

Федеральное государственное учреждение науки
«Уральский научно-практический центр радиационной медицины»
Федерального медико-биологического агентства России

На правах рукописи

Силкин Станислав Сергеевич

**РАДИАЦИОННЫЙ РИСК ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У
НАСЕЛЕНИЯ ВОСТОЧНО-УРАЛЬСКОГО РАДИОАКТИВНОГО СЛЕДА**

специальность 1.5.1. Радиобиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Аклеев Александр Васильевич

Челябинск – 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. КАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Риск злокачественных опухолей и лейкозов у выживших после атомных бомбардировок в Хиросиме и Нагасаки	16
1.2 Канцерогенные эффекты у персонала предприятий атомной промышленности и ликвидаторов радиационных аварий.....	19
1.3 Канцерогенные последствия у населения, проживающего на территориях с высоким естественным радиационным фоном.....	23
1.4 Канцерогенные последствия медицинского облучения.	26
1.5 Канцерогенные эффекты у населения, облученного в результате радиационных аварий..	30
1.6 Канцерогенные эффекты у населения, облученного на Южном Урале.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
2.1 Радиационная ситуация. Образование ВУРСа	39
2.2 Когорта Восточно-Уральского радиоактивного следа (КВУРС).....	43
2.3 Дозы облучения членов КВУРС	51
2.4 Методы статистического анализа	55
ГЛАВА 3. РАДИАЦИОННЫЙ РИСК ЗАБОЛЕВАНИЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ В КВУРС	58
3.1. Структура заболеваемости злокачественными опухолями (ЗО)	58
3.2 Зависимость базовых уровней заболеваемости ЗО от нерадиационных факторов	65
3.3 Избыточный относительный риск ЗО по данным заболеваемости	66
3.4 Модификация дозового ответа.....	69
3.5 Анализ риска заболевания ЗО при исключении лиц, облученных на реке Тече	72
3.5.1 Зависимость базовых уровней от нерадиационных факторов	72
3.5.2 Избыточный относительный риск ЗО по данным заболеваемости с исключением облученных на реке Тече	72
3.5.3 Модификация дозового ответа при исключении из КВУРС получивших дополнительное облучение на реке Тече	74
ГЛАВА 4. РАДИАЦИОННЫЙ РИСК СМЕРТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В КВУРС.....	76

4.1 Структура смертности от злокачественных опухолей.....	76
4.2 Зависимость базовых уровней смертности от ЗО от факторов, несвязанных с радиационным воздействием	83
4.3 Оценка ИОР смерти от ЗО.....	84
4.4 Модификация дозового ответа.....	87
4.5 Анализ риска смерти от ЗО при исключении лиц, облученных на реке Тече.....	89
4.5.1 Зависимость базовых уровней смертности от ЗО от нерадикационных факторов в субкогорте ВУРСа с исключением облученных на реке Тече	90
4.5.2 Оценка ИОР смерти в субкогорте ВУРСа с исключением облученных на реке Тече	91
4.5.3 Модификация дозового ответа факторами, несвязанными с радиационным воздействием в субкогорте ВУРСа с исключением облученных на реке Тече	92
ГЛАВА 5. РАДИАЦИОННЫЙ РИСК ЛЕЙКОЗОВ В КВУРС.....	95
5.1 Структура заболеваемости лейкозами.....	95
5.2 Анализ ИОР заболевания лейкозами.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АР – Атрибутивный риск

ВУРС – Восточно-Уральский радиоактивный след

ВТЭК – Врачебно-трудовая экспертная комиссия

Гр – Грей

ДИ – Доверительные интервалы

ЕКР – Единый компьютерный регистр

ЕРФ – Естественный радиационный фон

Зв – Зиверт

ЗНО – Злокачественные новообразования

ЗО – Злокачественные опухоли

ИИ – Ионизирующее излучение

ИОР – Избыточный относительный риск

КВУРС – Когорта облученных на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа

ККМ – красный костный мозг

КРТ – Когорта реки Течи

КТ – Компьютерная томография

ЛПЭ – Линейная передача энергии

МАГАТЭ – Международное агентство по атомной энергии

МКБ-9 – Международная классификация болезней 9-го пересмотра

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МСС – Медицинское свидетельство о смерти

МКРЗ – Международная комиссия по радиационной защите

НКДАР – Научный комитет ООН по действию атомной радиации

ПО – Производственное объединение

СЗЗ – Санитарно-защитная зона

СИЧ – Спектрометр излучения человека

ТНЗ – Территория наблюдения за заболеваемостью

ТНС – Территория наблюдения за смертностью

УНПЦ РМ – Уральский научно-практический центр радиационной медицины

ХЛЛ – хронический лимфатический лейкоз

ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция

ЧОКЦОиЯМ – Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины

ЭПР – электронный парамагнитный резонанс

AIC – Информационный критерий Акаике для сравнения статистических моделей

DDREF (The dose and dose-rate effectiveness factor) – коэффициент эффективности дозы и мощности дозы

IARC (International Agency for research on cancer) – Международное Агентство по изучению рака

INWORKS – когорта рабочих атомных предприятий из 3 стран (Франция, Великобритания и США)

LSS (Life Span Study) – Пожизненное исследование по изучению эффектов радиационного воздействия атомной бомбардировки на здоровье людей. Аббревиатура используется для обозначения японской когорты выживших после атомной бомбардировки

NRRW (National Registry for Radiation Workers) – Национальный регистр работников атомной промышленности

OR (Odds ratio) – отношение шансов

RERF (Radiation Effects Research Foundation) – Фонд исследования радиационных эффектов

TRDS-2016 (Techa River Dosimetry System– Дозиметрическая система реки Течи

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема влияния малых доз ионизирующего излучения (ИИ) на здоровье человека в отдаленные сроки после облучения становится все более актуальной и широко обсуждаемой [80, 84]. В своей повседневной жизни человек в той или иной степени постоянно подвергается воздействию ИИ (естественный радиационный фон, медицинские диагностические и лечебные процедуры, авиаперелеты и др.). Отсутствие четкого представления о медицинских эффектах малых доз создает негативное отношение у населения к любым технологиям, связанным с ИИ.

Изучение биологических и медицинских эффектов малых доз ИИ является актуальным в связи с увеличением вероятности облучения больших популяций людей малыми дозами вследствие развития ядерных технологий в современном мире, а также вероятностью ядерного терроризма. В связи с этим важно понимать какие медицинские последствия вызывает ИИ в диапазоне малых доз и при хроническом облучении с низкой мощностью дозы. Поэтому оценка риска, связанного с облучением людей малыми дозами, является важнейшей задачей современного здравоохранения.

Изучение последствий радиационной аварии 1957 года на Производственном объединении (ПО) «Маяк», приведшей к образованию Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРСа), имеет чрезвычайную важность, так как позволяет оценить радиационный риск развития онкологических заболеваний при облучении в диапазоне малых доз с низкой мощностью дозы как по данным заболеваемости, так и смертности.

Как и когорта LSS когорта ВУРСа (КВУРС) включает людей разного пола, возраста и состояния здоровья, что дает возможность сопоставить канцерогенный риск на единицу дозы в этих когортах.

