей, родители которых проживали в зонах радиационного загрязнения в детском и подростковом возрасте / В.И. Молева, В.Л. Кашина-Ярмек // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2011. – № 1 (5). – С. 42–47.

110. Морфофункциональные изменения щитовидной железы у детей, облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС, и детей-потомков облученных родителей / Л.С. Балева, И.Н. Яковлева, А.Е. Сипягина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 13–16.

111. Особенности задержки психического развития (ЗПР) детей, рожденных от облученных родителей / Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, И.Ю. Юров [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 223–224.

112. Nagataki, S. Radioactive Doses - Predicted and Actual - and Likely Health Effects / S. Nagataki, N. Takamura // Clin Oncol (R Coll Radiol). – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 245–254.

113. Kurita, N. Association of the Great East Japan Earthquake and the Daiichi Nuclear Disaster in Fukushima City, Japan, With Birth Rates / N. Kurita // JAMA network open. – 2019. – Vol. 2, № 1. – e187455.

114. Influence of the Great East Japan Earthquake and the Fukushima Daiichi nuclear disaster on the birth weight of newborns in Fukushima Prefecture: Fukushima Health Management Survey / S. Yasuda, H. Kyojuka, Y. Nomura [et al.] // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2017. – Vol. 30, № 24. – P. 2900–2904.
115. The Effects of the Great East Japan Earthquake on Perinatal Outcomes: Results of the Pregnancy and Birth Survey in the Fukushima Health Management Survey / H. Kyojuka, T. Murata, S. Yasuda [et al.] // J Epidemiol. – 2022. Vol. 32 (Suppl\_XII). – S57-S63.
116. Scherb, H.H. Increases in perinatal mortality in prefectures contaminated by the Fukushima nuclear power plant accident in Japan: A spatially stratified longitudinal study / H.H. Scherb, K. Mori, K. Hayashi // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, № 38. – e 4958.
117. Accounting for Unfissioned Plutonium from the Trinity Atomic Bomb Test / H.L. Beck, S.L. Simon, A. Bouville, A. Romanyukha // Health Phys. – 2020. – Vol. 119(4). – P. 504-516.
118. The Methodology Used to Assess Doses from the First Nuclear Weapons Test (Trinity) to the Populations of New Mexico / A. Bouville, H.L. Beck, K.M. Thiessen // Health Phys. – 2020. – Vol. 119, № 4. – P. 400–427.
119. Boice, J.D. Jr. The Likelihood of Adverse Pregnancy Outcomes and Genetic Disease (Transgenerational Effects) from Exposure to Radioactive Fallout from the 1945 Trinity Atomic Bomb Test / J.D. Boice Jr. // Health Phys. – 2020. – Vol. 119, № 4, P. 494–503.
120. Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to radioactive fallout from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests: summary / S.L. Simon, A. Bouville, C.E. Land, H.L Beck // Health Phys. – 2010. – Vol. 99, № 2. – P. 105–123.
121. Nuclear radiation and prevalence of structural birth defects among infants born to women from the Marshall Islands / W.N. Nembhard, P.A. McElfish, B. Ayers [et al.] // Birth Defects Res. – 2019. – Vol. 111, № 16. – P. 1192–1204.

122. Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes Among Marshallese Women Living in the United States / W.N. Nembhard, B.L. Ayers, R.T. Collins [et al.] // *Matern Child Health J.* – 2019. – Vol. 23, № 11. – P. 1525–1535.
123. Pretermbirth among Pacific Islanders in the United States and the US-affiliated Pacific Islands: A systematic review and meta-analysis / B. Wu, K.J. Arslanian, K. Nyhan [et al.] // *Birth.* – 2023. – Vol. 50, № 2. – P. 287–299.
124. Multicomponent Informed Consent with Marshallese Participants / R.S. Purvis, B.L. Ayers, C.A. Bogulski [et al.] // *J Empir Res Hum Res Ethics.* – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. 144-153.
125. Eliciting culturally and medically informative family health histories from Marshallese patients living in the United States / K. Blocker, H.G. Hallford, P. McElfish [et al.] // *J Genet Couns.* – 2020. – Vol. 29, № 3. – P. 440–450.
126. The State Scientific Automated Medical Registry, Kazakhstan: an important resource for low-dose radiation health research / K.N. Apsalikov, A. Lipikhina, B. Grosche [et al.] // *Radiat Environ Biophys.* – 2019. – Vol. 58, № 1. P. 1–11.
127. Гордеев, В.В. Отдаленные медицинские последствия ядерного взрыва 1949 г. у детей 1 и 2 поколений облученного населения Алтайского края: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии. – Москва, 2003. – 266 с.
128. Железникова, Л.И. Радиационное загрязнение территории и врожденные аномалии развития (на примере воздействия на население Алтайского края испытаний ядерных устройств на Семипалатинском полигоне): диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Новокузнецк, 2000. – 148 с.
129. Мулдагалиев, Т.Ж. Оценка относительных рисков заболеваний органов дыхания у детей облученных родителей в отдаленном периоде / Т.Ж. Мулдагалиев // *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра).* – 2013. – №22(3). – С. 124–131.

130. Дударева, Ю.А. Оценка состояния щитовидной железы у женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия, и их потомков в двух поколениях / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева // Экология человека. – 2015. – № 10. – С. 9–13.
131. Гурьева, В.А. Состояние здоровья женщин в двух поколениях, проживающих на территории, подвергшейся радиационному воздействию при испытаниях ядерного устройства на Семипалатинском полигоне: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Алтайский мед. ун-т. – Санкт-Петербург, 1996. – 44 с.
132. Дударева, Ю.А. Диапазон репродуктивных нарушений у потомков и их прародительниц, находившихся в зоне радиационного воздействия / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 5. – С. 72–77.
133. Заболеваемость и смертность среди жителей Казахстана, подвергшихся радиационному воздействию, и их потомков / Б.С. Ашимова, Т.И. Белихина, Ж.А. Калматаева, К.Н. Апсаликов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2016. – Т.24, №2. – С. 115–118.
134. Právělie, R. Nuclear weapons tests and environmental consequences: a global perspective / R. Právělie // Ambio. – 2014. – Vol. 43(6). – P. 729–744.
135. Smith, D.K. An inventory of long-lived radionuclides residual from underground nuclear testing at the Nevada test site, 1951-1992 / D.K. Smith, D.L. Finnegan, S.M. Bowen // J Environ Radioact. – 2003. – Vol. 67, №1. – P. 35–51.
136. Wakeford, R. Temporal trends in childhood leukaemia incidence following exposure to radioactive fallout from atmospheric nuclear weapons testing / R. Wakeford, S.C. Darby, M.F. Murphy // Radiat Environ Biophys. – 2010. – Vol. 49, №2. – P. 213–227.
137. Körblein, A. Statistical modeling of trends in infant mortality after atmospheric nuclear weapons testing / A. Körblein // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, № 5. – e0284482.



138. Bouville, A. Fallout from Nuclear Weapons Tests: Environmental, Health, Political, and Sociological Considerations / A. Bouville // *Health Phys.* – 2020. – Vol. 118, № 4. – P. 360–381.
139. Heritable anomalies among the inhabitants of regions of normal and high background radiation in Kerala: results of a cohort study, 1988-1994 / V.T. Padmanabhan, A.P. Sugunan, C.K. Brahmaputhran [et al.] // *Int J Health Serv.* – 2004. – Vol. 34, № 3. – P. 483–515.
140. Evaluation of risk due to chronic low dose ionizing radiation exposure on the birth prevalence of congenital heart diseases (CHD) among the newborns from high-level natural radiation areas of Kerala coast, India / K.R. Sudheer, M. Koya, A.J. Prakash [et al.] // *Genes and environment: the official journal of the Japanese Environmental Mutagen Society.* – 2022. – Vol. 44, № 1. – P. 1.
141. Study of stillbirth and major congenital anomaly among newborns in the high-level natural radiation areas of Kerala, India / G. Jaikrishan, K.R. Sudheer, V.J. Andrews [et al.] // *J Community Genet.* – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 21–31.
142. Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995 / Z. Tao, Y. Zha, S. Akiba [et al.] // *J Radiat Res.* – 2000. – Vol. 41, Suppl. – P. 31–41.
143. Dobrzyński, L. Cancer Mortality Among People Living in Areas With Various Levels of Natural Background Radiation / L.Dobrzyński, K.W. Fornalski, L.E. Feinendegen // *Dose Response.* – 2015. – Vol. 13, № 3. – P. 1559325815592391.
144. Impact of Environmental Radiation on the Incidence of Cancer and Birth Defects in Regions with High Natural Radioactivity / A. Zlobina, I. Farkhutdinov, F.P. Carvalho [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19, № 14. – P. 8643.
145. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. / UNSCEAR 2013 Report. Volume II. Scientific annex B: Effects of radiation exposure of children. – NewYork, 2013. – 284 p.
146. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study / L.B. Signorello, J.J. Mulvihill, D.M. Green [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 239–245.

147. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer / J.F. Winther, J.H. Olsen, H. Wu [et al.] // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30, №1. – P. 27–33.
148. Bessho, F. Adult survivors of children's cancer and their offspring / F. Bessho, M. Kobayashi // Pediatr Int. – 2000. – Vol. 42, № 2. – P. 121–125.
149. Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis / E.J. Chow, A. Kamineni, J.R. Daling [et al.] // Archives of pediatrics & adolescent medicine. – 2009. – Vol. 163, №10. – P. 887–894.
150. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children / L.B. Signorello, S.S. Cohen, C. Bosetti [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2006. – Vol. 98, № 20. P. 1453–1461.
151. Gao, W. Exposure to radiation therapy is associated with female reproductive health among childhood cancer survivors: a meta-analysis study / W. Gao, J.X. Liang, Q. Yan // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2015. –Vol. 32, № 8. – P. 1179–1186.
152. Radiotherapy for childhood cancer and risk for congenital malformations in offspring: a population-based cohort study / J.F. Winther, J.D. Boice Jr, K. Frederiksen, [et al.] // Clinical genetics. – 2009. – Vol. 75, № 1. – P. 50–56.
153. Chromosomal Abnormalities in Offspring of Young Cancer Survivors: A Population-Based Cohort Study in Denmark / B.F. Nielsen, A.A. Schmidt, J.J. Mulvihill [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2018. – Vol. 110, № 5. – P. 534–538.
154. Cancer therapy and risk of congenital malformations in children fathered by men treated for testicular germ-cell cancer: A nationwide register study / Y. Al-Jebari, I. Glimelius, C. Berglund Nord [et al.] // PLoS Med. – 2019. –Vol. 16, № 6. – e1002816.
155. Reproductive Function and Outcomes in Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Review / W. van Dorp, R. Haupt, R.A. Anderson [et al.] // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 21. – P. 2169-2180.

156. Offsprings of preconceptionally irradiated parents. Final report of a longitudinal study 1976-1994 and recommendations for patients' advisory / T. Herrmann, G. Thiede, K.R. Trott, L. Voigtmann // *Strahlenther Onkol.* – 2004. – Vol. 180, № 1. P. 21–30.
157. Oktay, K.H. Ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in females with cancer / K.H. Oktay, V. Turan // *Curr Opin Oncol.* – 2023. – Vol. 35, № 5. – P. 412–419.
158. Childhood and parental diagnostic radiological procedures and risk of childhood brain tumors / E. Milne, K.R. Greenop, L. Fritschi [et al.] // *Cancer causes & control.* – 2014. – Vol. 25, № 3. – P. 375–383
159. Maternal exposure to medical radiation and Wilms tumor in the offspring: a report from the Children's Oncology Group / R. Goel, A.F. Olshan, J.A. Ross [et al.] // *Cancer causes & control.* – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 957–963.
160. Parental chest computerized tomography examination before IVF/ICSI has no impact on pregnancy and neonatal outcomes: a cohort study of 2680 fresh transfer cycles / L. Wang, L. Li, Y. Zhao [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 965.
161. Linet, M.S. Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations / M.S. Linet, K.P. Kim, P. Rajaraman // *Pediatr Radiol.* – 2009. – Vol. 39, Suppl 1. – S4-26.
162. Childhood cancer in the offspring born in 1921-1984 to US radiologic technologists / K.J. Johnson, B.H. Alexander, M.M. Doody [et al.] // *Br J Cancer.* – 2008. – Vol. 99, № 3. – P. 545–550.
163. Health of children born to medical radiographers / E. Roman, P. Doyle, P. Ansell [et al.] // *Occup Environ Med.* – 1996. – Vol. 53, № 2. – P.73–79.
164. Shakhathreh, F.M. Reproductive health of male radiographers / F.M. Shakhathreh // *Saudi Med J.* – 2001. – Vol. 22, № 2. – P. 150–152.
165. Zadeh, H.G. Ionising radiation: are orthopaedic surgeons' offspring at risk? / H.G. Zadeh, T.W. Briggs // *Ann R Coll Surg Engl.* – 1997. – Vol. 79, № 3. – P. 214–220.

166. Association between occupational testicular radiation exposure and lower male sex ratio of offspring among orthopedic surgeons / Y. Hijikata, M. Nakahara, A. Kusumegi [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 12. – e0262089.
167. Pregnancy outcome among offspring of airline pilots and cabin attendants / Å. Irgens, L.M. Irgens, J.B. Reitan [et al.] // Scand J Work Environ Health. – 2003. – Vol. 29, № 2. – P. 94–99.
168. A higher risk of congenital anomalies in the offspring of personnel who served aboard a Norwegian missile torpedo boat / N. Mageroy, O.J. Mollerlokken, T. Riise [et al.] // Occup Environ Med. – 2006. – Vol. 63, № 2. – P. 92–97.
169. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study / P.A. McKinney, N.T. Fear, D. Stockton [et al.] // Occupational and environmental medicine. – 2003. – Vol. 60, № 12. – P. 901–909.
170. Evans, H.J. Ionising radiations from nuclear establishments and childhood leukaemias--an enigma / H.J. Evans // Bioessays. – 1990. – Vol. 12, № 11. P. 541–549.
171. Little, M.P. An analysis of leukaemia, lymphoma and other malignancies together with certain categories of non-cancer mortality in the first generation offspring (F1) of the Japanese bomb survivors / M.P. Little, R. Wakeford, M.W. Charles // Journal of radiological protection. – 1994. – Vol. 14, № 3. – P. 203–218.
172. Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma among children aged 0–4 years living in west Berkshire and north Hampshire health districts / E. Roman, A. Watson, V. Beral [et al.] // BMJ. – 1993. – Vol. 306, № 6878. – P. 615–621.
173. Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation / J.D. Urquhart, R.J. Black, M.J. Muirhead [et al.] // BMJ. – 1991. – Vol. 302(6778). – P. 687–692.
174. Tawn, E.J. Leukaemia and Sellafield: is there a heritable link? / E.J. Tawn // J Med Genet. – 1995. – 32(4). – P. 251–256.
175. Paternal preconceptional irradiation, population mixing and solid tumors in the children of radiation workers (England) / H.O. Dickinson, L. Parker, J. Salotti, P. Birch // Cancer Causes Control. – 2002. – Vol. 13(2). – P. 183–189.

176. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant / L. Parker, M.S. Pearce, H.O. Dickinson [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354(9188). – P. 1407–1414.
177. Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study / P. Doyle, N. Maconochie, E. Roman [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356(9238). – P. 1293–1299.
178. A case-control study of congenital malformations and occupational exposure to low-level ionizing radiation / L.E. Sever, E.S. Gilbert, N.A. Hessel, J.M. McIntyre // *Am J Epidemiol*. – 1988. – Vol. 127(2). – P. 226–242.
179. Петрушкина, Н.П. Здоровье потомков работников предприятия атомной промышленности – производственного объединения «Маяк» / Н.П. Петрушкина – М.: РАДЭКОН, 1998. – 184 с.
180. Заболеваемость внуков лиц, подвергавшихся профессиональному хроническому сочетанному радиационному воздействию / Н.П. Петрушкина, Н.В. Патрушева, Р.А. Ерохин [и др.] // *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. – 2002. – № 13. – С. 38–41.
181. Врожденные пороки развития у детей персонала Смоленской АЭС и их связь с профессиональным облучением отцов / В.А. Осипов, А.М. Лягинская, И.М. Петоян [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 18–24.
182. Состояние здоровья новорожденных детей в семьях мужчин персонала атомных станций / И.М. Петоян, Н.К. Шандала, А.М. Лягинская, Е.Г. Метляев // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2023. – Т. 68, № 2. – С. 80–84.
183. Risk of congenital anomalies in children of parents occupationally exposed to low level ionising radiation / L.M. Green, L. Dodds, A.B. Miller [et al.] // *Occup Environ Med*. – 1997. – Vol. 54(9). – P. 629–635.
184. Кабирова, Н.Р. Последствия отцовского облучения: показатели общей смертности среди потомков / Н.Р. Кабирова, П.В. Окатенко // *Вопросы радиационной безопасности*. – 2020. – № 1 (97). – С. 62–75.