В сравнении с ранними работами [7, 13, 18, 95] в данном исследовании период наблюдения за членами когорты был расширен с 30 до 57 лет,

использованы уточненные оценки доз на основе усовершенствованной дозиметрической системы (TRDS-2016), проведен анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО). Период наблюдения после расширения стал сопоставим со средней продолжительностью жизни. Риск развития ЗНО, основанный ранее на анализе смертности, дополнился результатами анализа риска ЗНО на основании заболеваемости. Обновленная дозиметрическая система позволила учесть использование усовершенствованных биодозиметрических и биокинетических моделей при расчете индивидуализированных доз членов когорты [11, 25, 69, 115, 132]. Кроме этого, в данном исследовании анализируется эффект дополнительного облучения 2055 членов КВУРС, проживавших в населенных пунктах (НП) на реке Тече до аварии 1957 года, получивших высокие дозы облучения.

Степень разработанности темы

К настоящему времени достаточно хорошо изучены канцерогенные эффекты ИИ в диапазоне высоких доз острого внешнего облучения в когорте Life Span Studies (LSS) переживших в 1945 году атомную бомбардировку в Японии [44, 126, 133]. Получены также надежные оценки радиационного риска развития онкологических заболеваний при остром облучении у пациентов, перенесших лучевую терапию [76, 107, 131].

Влияние хронического низкоинтенсивного облучения в основном изучено на примере персонала атомных предприятий [73, 102, 124, 136]. Результаты анализа риска канцерогенных эффектов у данной категории могут быть экстраполированы на население, но с ограничениями по полу, возрасту и по причине «эффект здорового рабочего».

Работы, посвященные исследованию стохастических эффектов у населения, подвергшегося хроническому пролонгированному облучению в диапазоне малых доз [18, 23], являются уникальными. Основной причиной этому является немногочисленность в мире больших когорт облученного населения, которые были бы хорошо прослежены в плане жизненного статуса, миграции, заболеваемости, а также причин смерти на протяжении длительного периода.

Цель работы

Целью работы является изучение канцерогенных эффектов хронического комбинированного (внешнего и внутреннего) облучения малыми дозами у населения ВУРСа на основе анализа риска развития заболеваний и смерти от злокачественных опухолей (ЗО) и лейкозов.

Задачи исследования

1. Провести анализ показателей онкологической заболеваемости и смертности у членов КВУРС за 57-летний период после аварии.
2. Исследовать влияние поглощенной дозы на уровни онкологической заболеваемости и смертности в КВУРС и определить характер дозовой зависимости.
3. Оценить избыточный относительный риск (ИОР) заболевания и смерти от злокачественных опухолей в зависимости от дозы и вклад дополнительного облучения, полученного членами когорты при проживании на реке Тече.
4. Оценить ИОР заболевания лейкозами в зависимости от дозы на красный костный мозг (ККМ) у членов КВУРС.
5. Изучить влияние нерадиационных факторов (пол, национальность, возраст на начало облучения, достигнутый возраст, факт переселения, календарный период) на ИОР онкологических заболеваний и смерти в КВУРС.

Объектом исследования является облученное население, проживающее на территории ВУРСа, **предметом** исследования – отдаленные медицинские последствия хронического воздействия малых доз ИИ на человека.

Научная новизна диссертационного исследования

Впервые получены прямые оценки величины риска онкологических заболеваний и смерти у населения, получившего хроническое комбинированное облучение в диапазоне малых доз на территории ВУРСа за период с 1957 по 2014 годы с использованием индивидуализированных органных оценок доз,

рассчитанных на основе усовершенствованной дозиметрической системы TRDS-2016.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в получении новых сведений об эффектах малых доз ИИ на здоровье человека. Результаты анализа онкологической заболеваемости и смертности в КВУРС от дозы облучения наилучшим образом описываются линейной моделью и свидетельствуют об отсутствии значимой модификации дозовой зависимости нерадиационными факторами. Результаты, полученные на основе многолетних наблюдений за облученным населением ВУРСа, позволяют учитывать их при оценке влияния дозы и мощности дозы на риск канцерогенных эффектов в области малых доз.

Оценки риска смерти и заболевания ЗНО у членов КВУРС, подвергшихся хроническому радиационному облучению малыми дозами на протяжении длительного периода, сопоставимого с продолжительностью жизни человека, могут быть использованы:

- при прогнозе риска развития радиационно-индуцированной онкологической патологии у населения, подвергшегося радиационному облучению;
- в разработке стандартов радиационной безопасности населения, проживающего вблизи предприятий атомной промышленности;
- в работе межведомственных экспертных советов при установлении связи заболеваний с радиационным воздействием;
- при планировании и организации медико-профилактических мероприятий для населения, проживающего вблизи предприятий атомной промышленности;
- при формировании групп повышенного риска онкологических заболеваний для оптимизации диспансерного наблюдения лиц, подвергшихся радиационному воздействию (используется в работе клинического отделения УНПЦ РМ, акт внедрения от 23.03.2023).

Результаты данного исследования, позволяющие оценить фактор мощности дозы, могут быть использованы в лекционных курсах «Радиобиологии» и «Эпидемиологии» в ВУЗах, на курсах повышения квалификации специалистов, работающих в области радиационной медицины и гигиены.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» Федерального медико-биологического агентства России.

Анализ риска заболевания и смерти проводился с использованием когортного метода с применением внутреннего контроля (члены когорты с наименьшей поглощенной дозой). При описании показателей заболеваемости и смертности использовались стандартные методы расчета коэффициентов заболеваемости и смертности на 100 тысяч человеко-лет. При сравнении общих показателей использовался метод прямой стандартизации по возрасту и 95% доверительные интервалы (ДИ). Анализ риска заболевания и смерти проводился с использованием простой параметрической модели избыточного относительного риска (ИОР) на основе Пуассоновской регрессии в программе AMFIT статистического пакета EPICURE [70]. Статистическая значимость и доверительные интервалы определялись с помощью метода максимального правдоподобия, результат считался значимым при вероятности ошибки менее 5%.

Положения, выносимые на защиту

1. Онкологическая заболеваемость и смертность у членов КВУРС возрастает с увеличением поглощенной дозы. Дозовая зависимость имеет линейный характер (средняя поглощенная доза на желудок – 36 мГр, максимальная – 1132 мГр).

2. Наблюдается статистически значимый радиационный риск заболеваний и смерти от злокачественных опухолей у членов КВУРС, подвергшихся хроническому облучению в диапазоне малых доз за 57-летний период наблюдения. Повышенный радиационный риск обусловлен

дополнительным облучением, полученным членами КВУРС при проживании в населенных пунктах на реке Тече до аварии 1957 года.

3. У членов КВУРС не установлено повышения уровня заболеваемости лейкозами и ее зависимости от поглощенной дозы на ККМ (средняя доза – 90 мГр, максимальная – 7180 мГр).