185. Cancer in children of nuclear industry employees: report on children aged under 25 years from nuclear industry family study / E. Roman, P. Doyle, N. Maconochie [et al.] // *BMJ*. – 1999. – Vol. 318(7196). – P. 1443–1450.
186. Sorahan, T. Childhood cancer and paternal exposure to ionizing radiation: preliminary findings from the Oxford Survey of Childhood Cancers / T. Sorahan, P.J. Roberts // *Am J Ind Med*. – 1993. – Vol. 23(2). – P. 343–354.
187. Cancer in the offspring of radiation workers: an investigation of employment timing and a reanalysis using updated dose information / T. Sorahan, R.G. Haylock, C.R. Muirhead [et al.] // *Br J Cancer*. – 2003. – Vol. 89(7). – P. 1215–1220.
188. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents / M.P. Little, D.T. Goodhead, B.A. Bridges, S.D. Bouffler // *Mutat Res*. – 2013. – Vol. 753(1). – P. 50–67.
189. Марченко, Л.А. Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы формирования преждевременной недостаточности яичников / Л.А. Марченко, Р.И. Машаева, Г.Е. Чернуха // *Гинекология*. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 57–60.
190. Tingen, C. The primordial pool of follicles and nest breakdown in mammalian ovaries / C. Tingen, A. Kim, T.K. Woodruff // *Mol Hum Reprod*. – 2009. – Vol. 15(12). – P. 795–803.
191. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency / E.A. Ford, E.L. Beckett, S.D. Roman [et al.] // *Reproduction*. – 2020. – Vol. 159(1). – R15–R29.
192. Establishment of oocyte population in the fetal ovary: primordial germ cell proliferation and oocyte programmed cell death / M. De Felici, F.G. Klinger, D. Farini [et al.] // *Reprod Biomed Online*. – 2005. – Vol. 10(2). – P. 182–191.
193. Штаут, М.И. Аспекты морфогенетических преобразований хроматина на прелептогенных стадиях сперматогенеза у человека / М.И. Штаут // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2016. – Т. 17, №2. – С. 104–111.

194. Marjault, H.B. Consequences of irradiation on adult spermatogenesis: Between infertility and hereditary risk / H.B. Marjault, I. Allemand // *Mutat Res Rev Mutat Res.* – 2016. – Vol. 770(Pt B). – P. 340–348.
195. Radiation effects on male fertility / F. De Felice, C. Marchetti, F. Marampon [et al.] // *Andrology.* – 2019. – Vol. 7(1). – P. 2–7.
196. Russell, L.B. Frequency and nature of specific-locus mutations induced in female mice by radiations and chemicals: a review / L.B. Russell, W.L. Russell // *Mutat Res.* – 1992. – Vol. 296(1-2). – P. 107–127.
197. Nakamura, N. Three major reasons why transgenerational effects of radiation are difficult to detect in humans / N. Nakamura, N. Yoshida, T. Suwa // *Int J Radiat Biol.* – 2023. – Vol. 15. – P. 1-15.
198. Hudson, M.M. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer / M.M. Hudson // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 16(5). – P. 1171–1183.
199. Spontaneous abortion in a Danish population-based cohort of childhood cancer survivors / J.F. Winther, J.D. Boice Jr, A.L. Svendsen [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 10 (26). – P. 4340–4346.
200. Griffiths, M.J. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? / M.J. Griffiths, A.L. Winship, K.J. Hutt // *Hum Reprod Update.* – 2020. – Vol. 26(2). – P. 161–173.
201. Radiotherapy exposure directly damages the uterus and causes pregnancy loss / M.J. Griffiths, S.A. Marshall, F.L. Cousins [et al.] // *JCI Insight.* – 2023. – Vol. 8(6). – e163704.
202. Lowe, S.A. Ionizing radiation for maternal medical indications / S.A. Lowe // *Prenat Diagn.* – 2020. – Vol. 40(9). – P. 1150–1155.
203. Low-Dose Radiation Can Cause Epigenetic Alterations Associated With Impairments in Both Male and Female Reproductive Cells / C.T. Leung, Y. Yang, K.N. Yu [et al.] // *Frontiers in genetics.* – 2021. – Vol. 12. – P. 710143.
204. Иванов, И.В. Основные подходы к экстраполяции данных с животных на человека в радиобиологическом эксперименте / И.В. Иванов, И.Б. Ушаков //

Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2020. – Vol. 65(3). – P. 5–12.

205. Blatt, J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer / J. Blatt // *Med Pediatr Oncol.* – 1999. – Vol. 33(1). – P. 29–33.

206. Chiarelli, A.M. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer / A.M. Chiarelli, L.D. Marrett, G.A. Darlington // *Epidemiology.* – 2000. – Vol. 11(2). – P. 161–166.

207. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors / L.E.X.M. van de Loo, M.H. van den Berg, A. Overbeek [et al.] // *Fertility and sterility.* – 2019. – Vol. 111(2). – P. 372–380.

208. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study / R.C. Reulen, M.P. Zeegers, W.H. Wallace [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol. 18(8). – P. 2239–2247.

209. Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers / O. Oktem, S.S. Kim, U. Selek [et al.] // *Oncologist.* – 2018. – Vol. 23(2). – P. 214–224.

210. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Lambertini, E. Blondeaux, M. Bruzzone [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 39(29). – P. 3293–3305.

211. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes / W.T. Teh, C. Stern, S. Chander, M. Hickey // *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 482968.

212. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study / L.B. Signorello, J.J. Mulvihill, D.M. Green [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, № 9741. – P. 624–630.

213. Counseling and surveillance of obstetrical risks for female childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group / A.L.F. van der Kooi, R.L. Mulder, M.M. Hudson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224(1). – P. 3–15.



214. Parental exposure to medical radiation and neuroblastoma in offspring / T. Patton, A.F. Olshan, J.P. Neglia [et al.] // *Paediatric and perinatal epidemiology*. – 2004. – Vol. 18(3). – P. 178–185.
215. Uchida, I.A. Maternal radiation and chromosomal aberrations / I.A. Uchida, R. Holunga, C. Lawler // *Lancet*. – 1968. – Vol. 2(7577). – P. 1045–1049.
216. Adverse reproductive outcomes among women exposed to low levels of ionizing radiation from diagnostic radiography for adolescent idiopathic scoliosis / M.S. Goldberg, N.E. Mayo, A.R. Levy [et al.] // *Epidemiology*. – 1998. – Vol. 9(3). – P. 271–278.
217. Балева, Л.С. Ближайшие и отдаленные эффекты радиационного воздействия на состояние здоровья детского населения / Л.С. Балева, И.В. Зосимова, И.Н. Яковлева // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 1989. – №1. – С. 100.
218. Дударева, Ю.А. Отдаленные последствия радиационного воздействия на женское население, проживающее на территории, прилегающей к Семипалатинскому полигону / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева // *Практическая медицина*. – 2013. – № 7 (76). – С. 97–102.
219. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure / Z.S. Lassi, A.M. Imam, S.V. Dean, Z.A. Bhutta // *Reprod Health*. – 2014. – Vol. 11, Suppl 3. – S6.
220. Warembourg, C. An update systematic review of fetal death, congenital anomalies, and fertility disorders among health care workers / C. Warembourg, S. Cordier, R. Garlantézec // *American journal of industrial medicine*. – 2017. – Vol. 60(6). – P. 578–590.
221. Pregnancy, obstetrical and neonatal outcomes in women exposed to physician-related occupational hazards: a scoping review / C.M. Marsters, L. Stafl, S. Bugden [et al.] // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13(2). – e064483.
222. Shirangi, A. Maternal occupational exposures and risk of spontaneous abortion in veterinary practice / A. Shirangi, L. Fritschi, C.D. Holman // *Occup Environ Med*. – 2008. – Vol. 65(11). – P. 719–725.

223. Maternal employment and atopic dermatitis in children: a prospective cohort study / I.J. Wang, H.J. Wen, T.L. Chiang [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 168(4). – P. 794–801.
224. Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study / G.J. Draper, M.P. Little, T. Sorahan [et al.] // *BMJ.* – 1997. – Vol. 315(7117). – P. 1181–1188.
225. Colt, J.S. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer / J.S. Colt, A. Blair // *Environ Health Perspect.* – 1998. – Vol. 106, Suppl 3. – P. 909–925.
226. Prenatal radiation exposure: dose calculation / C. Scharwächter, A. Röser, C.A. Schwartz, P. Haage // *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* – 2015. – Vol. 187(5). – P. 338–346.
227. Cancer in the offspring of female radiation workers: a record linkage study / K.J. Bunch, C.R. Muirhead, G.J. Draper [et al.] // *Br J Cancer.* – 2009. – Vol. 100(1). – P. 213–218.
228. Grive, K.J. The developmental origins of the mammalian ovarian reserve / K.J. Grive, R.N. Freiman // *Development.* – 2015. – Vol. 142(15). – P. 2554–63.
229. Brent, R.L. Protection of the gametes embryo/fetus from prenatal radiation exposure / R.L. Brent // *Health Phys.* – 2015. – Vol. 108(2). – P. 242–274.
230. Savitz, D.A. Parental occupation and childhood cancer: review of epidemiologic studies / D.A. Savitz, J.H. Chen // *Environ Health Perspect.* – 1990. – Vol. 88. – P. 325–337.
231. Ермалицкий, А.П. Развитие современной системы защиты гонад и плода в международных рекомендациях (МКРЗ) и отечественных нормах радиационной безопасности / А.П. Ермалицкий, А.М. Лягинская // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2012. – Т. 57, №4. – С. 5–12.
232. NRC. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation (Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, BEIR VII - Phase 2). – National Research Council: National Academy Press, Washington D.C., 2006. – 424 p.
233. Осипов, М.В. ПЭТ/КТ и радиогенный риск: особенности влияния факторов риска на прогноз дожития среди населения Озерского городского округа / М.В.

Осипов, М.Э. Сокольников, Т.С. Новикова // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2024. – Т. 33., № 3. – С. 108–122.

234. Оценка радиационного риска для населения, проживающего вблизи предприятия атомной промышленности. Сообщение 3. Младенческая смертность среди детей 1974-1988 годов рождения / Н.П. Петрушкина, Н.А. Кошурникова, Н.Р. Кабирова, П.В. Окatenко // Вопросы радиационной безопасности. – 1996. – № 4. – С. 15–22.

235. Соснина С.Ф., Кабирова Н.Р., Окatenко П.В., Груздева Е.А., Сокольников М.Э., Рогачева С.А., Царева Ю.В. Регистр здоровья детского населения г. Озерска. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2018620834, 09.06.2018. Заявка № 2018620489 от 24.04.2018.

236. Кошурникова Н.А., Сокольников М.Э., Окatenко П.В., Груздева Е.А., Кабирова Н.Р., Царева Ю.В. Медико-дозиметрический регистр персонала ФГУП «Производственное объединение «Маяк» (краткое наименование: Регистр персонала ПО «Маяк»). Свидетельство о регистрации базы данных RU 2020620210, 05.02.2020. Заявка № 2019622093 от 15.11.2019.

237. Кабирова Н.Р., Окatenко П.В., Кошурникова Н.А., Сокольников М.Э., Груздева Е.А., Царева Ю.В. Регистр населения ЗАТО Озерск, подвергавшегося в детском возрасте техногенному воздействию за счет деятельности первого атомного предприятия России ПО «Маяк» (краткое наименование: Детский регистр г. Озерска). Свидетельство о регистрации базы данных RU 2021621486, 08.07.2021. Заявка № 2021620799 от 23.04.2021.

238. Кошурникова Н.А., Окatenко П.В., Фомин Е.П., Сокольников М.Э. База данных «Канцер-регистр населения закрытого административно-территориального образования (ЗАТО) г. Озерск Челябинская область». Свидетельство о регистрации базы данных RU 2019621208, 08.07.2019. Заявка № 2019621091 от 26.06.2019.

239. Кошурникова Н.А., Окatenко П.В., Сокольников М.Э., Царева Ю.В. Регистр причин смерти населения ЗАТО г. Озерск (краткое наименование: Регистр причин

смерти). Свидетельство о регистрации базы данных RU 2021621969, 15.09.2021. Заявка № 2021621638 от 05.08.2021.

240. Статистическая классификация болезней, травм и причин смерти /Адаптированный вариант МКБ-9 для использования в СССР. – Москва, 1986. – 95 с.

241. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр (МКБ-X). – Москва, 1995. – 698 с.

242. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013) for internally deposited plutonium: an overview / A. Birchall, V. Vostrotin, M. Puncher [et al.] // Radiat Prot Dosimetry. – 2017. – Vol. 176(1-2). – P. 10–31.

243. Mayak worker dosimetry study: an overview / E.K. Vasilenko, V.F. Khokhryakov, S.C. Miller [et al.] // Health Phys. – 2007. – Vol. 93(3). – P. 190–206.

244. Napier, B.A. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): an introduction to the documentation / B.A. Napier // Radiat. Prot. Dosimetry. – 2017. – Vol. 176(1-2). – P. 6–9.

245. Мерков, А.М. Санитарная статистика / А.М. Мерков, Л.Е. Поляков. – Ленинград: «Медицина» Ленинградское отделение, 1974 г. – 384 с.

246. World Health Organization, Health statistics and information systems // <https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database> (дата обращения: 17.05.2024).

247. Preston, D.L. EPICURE User`s Guide / D.L. Preston, J.H. Lubin, D.A. Pierce. – Seattle: Hirosoft International Corp., 1993. – 330 p.

248. Glantz, S.A. Primer of biostatistics. Fourth Edition / S.A. Glantz. – New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1997. – 473 p.

249. Sample Sizes for Clinical, Laboratory and Epidemiology Studies / D. Machin, M.J. Campbell, S.B. Tan, S.H. Tan. – Fourth Edition. – Hoboken, NJ: Wiley, 2018. – 409 p.

250. Наркевич, А.Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 10.

251. Altman, D.G. Practical Statistics for Medical Research / D.G. Altman. – New York: Chapman & Hall/CRC, 1991. – 611 p.
252. Буреева, Н.Н. Многомерный статистический анализ с использованием ППП «Statistica» / Н.Н. Буреева. – Ниж. Новгород: Нижний Новгород, 2007. – 112 с.
253. Руководство по педиатрии: в 10 т. / под ред. А.Ф.Тура. – М.: Медгиз, 1960. – Т. 1: Анатомо-физиологические особенности детского возраста. – 576 с.
254. Мазурин, А.В. Пропедевтика детских болезней / А.В. Мазурин, И.М. Воронцов – М.: Медицина, 1986. – 432 с.
255. Fetal growth standards: the NICHD fetal growth study approach in context with INTERGROWTH-21st and the World Health Organization Multicentre Growth Reference Study / K.L. Grantz, M.L. Hediger, D. Liu, G.M. Buck Louis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 218, № 2S – P. 641–655.
256. Кильдиярова, Р.Р. Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм / Р.Р. Кильдиярова // Вопр. соврем. педиатрии. – 2017. – № 16 (5). – С. 431–437.
257. Сравнительная оценка постнатального роста недоношенных детей с использованием различных нормативов и стандартов / Н.Л. Черная, Г.С. Маскова, В.М. Ганузин, Е.А. Ермолина // Практ. медицина. – 2018. – Т. 16, № 8. – С. 79–83.
258. Медико-биологические эффекты хронического воздействия ионизирующей радиации на человека / А.В. Аклеев, Л.Ю. Крестинина, Т.А. Варфоломеева [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – № 2 – С. 8–10.
259. Евтушенко, Н.Н. Физическое развитие детей первого года жизни, родители которых подвергались хроническому радиационному воздействию / Н.Н. Евтушенко, Д.К. Волосников, А.В. Аклеев // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 6. – С. 52–57.
260. Paternal exposure to medical-related radiation associated with low birthweight infants: A large population-based, retrospective cohort study in rural China / S. Chen, Y. Yang, Y. Qv [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 2 – P. e9565.

261. Reproductive outcomes and Y chromosome instability in radiation-exposed male workers in cardiac catheterization laboratory / M.G. Andreassi, A. Borghini, C. Vecoli, [et al.] // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2020. – Vol. 61, № 3 – P. 361–368.
262. Magnusson, L.L. Adverse pregnancy outcomes in offspring of fathers working in biomedical research laboratories / L.L. Magnusson, L. Bodin, H. Wennborg // *Am. J. Ind. Med.* – 2006 – Vol. 49, № 6 – P. 468–473.
263. Anil, K.C. Low birth weight and its associated risk factors: Health facility-based case-control study / K.C. Anil, P.L. Basel, S. Singh // *PLoS One.* – 2020 – Vol. 15, № 6 – P. e0234907.
264. Сиротина, З.В. Факторы высокого риска при внутриутробном развитии плода (клиническая лекция) / З.В. Сиротина, В.Н. Соколов // *Здравоохранение Дальнего Востока.* – 2020. – № 2 (84). – С. 59–65.
265. Камилова, М.Я. Оценка факторов риска развития синдрома задержки развития плода / М.Я. Камилова, З.Д. Давлатова, Ф.М. Давудова // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.* – 2020. – № 2. – С. 22–26.
266. Основные закономерности морфофункционального развития детей и подростков в современных условиях / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина [и др.] // *Вестник РАМН.* – 2012. – №12. – С. 35–40.
267. Roger, V.N. Interventricular defects / V.N. Roger // *Medicina (B Aires).* – 1959. – Vol. 19(1). – P. 28–41.
268. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006—2012 гг.) / Н.С. Демикова, А.С. Лапина, М.А. Подольная, Б.А. Кобринский // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2015. – № 2. – С. 72–77.
269. Кирющенко, А.П. Влияние вредных факторов на плод / А.П. Кирющенко. – М.: Медицина, 1978. – 215 с.
270. Мелешкина, А.В. Малые аномалии развития у детей. Диагностика и возможности профилактики / А.В. Мелешкина, С.Н. Чебышева, Н.И. Бурдаев // *Consilium Medicum.* – 2015. № 17 (6). С. 68–72.