4. Не установлено значимого влияния нерадиационных факторов на ИОР заболеваний и смерти от ЗО, таких как пол, национальность, достигнутый возраст, возраст на начало облучения, факт эвакуации и календарный период.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует направлениям исследования: 1 – Медико-биологические последствия действия радиации и разработка методов их минимизации. Стохастические эффекты; зависимости: доза-эффект и время-эффект; 11 – Медицинская радиобиология: радиационная гигиена и эпидемиология паспорта научной специальности 1.5.1 «Радиобиология», разработанного экспертным советом ВАК Минобрнауки России по естественным наукам.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обеспечивается проведенной работой по верификации случаев ЗНО, использованием унифицированной информации о случаях заболеваний и смерти от ЗНО из официально зарегистрированной базы данных (Свидетельство о государственной регистрации № 2008620181 от 23.04.2008), верификации расчетных значений индивидуальных оценок доз методами ЭПР-спектроскопии и флуоресцентной гибридизации (FISH), объемом фактического материала, использованием современных методов статистической обработки и анализа полученных данных с заданной вероятностью, сопоставлением полученных результатов с аналогичными, полученными другими авторами.

Основные положения и результаты диссертационной работы представлялись и были обсуждены на международных и всероссийских научно-

практических конференциях, международном совещании и международном симпозиуме:

- Международной конференции, посвященной 55-летию со дня аварии в 1957 году на ПО «Маяк», "Опыт минимизации последствий аварии 1957 года», г. Челябинск, 2012 год;
- Научной конференции «Зарождение радиоэкологии, ее развитие и роль в обеспечении радиационной безопасности природной среды и Человека», г. Озерск, 2017 год;
- Международной научно-практической конференции «Достижения радиобиологии – медицине», г. Челябинск, 2018 год;
- Международном совещании МАГАТЭ, г. Москва, 2019 год;
- Международном симпозиуме «Малые дозы радиации и рак: 70 лет после первого испытания на Семипалатинском испытательном ядерном полигоне», г. Семей, Казахстан, 2019 год;
- Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Радиобиология. От клетки до биосферы», г. Челябинск, 2019 год;
- Международной научной конференции «Современные проблемы радиобиологии – 2021», г. Гомель, Республика Беларусь, 2021 год.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ в российских рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для защиты кандидатских диссертаций и индексируемых в Scopus. Кроме того, опубликовано 4 тезисов научно-практических конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 127 страницах машинописного текста, содержит 10 рисунков, 29 таблиц и состоит из введения, обзора литературных данных, описания использованных материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка использованных

источников. Библиография включает 146 литературных источников, из них в зарубежных изданиях – 108 и в отечественных – 38.

ГЛАВА 1. КАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

МКРЗ, опираясь на линейную беспороговую (ЛБП) модель зависимости «доза–эффект», в своих документах сообщает о прямо пропорциональной зависимости увеличения вероятности развития ЗНО с увеличением дозы облучения в диапазоне малых доз (до 100 мГр). [28]. Это мнение разделяет НКДАР ООН [80]. МКРЗ в практической системе радиационной защиты считает правильным использование ЛБП модели вместе с экспертной оценкой коэффициента эффективности дозы и мощности дозы (DDREF) для оценки риска облучения в диапазоне малых доз. Этот коэффициент был введен НКДАР ООН в 1993 году для переноса оценок канцерогенного риска с высоких доз на оценку риска, соответствующую малым дозам и малым мощностям доз. Используя коэффициент DDREF, был оценен канцерогенный риск в области эффектов малых доз на основе эпидемиологических данных, экспериментальных данных на животных и клеточной биологии. В соответствии с решением МКРЗ от 1990 года было принято значение коэффициента DDREF равное 2. Разнообразие эпидемиологических исследований, посвященных хроническому облучению населения в результате аварийных радиационных ситуаций, профессиональной деятельности, а также при воздействии факторов окружающей среды могут позволить оценить значение коэффициента DDREF. Однако, несмотря на научную обоснованность данного подхода, отмечается также и неопределенности канцерогенных механизмов, недоучет влияния различных нерадиационных факторов, недостаточная статистическая сила некоторых исследований, что не позволяет в достаточной мере точно оценить DDREF.

Вопрос о канцерогенных эффектах малых доз радиации стал активно обсуждаться в научной литературе после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), когда население подверглось облучению в дозах, не вызывающих детерминированных эффектов. Активное внедрение в медицину различных современных методов рентген-диагностики (компьютерная

томография (КТ), ангиография и др.) также способствовало повышению актуальности данного вопроса. Интерес представляет и проблема эффектов малых доз на здоровье населения, проживающего в условиях повышенного естественного радиационного фона (ЕРФ). В этой связи важно отметить, что именно эпидемиологические исследования могут служить источником знаний об эффектах малых доз радиации на здоровье человека. Однако, все многообразие статей в отечественной и зарубежной литературе не дает четкого однозначного ответа о вреде или пользе малых доз ИИ [8].

Объектами эпидемиологических исследований по изучению эффектов ИИ на здоровье человека являлись:

- население, получившее облучение в результате радиационных инцидентов, аварий, проживания вблизи ядерных объектов. К этой группе относятся выжившие после атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки [126, 127, 133, 134, 138]; облученное население при аварии на ЧАЭС [23, 106, 112]; население, проживающее в населенных пунктах, расположенных на реке Тече, а также на территориях ВУРСа [13, 31, 37, 130];
- профессионалы - работники атомных предприятий (работники ПО «Маяк» [124], работники атомных предприятий из 15 стран [68, 117, 136, 137], работники атомных предприятий из трех стран (когорты INWORKS) [118]); ликвидаторы последствий радиационных аварий [12, 111];
- население, проживающее на территориях с повышенным ЕРФ [48, 49, 55];
- лица, получившие облучение в результате диагностических медицинских процедур [30, 53, 64, 105, 100, 122, 123].

Каждая из представленных групп, подвергшаяся воздействию радиационного облучения, имеет свои особенности в плане длительности облучения, мощности дозы, половозрастных характеристик включенного контингента, исходных данных о здоровье.

Основным минусом многих известных опубликованных работ в области канцерогенных эффектов малых доз является низкая статистическая сила

исследований, что вынуждает исследователей объединять существующие когорты. Подобное объединение было сделано в работах Cardis E., в которых анализируется смертность от ЗО и лейкозов в объединенной когорте работников атомной промышленности из 15 стран [68, 117, 136] и в работах Richardson D.B., в которых анализируется заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний в когорте INWORKS, объединяющей работников атомных предприятий из трех стран (Франции, Великобритании и США) [118].

Также большое значение может иметь недоучет при анализе так называемых «вмешивающихся» факторов, таких как курение, социально-экономических факторов [41, 44, 80].

Среди опубликованных работ, описывающих канцерогенные эффекты ИИ, наблюдается достаточное количество так называемых «экологических» работ, не содержащих информации об индивидуализированных дозах, что существенно снижает доверие к наблюдаемым эффектам.

1.1 Риск злокачественных опухолей и лейкозов у выживших после атомных бомбардировок в Хиросиме и Нагасаки

Японская когорта выживших после атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки (Life Span Study – LSS) является «эталонной» в плане оценки зависимости «доза-эффект». На протяжении уже более чем 75 лет функционирует регистр облученных жителей, переживших атомные бомбардировки 1945 года. Эта когорта является достаточно хорошо прослеженной и исследованной.