271. Кулаков, В.И. Пренатальная диагностика и лечение врожденных пороков развития на современном этапе / В.И. Кулаков, Ю.Ф. Исаков, Ю.И. Кучеров // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 18–23.
272. Sokal, R. Sex prevalence of major congenital anomalies in the United Kingdom: a national population-based study and international comparison meta-analysis / R. Sokal, L.J. Tata, K.M. Fleming // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2014. – Vol. 100(2). – P. 79–91.
273. Pollet, V. Relative risk and incidence for developmental dysplasia of the hip / V. Pollet, V. Percy, H.J. Prior // J Pediatr. – 2017. – Vol. 181. – P. 202–207.
274. EUROCAT: an update on its functions and activities / F.D. Tucker, J.K. Morris, A. Neville [et al.] // J Community Genet. – 2018. – Vol. 9(4). – P. 407–410.
275. Outcome of reproduction in women irradiated for skin hemangioma in infancy / B. Källén, P. Karlsson, M. Lundell [et al.] // Radiat Res. – 1998. – Vol. 149(2). – P. 202–208.
276. Roff, S.R. Mortality and morbidity of members of the British Nuclear Tests Veterans Association and the New Zealand Nuclear Tests Veterans Association and their families / S.R. Roff // Med Confl Surviv. – 1999. – Vol. 15, Suppl 1. – P. 1–51.
277. Wertelecki, W. Malformations in a chornobyl-impacted region / W. Wertelecki // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125(4). – e836–e843.
278. Sviatova, G.S. Frequency, dynamics, and structure of congenital malformations in populations under long-term exposure to ionizing radiation / G.S. Sviatova, G.Zh. Abil'dinova, G.M. Berezina // Genetika. – 2001. – Vol. 37(12). – P. 1696–1704.
279. Detection of developmental dysplasia of the hip in X-ray images using deep transfer learning / M. Fraiwan, N. Al-Kofahi, A. Ibnian, O. Hanatleh // BMC Med Inform Decis Mak. – 2022. – Vol. 22(1). – P. 216.
280. Buwe, A. Effect of paternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human spermatozoa / A. Buwe, M. Guttenbach, M. Schmid // Cytogenet Genome Res. – 2005. – Vol. 111(3-4). – P. 213–228.

281. De Souza, E. Down syndrome and paternal age, a new analysis of case-control data collected in the 1960s / E. De Souza, E. Alberman, J.K. Morris // *Am J Med Genet.* – 2009. – Vol. 149A (6). – P. 1205–1208.
282. Francis, J. A case control study of trisomy 21 and maternal pre-conceptual radiography / J. Francis, M. Snee // *Clin Radiol.* – 1991. – Vol. 43(5). – P. 343–346.
283. Effect of maternal age on maternal and perinatal outcomes including cesarean delivery following induction of labor in uncomplicated elderly primigravidae / Y. Jeong, S.P. Choo, J. Yun, E.H. Kim // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – Vol. 100(34). – e27063.
284. Canals, C.A. Identification of risk factors for congenital malformations / C.A. Canals, C.G. Cavada, H.J. Nazer // *Rev Med Chil.* – 2014. – Vol. 142(11). – P. 1431–1439.
285. Paternal age as a risk factor for congenital malformations / H.J. Nazer, O.L. Cifuentes, Z.F. Millán [et al.] // *Rev Med Chil.* – 2008. – Vol. 136(2). – P. 201–208.
286. Nazer, H.J. Congenital malformations among newborns of teenage mothers / H.J. Nazer, O.L. Cifuentes // *Rev Med Chil.* – 2013. – Vol. 141(10). – 1300–1306.
287. Comparative analysis of perinatal outcomes and birth defects amongst adolescent and older Ugandan mothers: evidence from a hospital-based surveillance database / Serunjogi R., Barlow-Mosha L., Mumpe-Mwanja D. [et al.] // *Reprod Health.* – 2021. – 18(1). – P. 56.
288. Patterns of multiple congenital anomalies in the National Birth Defect Prevention Study: Challenges and insights / M.M. Howley, E. Williford, A.J. Agopian [et al.] // *Birth Defects Res.* – 2023. – Vol. 115(1). – P.43–55.
289. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex / N.S. Shilnikova, D.L. Preston, E. Ron [et al.] // *Radiat Res.* – 2003. – Vol. 159(6). – P. 787–798.
290. Retrospective estimation of Plutonium-239 doses from transfer to the fetus for Mayak PA workers / V.V. Vostrotin, T.P. Fell, T.J. Smith, S.A. Romanov // *Int J Radiat Biol.* – 2014. – Vol. 90(11). – P. 1036–1042.



291. Трубецков, А.Д. «Эффект здорового рабочего» в различных областях медицины труда (обзор) / А.Д. Трубецков, К.С. Жиров // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Т. 29. – №2. – С. 254–259.
292. Частота пороков головного мозга у новорожденных / Е.И. Доманин, Д.К. Волосников, Н.В. Масленникова, Л.Б. Богданова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – Т.45, № 2. – С. 28–31.
293. Poretti, A. Congenital brain abnormalities: an update on malformations of cortical development and infratentorial malformations / A. Poretti, T.A.G.M. Huisman, E. Boltshauser // *Seminars in Neurology*. – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. 239–248.
294. Maternal exposure to magnetic fields from high-voltage power lines and the risk of birth defects / C. Malagoli, C.M. Crespi, R. Rodolfi [et al.] // *Bioelectromagnetics*. – 2012. – Vol. 33, № 5. – P. 405–409.
295. Maternal periconceptional occupational pesticide exposure and neural tube defects / J.A. Makelarski, P.A. Romitti, C.M. Rocheleau [et al.] // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2014. – Vol. 100, № 11. – P. 877–886.
296. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals / C.A. Snijder, I.J. Vlot, A. Burdorf [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 1510–1517.
297. Maternal factors in the origin of isolated anorectal malformations – a population-based case-control study / G. Vermes, D. Laszlo, A. Matrai [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, № 14. – P. 2316–2321.
298. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study / P.M. Sullivan, L.A. Dervan, S. Reiger [et al.] // *J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 166, № 4. – P. 978–984.
299. Risk Factors for Birth Defects / B.S. Harris, K.C. Bishop, H.R. Kemeny [et al.] // *Obstet Gynecol Surv.* – 2017. – Vol. 72(2). – P. 123–135.
300. Иванина, Е.Ю. Системные проявления наследственных нарушений соединительной ткани у детей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской атомной станции, и потомков облученных /

- Е.Ю. Иванина, З.В. Нестеренко // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 38–42.
301. Ковалева, В.И. Генетическая характеристика детей, родители которых подверглись радиационному воздействию в детском и подростковом возрасте вследствие аварии на ЧАЭС / В.И. Ковалева, И.Г. Деменкова // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2011. – №2 (6). – С. 73–79.
302. Children of parents irradiated prior to conception--a longitudinal study (results, 1986) / T. Herrmann, E. Rupprecht, L. Voigtmann, W. Kuchheuser // Strahlenther Onkol. – 1988. – Vol. 164(11). – P. 629–637.
303. Балева, Л.С. Анализ эпидемиологических трендов у детей I-II поколений, подвергшихся радиационному воздействию / Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, Н.М. Карахан // Вестник научных конференций. – 2017. – № 2-3 (18). – С. 10–13.
304. Bromet, E.J. A 25 year retrospective review of the psychological consequences of the Chernobyl accident / E.J. Bromet, J.M. Havenaar, L.T. Guey // Clin Oncol (R Coll Radiol). – 2011. – Vol. 23(4). – P. 297–305.
305. Otake, M. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors / M. Otake, W.J. Schull // Int J Radiat Biol. 1998. – Vol. 74(2). – P. 159–171.
306. Козлова, И.А. Влияние радиации на психическое развитие детей / И.А. Козлова, А.И. Нягу, В.Д. Королев // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – № 99(8). – С. 12–15.
307. Шалагинов, С.А. Недифференцированная олигофрения у потомков внутриутробно облучённых жителей прибрежных сел реки Течи / С.А. Шалагинов, А.В. Аклеев // Радиационная гигиена. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 52–62.
308. Five-year post-disaster mental changes: Mothers and children living in low-dose contaminated Fukushima regions / Y. Tsutsui, T. Ujiie, R. Takaya, M. Tominaga // PLoS One. – 2020. – Vol. 15(12). – e0243367.
309. 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 / M. Lieber // PLoS One. – 2017. – Vol. 12(1). – e0170402.

310. Igumnov, S. The intellectual development, mental and behavioural disorders in children from Belarus exposed in utero following the chernobyl accident / S. Igumnov, V. Drozdovitch // Eur Psychiatry. – 2000. – Vol. 15(4). – P. 244–253.

311. Максимов, С.А. Роль эффекта здорового рабочего в эпидемиологии артериальной гипертензии у шахтеров / С.А. Максимов, А.Е. Скрипченко, Г.В. Артамонова // Экология человека. – 2015. – Т. 22, №9. – С. 15–20.

312. Healthy hire effect, job selection and inhalation exposure among young adults with asthma / M. Olivieri, M.C. Mirabelli, E. Plana [et al.] // Eur Respir J. – 2010. – Vol. 36(3). – P. 517–523.

313. Clinical-metabolic and hormonal relationships between parathyroid disease and other non-cancerous endocrine disorders in the Chornobyl NPP accident survivors / O.V. Kaminskyi, O.V. Kopylova, D.E. Afanasyev [et al.] // Problems of radiation medicine and radiobiology. – 2021. – Vol. 26. – P. 410–425.

314. Draper, G. Preconception exposures to potential germ-cell mutagens / G. Draper // Radiation protection dosimetry. – 2008. – Vol. 132, No. 2. – P. 241–245.

315. Зелинская, Д.И. Современные подходы к совершенствованию медицинской помощи детям с заболеваниями эндокринной системы / Д.И. Зелинская, Л.В. Ширяева, Р.Н. Терлецкая // Здравоохранение Российской Федерации. – 2012. – № 3. – С. 34–38.

316. Тюков, Ю.А. Особенности распространения социально значимых заболеваний среди городских школьников в зависимости от пола и возраста / Ю.А. Тюков, Е.С. Матвеева, И.С. Тарасова // Уральский медицинский журнал. – 2013. – №9 (114). – С. 94–99.

317. Таранушенко, Т.Е. Динамика эпидемиологических показателей сахарного диабета типа 1 у детей и подростков, проживающих на территории закрытого административно-территориального образования / Т.Е. Таранушенко, М.В. Проскурина, Н.Г. Киселева // Врач. – 2023. – Т. 34, № 9. – С. 29–33.

318. Маркова, А.И. Образ жизни родителей как детерминанта здоровья детей / А.И. Маркова, А.В. Ляхович, М.Р. Гутман // Гигиена и санитария. – 2012. – Том 91, № 2. – С. 55–61.
319. Долгушина, Н.А. Оценка йодного дефицита у детей на территории Челябинской области и в городе Магнитогорске / Н.А. Долгушина, И.А. Кувшинова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 30–39.
320. Платонова, Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы / Н.М. Платонова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т.11, №1. – С. 12–21.
321. Гигиеническая безопасность среды обитания и формирование здоровья детей и подростков / Ю.В. Елисеева, А.В. Истомин, О.Ю. Милушкина, Ю.Ю. Елисеев. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2016. – 164 с.
322. Association between exposure to radioactive iodine after the Chernobyl accident and thyroid volume in Belarus 10-15 years later / E. Chirikova, R.J. McConnell, P. O'Kane [et al.] // Environmental health: a global access science source. – 2022. – Vol. 21, No. 1. – P. 5.
323. No evidence of radiation risk for thyroid gland among schoolchildren around Semipalatinsk Nuclear Testing Site / A. Hamada, N. Takamura, S. Meirmanov [et al.] // Endocrine journal. – 2003. – Vol. 50, No.1. – P. 85–89.
324. Радиоактивный иод в проблеме радиационной безопасности / Л.А. Ильин, Г.В. Архангельская, Ю.О. Константинов, И.А. Лихтарев. – М.: Атомиздат, 1972. – 272 с.
325. Реконструкция выбросов в атмосферу  $^{131}\text{I}$  из труб радиохимического производства ПО «Маяк» за период с 1948 по 1967 гг. / Ю.В. Глаголенко, Е.Г. Дрожко, Ю.Г. Мокров [и др.] // Вопросы радиационной безопасности. – 2008. – Специальный выпуск. – С.52–61.

326. Звонова, И.А. Дозы внутреннего облучения у населения префектуры Фукусима вследствие аварии на АЭС Фукусима-Дайичи / И.А. Звонова // Радиационная гигиена. – 2020. – Т. 13, № 3. – С. 98–109.
327. Трошина, Е.А. Диффузный эутиреоидный зоб. Алгоритмы лечения и профилактика препаратами йода / Е.А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 5. – С. 49–56.
328. Non cancer thyroid and other endocrine disease in children and adults exposed to ionizing radiation after the ChNPP accident / O.V. Kaminskyi, O.V. Kopylova, D.E. Afanasyev, O.V. Pronin // Problems of radiation medicine and radiobiology. – 2015. – Vol. 20. – P. 341–355.
329. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders / J.A.R. Santos, A. Christoforou, K. Trieu [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2019. – Vol. 2, No. 2. – CD 010734.
330. Consequences of Iodine Deficiency and Excess in Pregnancy and Neonatal Outcomes: A Prospective Cohort Study in Rio de Janeiro, Brazil / N. Silva de Moraes, D. Ayres Saraiva, C. Corcino [et al.] // Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. – 2020. – Vol. 30, No. 12. – P. 1792–1801.
331. Кулаев, И.А. Клинико-морфологическая характеристика злокачественных новообразований щитовидной железы и их комбинации с неопухолевой патологией органа у жителей Челябинской области: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Челябинск, 2005. – 48 с.
332. Скальная, М.Г. Йод: биологическая роль и значение для медицинской практики / М.Г. Скальная // Микроэлементы в медицине. – 2018. – Т. 19, № 2. – С. 3–11.
333. Солнцева, А.В. Йоддефицитные состояния у детей / А.В. Солнцева, Н.И. Якимович. – Минск: БГМУ, 2008. – 28 с.
334. Koehler, V.F. Autoimmune thyroid disease / V.F. Koehler, J. Bojunga // Deutsche medizinische Wochenschrift. – 2021. – Vol. 146, No. 20. – P. 1329–1336.

335. Паткин, Е.Л. Эколого-зависимые заболевания человека. Эпигенетические механизмы возникновения и наследования / Е.Л. Паткин, Г.А. Софронов // Медицинский академический журнал. – 2015. – Т. 15, № 3. – С. 7–23.
336. Тыртова, Л.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте / Л.В. Тыртова, Н.В. Паршина, К.В. Скобелева // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 2. – С. 3–11.
337. Kucher, O.V. Long/term genetic and epigenetic disorders in persons exposed to ionizing radiation and their descendants (review) / O.V. Kucher, Vydyborets S.V. // Problems of radiation medicine and radiobiology. – 2021. – Vol. 26. – P. 36–56.
338. Вологодская, И.А. Эпидемиология бронхиальной астмы и сахарного диабета у детей и подростков города Озерска, расположенного в зоне наблюдения предприятия атомной промышленности (ПО «Маяк») / И.А. Вологодская, А.В. Курбатов, О.Ю. Каминская // Международный журнал радиационной медицины. – 2004. – № 6 (1-4). – С. 130-4.
339. Clinical and anamnestic features of pathology of gastrointestinal tract in children with syndrome of heart connective tissue dysplasia, born to parents irradiated in childhood due to the Chernobyl accident / V.G. Kondrashova, I.Ye. Kolpakov, V.Yu. Vdovenko [et al.] // Child's health. – 2014. Vol. 6(57). – P. 57–60.
340. Особенности и закономерности формирования болезней желудочно-кишечного тракта среди потомков населения Казахстана, подвергавшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия / Т.Ж. Мулдагалиев, Р.С. Гайнулина, А.М. Адылканова [и др.] // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. 2013; 1(1): URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/323/> (дата обращения: 30.04.2025).
341. Характеристика коморбидной эндокринной и сердечно-сосудистой патологии у потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию / Л.М. Пивина, Г.Б. Батенова, Р.Р. Курумбаев [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2013. – № 4. – С. 17–19.
342. Игумнов, С.А. Интеллектуальное развитие, особенности психических и поведенческих расстройств у детей, матери которых подверглись воздействию

патогенных радиоэкологических и психосоциальных факторов, обусловленных аварией на ЧАЭС, на различных сроках беременности / С.А. Игумнов, В.В. Дроздович // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 1999. – №11. – С. 101–107.

343. Оценка отдаленных последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья детей, рожденных в семьях ликвидаторов после участия в ликвидации последствий аварии / Л.С. Корецкая, Е.Е. Самотыя, Л.А. Ецко [и др.] // Здоровье и окружающая среда. – 2009. – № 14. – С. 565–573.