Основные результаты исследований, основанных на данных японской когорты, положены в основу рекомендаций НКДАР ООН, Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ), Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) для оценки радиационных рисков онкологических и неонкологических заболеваний.

Преимуществами японской когорты являются ее большая численность, наличие среди облученных обоих полов и всех возрастов, облучение в широком

диапазоне доз, достаточно качественно собранная информация о заболеваниях и причинах смерти, а также длительный период наблюдения за членами когорты.

Основными стохастическими эффектами, изучаемыми авторами в японской когорте LSS, являются заболеваемость и смертность от ЗО и лейкозов.

В многочисленных исследованиях, посвященных японской когорте, отмечается повышенный уровень заболеваемости и смертности от ЗО и лейкозов. Наибольший рост заболеваемости отмечается для лейкозов (ИОР для заболеваний лейкозами при исключении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) равен 2,78 на 1 Гр, 95% ДИ: 1,84; 4,01). Как отмечают авторы, заболеваемость начинает увеличиваться через 2 года после облучения и достигает пика через 5-10 лет, а затем снижается [138].

Grant E.J., Brenner A. в своей работе проанализировали заболеваемость ЗО среди выживших в Японской когорте за период с 1958 по 2009 гг. (3079484 человеко-лет наблюдения). Для данного исследования были использованы обновленные оценки доз DS02R1. Анализ включал данные о курении. Исследуемая когорта насчитывала 105444 человек, не имеющих в анамнезе диагноза ЗО в начале наблюдения. В анализ было включено 22538 первичных ЗО, из которых 992 случая были связаны с облучением. При оценках риска для женщин был получен ИОР равный 0,64/Гр (95% ДИ: 0,52; 0,77), для мужчин – 0,20/Гр (95% ДИ: 0,12; 0,28). Авторы отмечают, что самым низким дозовым диапазоном, показавшим статистически значимую зависимость, был диапазон от 0-100 мГр ($p=0,038$) [126].

Preston D.L., Shimizu Y. провели анализ риска смерти от ЗО в японской когорте за период наблюдения с 1950 по 1997 гг. Исследуемая когорта включала 86572 человека с индивидуализированными оценками доз. Всего в когорте было зарегистрировано 9335 смертей от ЗО, из которых около 5% (440 случаев) смертей было связано с радиационным облучением. В результате авторами были получены статистически значимые ИОР смерти от всех ЗО: для мужчин равный 0,37/Зв (90% ДИ: 0,26; 0,49) и для женщин – 0,63/Зв (90% ДИ: 0,49; 0,79). В

работе подчеркивается, что 76% членов анализируемой когорты получили дозы менее 200 мЗв, а 64% – менее 100 мЗв. [133].

Анализы риска заболевания и смерти от ЗО показали, что уровень радиационно-индуцированного риска кроме дозовой зависимости может быть модифицирован такими факторами как возраст на начало облучения, время после облучения, а также пол. Как следует из результатов эпидемиологических исследований, проводимых Фондом исследований радиационных эффектов (Radiation Effects Research Foundation – RERF) в когорте LSS, облучение в дозе 1 Зв, полученное лицами в возрасте 30 лет, увеличивает риск смерти от ЗО в возрасте 70 лет в 1,5 раза. Возрастание риска происходит линейно, начиная с дозы в 100 мЗв. Чем выше доза облучения, тем выше вероятность увеличения риска заболеть ЗО. Кроме того, в когорте наблюдалась зависимость риска от возраста на начало облучения: чем моложе был возраст переживших атомную бомбардировку, тем выше был риск заболеть и умереть от ЗО. При меньших дозах статистически значимого риска не выявлено [133].

При анализе риска смерти авторы Preston D.L., Shimizu Y. отмечают снижение относительного риска с увеличением достигнутого возраста [133].

Что касается органоспецифических рисков смерти от ЗО в японской когорте Preston D.L., Krestinina L.Yu. отмечают статистически значимые величины ИОР для ЗО легких, яичника, толстого кишечника, матки, пищевода, молочной железы, мочевого пузыря и головного мозга [81].

В диапазоне малых доз Pierce D.A., Shimizu Y. отмечают статистически значимый восходящий тренд ИОР смерти от всех ЗО в диапазоне 0-50 мЗв среди членов японской когорты [135]. Однако при оценке ИОР онкологических заболеваний в той же когорте не было выявлено подобных тенденций [56].

Таким образом, в когорте LSS отмечается линейное увеличение риска заболеваний и смерти от ЗНО, начиная с дозы в 100 мЗв, при меньших дозах значимого риска не выявляется. Также в литературе отмечается, что в диапазоне высоких доз (более 1 Гр) 48% случаев заболеваний ЗНО связаны с дозой, в диапазоне 5-200 мГр – 18% случаев, во всех диапазонах (0-3,7 Гр, средняя доза

117 мГр) – 11%. Величина риска зависит от таких нерадиационных факторов как пол, возраст на начало облучения, время после облучения и достигнутый возраст [127].

1.2 Канцерогенные эффекты у персонала предприятий атомной промышленности и ликвидаторов радиационных аварий

Многочисленные исследования посвящены оценке онкологической заболеваемости и смертности среди лиц, которые подверглись профессиональному облучению в ядерной, медицинской, авиационной промышленности [80]. Из них наиболее информативными являются исследования, посвященные анализу риска у работников атомных производств, для которых имелись индивидуализированные оценки доз. Эти исследования предполагают прямую оценку радиационных рисков, возникающих при воздействии ИИ в малых и средних дозах, а также способствуют проверке оценок риска заболеваний и смерти от ЗНО, полученных в японской когорте.

В конце 20 века были проведены исследования по анализу заболеваемости и смертности у работников атомных производств Канады, США, Великобритании, начинавших работать в 1940-1950-х годах [61, 68, 77, 78]. В результате этих исследований был получен достаточно широкий диапазон оценок риска с ДИ, которые изменялись от полного отсутствия риска до величины, в несколько раз превышающей таковую в японской когорте. Все это происходило по причине низкой статистической силы данных исследований. Для увеличения силы необходимо было увеличивать размер когорты или длительность периода наблюдения. Вариантом объединения нескольких когорт воспользовались авторы ряда исследований, проведенных в объединенной когорте работников ядерной индустрии из 15 стран [88, 117, 136]. В данных работах был обнаружен статистически значимый риск смерти и заболевания ЗО. Анализ, проведенный Cardis E., Vrijheid M., включал 407391 работников ядерной промышленности из 15 стран, 5,2 млн. человеко-лет наблюдения, 5233 случая смерти от всех ЗО.

Большая часть работников (90%) была представлена мужчинами. Средняя доза составляла 19,4 мЗв, 90% работников получили дозу до 50 мЗв. Только 0,1% когорты имели дозы свыше 500 мЗв. В результате проведенного анализа был получен значимый риск смерти от всех ЗО (ИОР равен 0,97/Зв, 90% ДИ: 0,28, 1,77). Среди отдельных локализаций значимым был риск смерти от ЗО легких (ИОР равен 1,86/Зв, 90% ДИ: 0,49, 3,63; 1457 случая) [136]. Необходимо отметить, что данный анализ не показал учащения лейкозов. В исследованиях, проведенных ранее на меньшей по численности когорте, за меньший период наблюдения, в котором учитывались работники ядерной индустрии только из трех стран (Англии, США и Канады), был показан противоположный результат: риск лейкозов увеличивался, а достоверный риск ЗО отсутствовал [68].