344. Кучма, В.Р. Гигиена детей и подростков как раздел профилактической медицины / В.Р. Кучма, А.Г. Сухарев // Гигиена и санитария. – 2015. – № 94(6). – С. 66–70.

345. Найда, В.Г. Обязательная специальная диспансеризация и динамическое наблюдение в медицинском обслуживании «детей чернобыльцев»: недостатки и пути их исправления / В.Г. Найда // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2014. – № 4. – С. 179–185.

346. Peri-conception parental obesity, reproductive health, and transgenerational impacts / M. Lane, D.L. Zander-Fox, R.L. Robker, N.O. McPherson // Trends Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 26(2). – P. 84–90.

347. Paternal obesity, interventions, and mechanistic pathways to impaired health in offspring // N.O. McPherson, T. Fullston, R.J. Aitken, M. Lane // Ann. Nutr. Metab. – 2014. – Vol. 64(3-4). – P. 231–238.

348. When two obese parents are worse than one! Impacts on embryo and fetal development / N.O. McPherson, V.G. Bell, D.L. Zander-Fox [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 309(6). – E568–581.

349. Matthews, S.G. Transgenerational inheritance of stress pathology / S.G. Matthews, D.I. Phillips // Exp. Neurol. – 2012. – Vol. 233(1). – P. 95–101.

350. Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health / Z.S. Lassi, A.M. Imam, S.V. Dean, Z.A. Bhutta // Reprod. Health. – 2014. – Vol. 11 (Suppl. 3). – S5.

351. Endocrine effects of tobacco smoke exposure during lactation in weaned and adult male offspring / A.P. Santos-Silva, E. Oliveira, C.R. Pinheiro [et al.] // J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 218(1). – P. 13-24.
352. Lane, M. Parenting from before conception / M. Lane, R.L. Robker, S.A. Robertson // Science. – 2014. – Vol. 345(6198). – P. 756–760.
353. Витебская, А.В. Ожирение и его осложнения в педиатрической практике / А.В. Витебская, К.В. Пятницкая // Сеченовский вестник. – 2016. – № 2(24). – С. 4–7.
354. Генетические эффекты у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / А.М. Лягинская, А.Р. Туков, В.А. Осипов, О.Н. Прохорова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2007. – Т. 47, № 2. – С. 188–195.
355. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты (Труды МКРЗ; Публикация 118) / ред.: А.В. Аклеев, М.Ф. Киселев. – Челябинск: Книга, 2012. – 384 с.
356. Пастухова, Е.И. Влияние хронического низкоинтенсивного излучения на исходы беременностей и родов у женщин прибрежных сел реки Теча: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Москва, 2012. – 22 с.
357. Канцерогенность ионизирующего излучения: обзор литературы / Е.М. Изтлеуов, М.К. Изтлеуов, А.Е. Елубаева [и др.] // Онкология и радиология Казахстана. – 2023. – №4 (70). – С. 39–45.
358. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Часть I / В.М. Мерабишвили. – ООО «ИПК «КОСТА», 2015. – 223 с.
359. Заболеваемость злокачественными новообразованиями детей, рожденных в семьях родителей, облученных вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, в республике Беларусь / И.В. Вейлкин, С.Н. Никонович, А.А. Чешик, А.В. Рожко // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2018. – № 2 (20). – С. 17–24.



360. The Childhood Leukemia International Consortium / C. Metayer, E. Milne, J. Clavel [et al.] // *Cancer Epidemiol.* – 2013. – № 37 (3). – P.336–347.
361. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish national cohort / C. Crump, J. Sundquist, W. Sieh [et al.] // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121(7). – P. 1040–1047.
362. Medically diagnosed infections and risk of childhood leukaemia: a population-based case-control study / J.S. Chang, C.R. Tsai, Y.W. Tsai, J.L. Wiemels // *Int. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 41 (4). – P. 1050–1059.
363. Tabrizi, M.M. Role of Electromagnetic Field Exposure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and No Impact of Urinary Alpha- Amylase - a Case Control Study in Tehran, Iran / M.M. Tabrizi, S.A. Hosseini // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16 (17). – P. 7613–7618.
364. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia / S.E. Puumala, J.A. Ross, R. Aplenc, L.G. Spector // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2013. – Vol. 60 (5). – P. 728–733.
365. Домнинский, Д.А. Молекулярные механизмы лейкозогенеза. Гемобластозы лимфоидного происхождения (лекция № 4) / Д.А. Домнинский // *Онкогематология.* – 2011. – №4. – С.39–50.
366. Genetic markers in a multi-ethnic sample for childhood acute lymphoblastic leukemia risk / A.E. Kennedy, K.Y. Kamdar, P.J. Lupo [et al.] // *Leuk. Lymphoma.* – 2015. – Vol. 56 (1). – P. 169–174.
367. Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС / Л.С. Балева, Т. Номура, А.Е. Сипягина [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2016. – № 3. – С. 87–94.
368. Мень, Т.Х. Злокачественные новообразования у детей в России: основные показатели и тенденции / Т.Х. Мень, М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков // *Российский онкологический журнал.* – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 43–47.

369. Важенин, А.В. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, организация онкологической помощи населению Челябинской области в 2014 г. / А.В. Важенин, Ю.А. Тюков, С.В. Пшиченко. – Челябинск: ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава Челябинской области, 2015. – 77 с.
370. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями головного мозга (С71). Популяционное исследование / В.М. Мерабишвили, К. Кальянго, М.Ю. Вальков, А.А. Дяченко // Вопросы онкологии. – 2020. – № 66(5). – С. 489–499.
371. Желудкова, О.Г. Опухоли головного и спинного мозга. В кн.: Детская онкология. Клинические рекомендации по лечению пациентов с солидными опухолями / ред. Рыкова М.Ю., Полякова В.Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 20-50.
372. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review / K.J. Johnson, J. Cullen, J.S. Barnholtz-Sloan [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2014. – Vol. 23(12). – P. 2716–2736.
373. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2012. – 260 с.
374. Соленова, Л.Г. Факторы онкологического риска у детей и подходы к профилактике их воздействия / Л.Г. Соленова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, №4. – С. 120–126.
375. Абдуллаева, Л.Б.К. Эпидемиология злокачественных новообразований центральной нервной системы в Новгородской области / Л.Б.К. Абдуллаева // Современные научные исследования и инновации. – 2024. – № 2. – С. 154.
376. Randomised trials conducted using cohorts: a scoping review / B.J. Nickolls, C. Relton, L. Hemkens [et al.] // BMJ Open. – 2024. Vol. 14(3). – e075601.
377. Vienne-Jumeau, A. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review / A. Vienne-Jumeau, C. Tafani, D. Ricard // Rev Neurol (Paris). – 2019. – Vol. 175(10). – P. 664–678.

378. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020 / Q.T. Ostrom, M. Price, C. Neff [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2023. – Vol. 25 (12 Suppl 2). – iv 1– iv 99.
379. Гуськова, А.К. Лучевая болезнь человека / А.К. Гуськова, Г.Д. Байсоголов. – М.: 1971. – 384 с.
380. Давыдов, М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М: Медицинское информационное агентство, 2003. – 296 с.
381. Серенко, А.Ф. Злокачественные новообразования (статистические материалы по СССР) / А.Ф. Серенко, Г.Ф. Церковный. – М: Медицина, 1974.– 188 с.
382. Злокачественные новообразования в России: обзор статистической информации за 1993-2013 гг. / Г.В. Петрова, А.Д. Каприн, О.П. Грецова, В.В. Старинский. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. – 511 с.
383. Solid tumors in children / O. Lohi, K. Jahnukainen, P. Huttunen [et al.] // *Duodecim.* – 2014. – Vol.130, no. 20. – P. 2050–2059.
384. Отдаленные радиологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС для населения Брянской области: солидные раки / В.К. Иванов, Н.Н. Дрынова, О.К. Власов [и др.] // *Радиация и риск.* – 2008. – Т. 17, № 4. – С. 23–45.
385. Environmental risk factors for cancer - review paper / A.M. Lewandowska, M. Rudzki, S. Rudzki [et al.] // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2019. – Vol. 26, N 1. – P. 1–7.
386. Колядина, И.В. Иммунобиология рака молочной железы: теории и перспективы / И.В. Колядина, И.В. Поддубная // *Современная онкология.* – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 12–18.
387. Осипов, М.В. Диагностическое облучение и радиогенный риск / М.В. Осипов // *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал.* – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 423–441.
388. Effect of ionizing radiation at low dose on transgenerational carcinogenesis by epigenetic regulation / L. Li, J.H. Kim, H.T. Park [et al.] // *Lab. Anim. Res.* – 2017. – Vol.33, N 2. – P.92–97.

389. Prenatal X-ray exposure and childhood brain tumours: a population-based case–control study on tumour subtypes / K. Sta<sup>o</sup>lberg, B. Haglund, O. Axelsson [et al.] // Br J Cancer. – 2007. – Vol. 97. – P. 1583–1587
390. Котеров, А.Н. Дети участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Сообщение 1. Оценка принципиальной возможности зарегистрировать радиационные эффекты / А.Н. Котеров, А.П. Бирюков // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 58–79.
391. Childhood cancer research in Oxford III: The work of CCRG on ionising radiation / G.M. Kendall, J.F. Bithell, K.J. Bunch [et al.] // Br. J. Cancer. – 2018. – Vol. 119(6). – P.771–778.
392. Иванов, Д.О. Анализ отдельных статистических показателей Северо-Западного федерального округа в аспекте младенческой смертности и мертворождения / Д.О. Иванов, К.Г. Шевцова // Педиатр. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 5–15.
393. Петров-Маслаков, М.А. Перинатальная смертность / М.А. Петров-Маслаков, И.И. Климец – Л.: Издательство «Медицина», 1965. – 218 с.
394. Стародубов, В.И. Новые критерии рождения: медико-демографические результаты и организационные проблемы службы родовспоможения / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова // Менеджер здравоохранения. – 2013. – № 12. – С. 21–29.
395. Anderson, B.A. Trends in mortality of the Soviet population / B.A. Anderson, B.D. Silver // Sov Econ. – 1990. – Vol. 6, № 3. – P. 191–251.
396. Современные тенденции смертности по причинам смерти в России: 1965–1994 / В.М. Школьников, Ф. Милле, В. Эртриш, Ж. Валлен // Москва: Центр демографии и экологии человека; Paris: INED, 1996. – 140 с.
397. Чернецкая, Е.О. О влиянии некоторых социально-гигиенических факторов на уровень перинатальной смертности / Е.О. Чернецкая // Здравоохранение Российской Федерации. – 1975. – № 8. – С. 23–26.

398. Иванов, Д.О. История и перспективы показателя перинатальной смертности в России (обзор литературы) / Д.О. Иванов, В.В. Ветров, Л.В. Курдынко // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 1. – С. 5–18.
399. A review on fetal dose in Radiotherapy: A historical to contemporary perspective / Y.M. Wong, C.W.Y. Koh, K.S. Lew [et al.] // Phys Med. – 2023. – Vol. 105. – P. 102513.
400. Олесова, В.Н. Стоматологическая заболеваемость работников опасных производств (клинико-эпидемиологические и организационно-экономические аспекты) / В.Н. Олесова, Е.Е. Олесов, А.Е. Олесов – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. – 288 с.
401. Effects of External Radiation Exposure on Perinatal Outcomes in Pregnant Women After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: the Fukushima Health Management Survey / S. Yasuda, K. Okazaki, H. Nakano [et al.] // J Epidemiol. – 2022. – Vol. 32 (Suppl XII). – S104–S114.
402. Cause and risk factors of early neonatal death in Ethiopia / N. Tesfay, R. Tariku, A. Zenebe [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, № 9. – e0275475.
403. Gardosi, J. Preventing stillbirth: risk factors, case reviews, care pathways / Gardosi J. // Journal of perinatal medicine. – 2022. – Vol. 50, № 6. – P. 639–641.
404. Дымова, И.А. Факторы формирования здоровья детей первого года жизни (обзор литературы) / И.А. Дымова // Пермский медицинский журнал. – 2020. – Т. 37, № 1. – С. 85–92.
405. Шматова, Ю.Е. Факторы риска здоровью ребенка со стороны матери до и во время беременности (итоги многолетнего когортного мониторинга в Вологодской области) / Ю.Е. Шматова, И.Н. Разварина, А.Н. Гордиевская // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 143–159.
406. Такташева, Ф.А. Младенческая смертность в Сталинградской области в 1940-1950-е гг. / Ф.А. Такташева // Каспийский регион: политика, экономика, культура. – 2019. – № 1 (58). – С. 41–47.

407. Баранов, А.А. Этапы и пути снижения младенческой смертности в Российской Федерации: опыт последних 30 лет / А.А. Баранов // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 5. – С. 311–315.
408. Moore, M.D. Infant mortality among adolescent mothers in the United States: a 5-Year analysis of racial and ethnic disparities / M.D. Moore, A.E. Brisendine, M.S. Wingate // *Am J Perinatol.* – 2022. – Vol. 39, № 2. – P. 180–188.
409. Association of paternal age with perinatal outcomes between 2007 and 2016 in the United States: population based cohort study / Y.S. Khandwala, V.L. Baker, G.M. Shaw [et. al.] // *BMJ.* – 2018. – Vol. 363. – k4372.
410. Associations of parental age with offspring all-cause and cause-specific adult mortality / D. Carslake, P. Tynelius, G.J. van den Berg, G.Davey Smith // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 17097.
411. Parental education and inequalities in child mortality: a global systematic review and meta-analysis / M. Balaj, H.W. York, K. Sripada [et. al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398, № 10300. – P. 608–620.
412. Okui, T. Association between infant mortality and parental educational level: An analysis of data from Vital Statistics and Census in Japan / T. Okui // *PLoS One.* – 2023. – Vol. 18, № 6. – e0286530.
413. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study / D.M. Green, C.A. Sklar, J.D. Boice Jr [et. al.] // *J ClinOncol.* – 2009. – Vol. 27, № 14. – P. 2374–2381.
414. Congenital Malformations and Perinatal Deaths Among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reappraisal / M. Yamada, K. Furukawa, Y. Tatsukawa [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2021. – Vol. 190, № 11. – P. 2323–2333.
415. Кацова, Г.Б. Пути совершенствования оказания медицинской помощи новорожденным / Г.Б. Кацова, И.Н. Сергеев, В.А. Каменева // *Восточно-Европейский научный журнал.* – 2019. – № 4-1 (44). – С. 23–24.
416. Терлецкая, Р.Н. Фетоинфантильные потери – от мифов к реальности / Р.Н. Терлецкая // *Российский педиатрический журнал.* – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 236–241.

417. Исакова, П.В. Анализ распространенности, структуры и факторов риска младенческой смертности в Российской Федерации / П.В. Исакова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2017. – № 5-6. – С. 43–54.
418. Маисеенко, Д.А. Родовая травма новорожденного: проблема акушерства и неонатологии / Д.А. Маисеенко, О.В. Полонская // РМЖ. Мать и дитя. – 2016. – Т. 24, № 15. – С. 998–1000.
419. Extremes of maternal age and child mortality: analysis between 2000 and 2009 / F.D. Ribeiro, R.A. Ferrari, F.L. Sant'Anna [et al.] // Rev Paul Pediatr. – 2014. – Vol. 32(4). – P. 381–388.
420. Суханова, Л.П. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска / Л.П. Суханова, М.С. Скляр // Социальные аспекты здоровья населения. – 2007. – № 4 (4). – С. 1–60.
421. Школьников, В.М. Население России: смертность, продолжительность жизни / В.М. Школьников // Социологич. журнал. – 1995. – №1. – С. 167–174.
422. Боровикова, М.П. Анализ медицинских последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС у детей Калужской области для выработки стратегии и тактики специализированной диспансеризации: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Обнинск, 2004. – 376 с.
423. Состояние здоровья детского населения, проживающего на радиационно загрязненных территориях / Л.С. Балева, М.П. Сафонова, А.Е. Сипягина [и др.] // Технологии гражданской безопасности. – 2024. – Т. 21, № S1. – С. 61–66.
424. Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Кабирова Н.Р., Сокольников М.Э. Программа для мониторинга здоровья детского населения закрытого административно-территориального образования (ЗАТО) г. Озерск. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021664249, 02.09.2021. Заявка № 2021663451 от 26.08.2021.
425. Приложение № 2 к порядку проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации

от 27.04.2021 № 404н «Перечень мероприятий скрининга и методов исследований, направленных на раннее выявление онкологических заболеваний».

426. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 апреля 2021 г. № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» (в ред. Приказов Минздрава РФ от 01.02.2022 № 44н, от 07.07.2023 № 352н, от 28.09.2023 № 515н, от 19.07.2024 № 378н)

427. Приложение №1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 года № 514н «Порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» (с изменениями на 19 ноября 2020 года)

428. Ayres-de-Campos, D. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography / D. Ayres-de-Campos, C.Y. Spong, E. Chandrachan // Int J Gynecol Obstet. – 2015. – Vol. 131. – P. 13–24.



**БЛАГОДАРНОСТИ**

Автор выражает особую благодарность руководителю группы компьютерного и программного обеспечения Окатенко Павлу Викторовичу за помощь в статистической обработке данных и искреннюю признательность всему коллективу отдела эпидемиологии ФГБУН ЮУрФНКЦ МБ ФМБА России за поддержку в проведении исследования.