Muirhead C.R., O'Hagan J.A. провели анализ, основанный на данных Национального регистра работников атомной промышленности (National Registry for Radiation Workers – NRRW), который включал 174,5 тысячи работников, многие из которых были включены в исследования по 15 странам [136]. В результате исследования был получен значимый риск смерти от всех видов ЗНО (ИОР равен 0,28/Зв, 7684 случая смерти), исключая лейкозы. По заболеваемости ЗО (11165 случаев) в этой же когорте авторами были получены сходные результаты (ИОР равен 0,281/Зв, 90% ДИ: 0,06, 0,53) [102].

Исследования, посвященные когорте работников Производственного объединения (ПО) «Маяк», являются уникальным источником информации о длительном воздействии как внешнего облучения в высоких дозах, так внутреннего воздействия за счет плутония. В ранние периоды найма рабочих на ПО «Маяк» (1948-1953 гг.) годовые внешние дозы часто превышали 1 Гр, в то время как средняя поглощенная доза у работников, нанятых до 1973 года, составляла 500 мГр. Как показывает Shilnikova N.S. в своем исследовании, значимые зависимости «доза-эффект» при внешнем гамма-облучении с поправкой на воздействие плутония наблюдались для лейкозов, рака легких, печени, костей, а также для всех ЗО вместе (исключая легкие, печень и кости). Найденный эффект

не зависел от пола, но различался в зависимости от возраста. Радиационный риск смерти от ЗО снижался с увеличением возраста [58].

Когорта работников ПО «Маяк» является когортой с достаточной статистической силой для оценки зависимости «доза-эффект» при длительном воздействии плутония. Sokolnikov M.E. показывает значимые риски смерти для ЗО легких, печени и костей [98].

Hunter N. анализировал заболеваемость ЗО у работников ПО «Маяк» в когорте численностью 22366 человек обоих полов, занятых на производстве с 1948 по 1982 гг. Средняя поглощенная доза внешнего гамма излучения составила 0,51 Гр. Однако она была значительно выше для членов когорты, которые начали работать в период с 1948 по 1958 гг. (0,81 Гр). Около 3,8 тысяч работников получили дозы выше 1 Гр. Всего за период наблюдения (1948-2004) было зарегистрировано 1447 случаев ЗО. В результате данного исследования была обнаружена слабая связь между возникновением некоторых локализаций ЗО и воздействием внешнего гамма-излучения (ИОР равен 0,07/Гр, 95% ДИ: 0,01; 0,15), которая утрачивалась при учете внутреннего воздействия плутония. Авторами указывается значимая связь со следующими локализациями: ЗО губы (ИОР/Гр равен 1,74, 95% ДИ: 0,37; 6,71), ЗО поджелудочной железы (ИОР/Гр равен 1,58, 95% ДИ: 0,17; 4,77). Однако сами авторы призывают интерпретировать полученные результаты с осторожностью по причине недооценки дозы плутония в первые годы облучения работников, а также неполной собранности данных по заболеваемости среди мигрантов. Также авторы отмечают небольшое количество случаев по некоторым локализациям ЗО [129].

Большой вклад в изучение вопросов влияния радиационного излучения на частоту онкологических заболеваний среди облученных лиц вносят исследования, посвященные анализу риска заболеваний и смерти от ЗНО среди ликвидаторов последствий радиационных инцидентов. Публикации свидетельствуют о повышении риска ЗО и лейкозов у ликвидаторов Чернобыльской аварии [119, 139]. До этого НКДАР не отмечал увеличение риска стохастических эффектов у ликвидаторов ЧАЭС [44].

Иванов В.К. изучал заболеваемость и смертность в когорте ликвидаторов аварии на ЧАЭС (1986-1987 гг.) общей численностью 47141 человек за период наблюдения с 1992 по 2008 гг. Средняя доза составила 129 мГр, максимальная – 1240 мГр. Почти половина когорты (21988 человек (47%)) получили дозы внешнего облучения до 100 мГр. За период наблюдения было выявлено 2890 ЗО различных локализаций. Авторы отмечают статистически значимое превышение стандартизованных показателей заболеваемости всеми ЗО в когорте ликвидаторов практически на протяжении всего периода наблюдения и делают предположение о возможной связи онкологической заболеваемости с дозой внешнего облучения. В результате анализа в данном исследовании был получен статистически значимый радиационный риск для заболеваний всеми ЗО (ИОР/Гр равен 0,76, 95% ДИ: 0,19; 1,42, $p=0,008$). В отличие от показателей заболеваемости всеми ЗО, уровень смертности ликвидаторов не отличался от контрольных данных по России [12].

В одном из исследований Ivanov V.K., Karpenko S.V. проводят анализ заболеваемости ЗО в когорте ликвидаторов Чернобыльской аварии с увеличенным периодом наблюдения (1992-2017 гг.). Численность когорты составила 69440 человек (1266272 человеко-лет под наблюдением), средняя накопленная доза внешнего гамма-облучения составила 132,9 мГр. За весь период наблюдения было диагностировано 6981 случай заболевания ЗО. Средний возраст на момент облучения составил 33,9 года. В результате данного исследования было выявлено превышение на 11% показателей заболеваемости ЗО у ликвидаторов относительно мужского населения по России. Для всех ЗО был получен статистически значимый ИОР, равный 0,48/Гр (95% ДИ: 0,15; 0,84, $p=0,003$). Кроме этого, значимые риски были выявлены для заболеваемости ЗО пищевода, желудка и толстой кишки (ИОР равен 0,76/Гр (95% ДИ: 0,06; 1,61, $p=0,033$)). Для ЗО трахеи, легкого и бронхов риски были незначимыми. Авторы отмечают, что полученные риски практически не отличаются от предыдущих исследований в этой когорте за меньший период наблюдения (1992-2009 годы), также отмечено отсутствие зависимости риска от времени после облучения и

достигнутого возраста. При анализе радиационного риска в диапазоне доз до 100 мГр (среди 32708 ликвидаторов, получивших среднюю дозу внешнего облучения 66 мГр) статистически значимых рисков не было выявлено [110].

Суммируя все представленные выше результаты исследований рисков заболеваний и смерти от ЗО у профессионалов и ликвидаторов последствий радиационных аварий о наличии связи «доза–эффект», можно сделать вывод, что многие из них подтверждают результаты исследований в японской когорте. Исследователи обнаруживают статистически значимые риски заболеваний и смерти от ЗО в диапазоне доз свыше 100 мГр. Однако, необходимо подчеркнуть, что когорты работников атомных предприятий состоят в основном из здоровых мужчин молодого возраста («эффект здорового рабочего»), и полностью экстраполировать результаты данных исследований на другие группы облученного населения не следует. Оценки рисков могут существенно отличаться.

1.3 Канцерогенные последствия у населения, проживающего на территориях с высоким естественным радиационным фоном

Естественный радиационный фон (ЕРФ) по сути является хронически действующим на биосферу и человека ИИ малой мощности. Большинство стран проживает при ЕРФ ИИ равному около 2,4 мЗв/год. Однако, в некоторых странах отмечают повышенный (5 мЗв/год и выше) ЕРФ [41, 43, 45]. Также значения ЕРФ могут варьировать в пределах одной страны. Основные радиоактивные элементы, входящие в состав земной коры и оказывающие влияние на здоровье человека: калий, уран, торий, а также продукты радиоактивного распада (радий и радон).

К настоящему времени имеется большое количество работ, авторы которых исследуют состояние здоровья населения, проживающего в условиях повышенного ЕРФ [48, 55, 83].

Ранее во многих публикациях, посвященных населению, проживающему в условиях повышенного ЕРФ, не отмечалось статистически значимых рисков

онкологических заболеваний и смерти от них [41, 44, 60, 71, 80, 99, 108]. Более того, в некоторых работах упоминались даже гормезисные эффекты повышенного ЕРФ [75, 91, 146]. В последние несколько лет появились эпидемиологические исследования, в которых отмечаются тенденции канцерогенных эффектов повышенного ЕРФ.

Nair R.R. проводил исследование в когорте жителей области Керала (Индия) с высоким ЕРФ, обусловленным торий-содержащим монацитовым песком. Медианный уровень радиации составляет в этой области более 4 мГр в год, а на некоторых территориях достигает 70 мГр в год. Для данного исследования на основании измерений уровня радиации была выбрана так называемая «радиационная субкогорта» («radiation subcohort»), численностью 173067 человек из общей когорты населения, созданной еще в 1990-х годах (385103 жителей). Поглощенная доза облучения была оценена на основе дозиметрии на открытом воздухе и в помещении каждого хозяйства. Всего было выявлено 1379 случаев ЗНО, в том числе 30 лейкозов. ИОР заболевания всеми ЗНО, исключая лейкозы, составил $-0,13/\text{Гр}$ (95% ДИ: $-0,58; 0,46$). В органоспецифическом анализе ни по одной из локализаций не было выявлено значительной связи онкологических заболеваний с поглощенной дозой облучения (ИОР для ротоглотки 0,03 на 100 мГр, 0,01 для пищеварительного тракта (95% ДИ $[-0,025; 0,025]$) [48]. Однако, Международное агентство по исследованию рака (IARC) в 2002 году заявило, что есть доказательства недостаточного выявления случаев ЗНО у населения области Кералы («Велик процент случаев, когда неизвестна первичная локализация, как и доля случаев, зарегистрированных только на основании свидетельств о смерти, что предполагает степень недооценки») [57]. Из минусов исследования также отмечается неопределенности в оценках доз по причине отсутствия полной истории проживания членов когорты. Несмотря на это, у данных работ отмечают и сильные стороны: достаточно высокая накопленная доза (средняя 161 мГр); учтены вмешивающиеся факторы, такие как употребление табака (эти данные получены путем опроса населения); доступна информация о случаях заболеваний ЗНО (но не о причинах смерти) в раковом регистре.

В Китае район Янгджанг (Yangjiang) в провинции Гуандонг (Guandong) также известен как область с высоким ЕРФ. Мелкие частицы монацита в этом районе смываются с гор дождями, тем самым обогащая почву высоким содержанием радиоактивных нуклидов, таких как ^{232}Th и ^{238}U [113]. Среднегодовые дозы внешнего облучения в китайских районах с высоким ЕРФ составляют 2,1 мЗв [66]. Район Янгджанг охватывает территорию в 540 км².

Тао Z., проанализировал онкологическую смертность среди жителей китайской провинции Гуандонг [55]. Аналитическая когорта включала 31604 мужчин и женщин, достигших возраста 30-74 лет за период наблюдения 1979-1998 годы. Информация о случаях смерти и миграции населения собиралась путем посещения районов исследования каждые 3-4 года. Поглощенная доза внешнего облучения была оценена на основе измерений в закрытых помещениях и вне помещений. Средняя доза у жителей области с высоким ЕРФ составила 84,8 мГр. В исследование включено 736942 человека-лет и 956 случаев смерти от ЗНО, включая 15 случаев лейкозов. В результате проведенного анализа был получен ИОР смерти, равный -1,01/Гр (95% ДИ: -2,53; 0,95) для всех ЗНО, исключая лейкозы. В органоспецифическом анализе смертности была выявлена обратно пропорциональная зависимость для ЗО печени от дозы. Высокая заболеваемость ЗО печени обусловлена, по-видимому, широкой распространенностью вирусного гепатита В (HBV) в этой области [116]. При исключении этой локализации ЗО из анализа авторами был получен ИОР, равный 0,19/Гр (95% ДИ: -1,87; 3,04).

Полученные достаточно широкие ДИ в результатах риска данного исследования скорее всего обусловлены относительно небольшим размером популяции, низкими поглощенными дозами, что в совокупности обуславливает низкую статистическую мощность исследования. Еще одним основным ограничением данной работы является отсутствие данных по нерадиационным факторам риска. Основными локализациями ЗО, приводящими к смерти в данной китайской провинции, были ЗО печени и носоглотки. Исключение этих

локализаций из общего анализа диаметрально меняло связь с фоновым излучением.

Еще несколько менее крупных исследований, посвященных эффектам на здоровье населения повышенного ЕРФ в таких странах как Иран, Бразилия, Германия, Польша [74, 94, 104, 145] не выявили значимых связей онкологической заболеваемости и смертности от дозы.

Таким образом, современные работы, посвященные канцерогенным эффектам у населения, проживающего на территориях с повышенным ЕРФ, сообщают лишь о тенденциях к повышенной заболеваемости и смертности от ЗНО на этих территориях. Ни в одном из таких исследований не было выявлено статистически значимого риска заболеваний и смерти от ЗНО. Кроме того, имеются большие неопределенности в оценках доз по причине отсутствия полной истории проживания членов когорт.

1.4 Канцерогенные последствия медицинского облучения.

Медицинское (диагностическое) облучение – это тот вид радиационного воздействия, который охватывает все население, независимо от пола, возраста, в том числе детей и новорожденных. Диагностическому облучению подвергаются люди различных профессий, в том числе связанных с действием радиационного фактора на рабочем месте, а также проживающие на территориях с различным уровнем ЕРФ. Индивидуальные данные о дозах, полученных в результате диагностических рентгенологических и других процедур, обычно фиксируются в медицинской документации и доступны для анализа.

В последние несколько десятилетий отмечается значительный рост количества медицинских радиологических процедур преимущественно за счет компьютерной томографии (КТ). Средняя эффективная доза медицинского облучения населения в США увеличилась в 6 раз и составила в 2006 году 3 мЗв, что сопоставимо с дозой, ежегодно получаемой человеком за счет ЕРФ [123].

На данный момент медицинское облучение является основным источником облучения населения как в мире, так и в России. Число диагностических процедур в нашей стране на 1000 человек составляет 1300‰. Средняя индивидуальная доза облучения на человека за счет медицинского облучения с 2006 по 2013 годы уменьшилась с 0,56 мЗв до 0,26 мЗв, а к 2018 году выросла до 0,29 мЗв на процедуру. Средняя доза на жителя за счет медицинского облучения составила в 2018 году 0,56 мЗв. Количество КТ выросло в 10 раз за 15 последних лет (с 5,7% в 2003 году до 54% в 2018) [10].

Средняя величина дозы диагностического облучения пациента за одну процедуру может изменяться в достаточно широком диапазоне – от 0,14 мЗв при рентгенографии грудной клетки до 5,7 мЗв при КТ без контрастирования [89]. Накопленная за всю жизнь доза диагностического облучения вполне может конкурировать с облучением, полученным человеком при проживании на загрязненных территориях в результате радиационных инцидентов, а иногда и превышать таковую [33].

Мнения исследователей в области оценки риска от воздействия медицинского диагностического облучения различны. В отечественных и зарубежных работах проводится оценка рисков диагностического облучения для населения, профессионалов (радиологов), а также для различных возрастных групп, с учетом таких нерадиационных факторов как пол, возраст на момент обследования. Помимо этого, оценивается вид излучателя и характер облучения.

Howe G.R. провел исследование, в котором оценивал риск смерти от ЗО легких после воздействия ИИ с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ) среди 64172 канадских больных туберкулезом [82]. Часть когорты (39%) подверглась фракционной рентгенографии грудной клетки. Средняя доза облучения легких составила 1,02 Зв. В результате этого исследования, в которое было включено 1178 случаев смерти от ЗО легких, не было выявлено положительной связи риска смерти от дозы, при этом ИОР составил 1,00/Зв (95% ДИ 0,94; 1,07).

Тайваньские авторы Wei K., Lin H., Hung S. в популяционном исследовании по типу «случай-контроль» выявили связь между риском заболевания лейкозом и

медицинским облучением (при проведении кардиоскопии). Они показали, что увеличение частоты ангиографий было связано с более высоким риском лейкозов (ОШ: 1,32-1,53 ($p < 0,05$)) [96].

Brenner D.J. оценил риск смерти от ЗНО, связанный с облучением человека однократными и повторными КТ всего тела [54]. Автор отмечает, что многократные КТ в течение жизни по накопленной дозе сопоставимы с дозами (самой низшей дозовой категорией), полученными населением, пострадавшим от бомбардировок в Японии (среднее значение 20 мЗв). Однократное КТ обследование до 45-летнего возраста может привести к риску смерти от ЗНО в течение жизни, который составляет 0,08%. При многократных КТ всего тела (в среднем 30 обследований начиная с 45-летнего возраста до 75 лет) будут иметь 1,9% риск смерти от ЗНО в течение жизни.

Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P. оценивали избыточный риск лейкозов и ЗО головного мозга после КТ в когорте детей и подростков [109]. В когортное исследование вошли 178604 пациента, которым до 22-летнего возраста было проведено КТ обследование. Всего было выявлено 74 случая с лейкемией и 135 случаев ЗО головного мозга. Авторы отметили положительную связь между дозой облучения от КТ и риском лейкемии (ИОР составил 0,36/Гр, 95% ДИ: 0,05, 1,2; $p = 0,01$), а также риском ЗО головного мозга (ИОР составил 0,23/Гр, 95% ДИ: 0,1, 0,49; $p < 0,0001$). В данной работе был сделан вывод, что использование КТ у детей и подростков при поглощенной дозе около 50 мГр может увеличить риск лейкемии почти в 3 раза, дозы в 60 мГр утраивают риск ЗО головного мозга.

Считается, что КТ, проведенные в детском возрасте (до 15 лет), значительно увеличивают радиационный риск онкологических заболеваний в течение жизни по сравнению с КТ у взрослых. По приблизительным оценкам, в США 500 человек из 600 тысяч, которым проводилось КТ брюшной полости и головы в детском возрасте (до 15 лет), имеют риск умереть от онкологии. [72].

Достаточно масштабное популяционное когортное исследование было проведено Mathews J.D., Forsythe A.V., посвященное влиянию КТ-сканирований на показатели онкологической заболеваемости в Австралии среди детей и

подростков [59]. В анализ было включено 680211 человек в возрасте от 0 до 19 лет, 3150 случаев заболеваний ЗНО. Средняя эффективная доза облучения была оценена в 4,5 мЗв на одно сканирование. Авторы констатировали увеличение онкологической заболеваемости на 24% у лиц, которые в детском или подростковом возрасте (0-19 лет) подвергались КТ по сравнению с необлученными (коэффициент заболеваемости IRR 1,24 (95% ДИ: 1,20; 1,29). Чем моложе был возраст на момент прохождения КТ, тем выше был коэффициент заболеваемости. Каждое дополнительное обследование увеличивало коэффициент на 0,16 (95% ДИ: 0,13; 0,19). Наблюдалось значительное увеличение коэффициента заболеваемости для многих локализаций ЗО: органов пищеварения, меланомы, мягких тканей, мочеполовой системы, головного мозга, щитовидной железы, а также лейкозов. Избыточный риск смерти от всех ЗНО составил 0,035 на 1 мЗв.

Интересным в плане оценки канцерогенного риска является китайское исследование по типу «случай-контроль» [125], проведенное в когорте из 27011 рентгенологов. В работе проанализировано 1643 случая ЗО за 762950 человеко-лет наблюдения (1950-1995 годы). Большую часть специалистов (80%) составляли мужчины. Средняя поглощенная доза на толстый кишечник в когорте составляла 86 мГр., менее 1% когорты имели дозы более 500 мГр. Рентгенологи, начавшие работать в 1949 году и ранее и имевшие среднюю дозу на толстый кишечник 583 мГр, и те, кто начал работать в 1975 году или позже – 24 мГр. В результате анализа наблюдалась статистически значимая зависимость «доза–эффект» для заболеваний ЗО (ИОР составил 0,87/Гр (95% ДИ: 0,48; 1,45).

Исходя из результатов упомянутых выше исследований, можно сделать вывод о наличии повышенного радиационного риска медицинского диагностического облучения, характерном прежде всего для воздействия в детском и юношеском возрасте. Однако не все исследователи анализируют нерадиационные факторы риска, такие как пол, возраст на момент облучения, исходное состояние здоровья включенных в анализ пациентов. Наличие неопределенностей оценки доз, варьирующая в широких пределах статистическая

значимость величин риска, не всегда достаточная численность исследуемой когорты являются причиной многочисленных вопросов и споров в области радиационных рисков медицинского диагностического облучения.

1.5 Канцерогенные эффекты у населения, облученного в результате радиационных аварий

Активное развитие атомной энергетики в XX столетии сопровождалось крупными радиационными инцидентами на предприятиях и АЭС, в следствие несовершенства технологий, эксплуатационных нарушений (ПО «Маяк», ЧАЭС). Зачастую такие аварии сопровождались массивным выбросом радиоактивных веществ в атмосферу, загрязнением обширных территорий и облучением проживающего на этих территориях населения.

Самой масштабной в истории атомной энергетики является авария, произошедшая в 1986 году на АЭС в Чернобыле, в результате которой произошло загрязнение радионуклидами территории Белоруссии, России и Украины. Основными радионуклидами были короткоживущий ^{131}I и долгоживущий ^{137}Cs [42, 43, 46]. В Российской Федерации наибольшему загрязнению подверглись территории Брянской, Орловской, Тульской и Калужской областей. Проживающие в населенных пунктах этих областей люди, преимущественно дети и подростки (до 18 лет), получили достаточно высокие дозы на щитовидную железу за счет ^{131}I , выпавшего на траву пастбищ и впоследствии попавшего в коровье молоко. Средняя доза в щитовидной железе для эвакуированного населения составила около 500 мГр (у жителей наиболее загрязненных районов юго-запада Брянской области). Для неэвакуированных жителей (примерно 6 млн. человек) на территориях с уровнями ^{137}Cs более 37 кБк/м² средняя доза составила около 100 мГр. У дошкольников средняя доза в 2-4 раза была выше, чем у взрослого населения [44, 106].

Через несколько лет после Чернобыльской аварии был отмечен рост 30 щитовидной железы в Белоруссии, Украине и в четырех вышеперечисленных

областях России. Сообщалось о 6848 случаях заболеваний в период с 1991 по 2005 годы среди лиц, которым на момент аварии было менее 18 лет [90]. Основной рост был зафиксирован среди детей, которым на момент облучения было менее 10 лет [140]. По данным Jacob P., Bogdanova T.I. более половины (60%) случаев заболеваний ЗО щитовидной железы в Белоруссии и треть случаев в Украине, выявленных среди облученных, были связаны с эффектами радиации. [141].

Иванов В.К. в своей работе рассмотрел оценку рисков заболеваний ЗО щитовидной железы среди облученного населения наиболее загрязненных территорий Российской Федерации [32]. В исследования были включены 327 тысяч жителей четырех российских областей (Тульской, Брянской, Калужской и Орловской), которые проходили ежегодные медицинские осмотры. С учетом 5-летнего латентного периода был выбран период наблюдения с 1991 по 2013 годы. Средняя доза облучения составила 174 мГр для детей и подростков (до 18 лет), для взрослых – 36 мГр. Максимальные дозы составили 4,48 Гр у детей и 660 мГр у взрослых. В исследование был включен 1241 случай заболеваний ЗО щитовидной железы, из которых 316 случаев были у детей и подростков. Было выявлено значительное увеличение заболеваемости ЗО щитовидной железы в данных областях по сравнению с остальным населением Российской Федерации. Отмечалась зависимость радиационного риска от возраста на момент облучения и достигнутого возраста. В результате анализа с использованием когортного метода был получен статистически значимый риск заболевания ЗО щитовидной железы у облученных детей и подростков (до 18 лет) равный 4,73 (2,54; 7,72, $p < 0,001$). У взрослых (18 лет и старше) риски были незначимыми.

Исследование по типу «случай–контроль» проведено Davis S., включающее 26 случаев заболеваний ЗО щитовидной железы среди лиц на момент аварии младше 19 лет на территории Брянской области за период с 1986 по 1997 годы, также показало значимый риск ($p = 0,009$), равный 1,65/Гр (95% ДИ 0,10; 3,20) [121]. Однако, следует учитывать, что данный анализ включает небольшое количество случаев.

Еще одно популяционное исследование проведено Cardis E., Kesminiene A. методом «случай–контроль». Включено достаточно большее число случаев заболеваний ЗО щитовидной железы (276 случаев) за период с 1992 по 1998 годы среди облученных детей и подростков до 14 лет на момент аварии в Белоруссии и до 18 лет в России. Авторы отмечают сильную взаимосвязь риска ЗО щитовидной железы с дозой. В зависимости от используемой модели риска отношение шансов (OR) для дозы в один Гр варьировалось от 5,5 (95% ДИ 3,1; 9,5) до 8,4 (95% ДИ 4,1; 17,3). Исследование также учитывало содержание йода в почве различных районов. В йод-дефицитных районах избыточный риск был в три раза выше [120].

Не смотря на статистически значимые риски заболевания ЗО щитовидной железы, связанные с дозой в некоторых работах, необходимо учитывать факт повышенного скрининга облученного населения относительно необлученного населения.

Исследования, посвященные заболеваемости ЗО у населения загрязненных районах Российской Федерации, облученного в аварии на ЧАЭС, не показывают значимого увеличения уровня заболеваемости за период наблюдения с 1991 по 2005 годы [90, 101]. Данные по Украине, посвященные анализу заболеваемости ЗО как у эвакуированного, так и неэвакуированного населения, говорят о более низком уровне по сравнению с незагрязненными территориями страны [142]. Большая часть населения трех государств (загрязненные районы Беларуси, России и Украины) подверглись облучению в достаточно низких дозах, сопоставимых с ЕРФ или незначительно превышающих их [44].

Таким образом, в случае с исследованиями, посвященными изучению онкологической заболеваемости и смертности среди облученного населения на загрязненных территориях России и Украины в результате аварии на ЧАЭС, имеют место противоречивые результаты. С одной стороны, авторы [90, 101] не выявляют увеличения риска заболеваний ЗО на загрязненных территориях РФ, в других исследованиях говорится о более низких уровнях заболеваемости ЗО на территории Украины как у эвакуированного, так и неэвакуированного населения по сравнению с незагрязненными территориями страны [142]. Это связано с тем,

что большая часть населения трех государств подверглись облучению в достаточно низких дозах, сопоставимых с ЕРФ или незначительно превышающих их [44].

Кроме того, выявлены статистически значимые риски заболевания ЗО щитовидной железы у детского населения загрязненных территорий после аварии на ЧАЭС [32, 90, 120, 140, 141]. Однако, как отмечают и сами авторы, следует учитывать факт постоянных скринингов среди детского населения загрязненных территорий, что могло повлиять на выявляемость случаев ЗО щитовидной железы у данного контингента, а также на результаты анализа риска. Также имеют место большие неопределенности в расчете доз.

1.6 Канцерогенные эффекты у населения, облученного на Южном Урале

В истории атомной промышленности на Южном Урале произошло две радиационные аварии, которые повлекли неблагоприятные последствия для здоровья населения, проживающего на загрязненных территориях. По причине отсутствия надежных технологий хранения и утилизации радиоактивных отходов в начале функционирования ПО «Маяк» (с 1949 по 1956 годы), сброс сточных вод, содержащих радионуклиды, происходил в реку Течу. Население, проживающее в населенных пунктах (НП) на берегах реки Течи, которое активно использовало воду из реки в бытовых и питьевых целях, подверглось длительному хроническому радиационному облучению за счет долгоживущих радионуклидов ^{90}Sr и ^{137}Cs [13, 22, 26]. Вторым радиационным инцидентом была авария 1957 года, в результате которой произошло образование ВУРСа [5, 7, 38].

Сравнивая эти две радиационные аварии на Южном Урале, следует отметить большую эффективность мероприятий по защите населения после аварии 1957 года (экстренных и плановых). По причине отсутствия научно-обоснованных критериев радиационной защиты населения экстренные мероприятия (эвакуация населения, бракераж продовольствия и питьевых

источников) после загрязнения реки Течи не проводились, а плановые защитные мероприятия (переселение населенных пунктов, организация санитарно-охранного режима, выведение из землепользования территорий, гидротехническое строительство, проведение радиационного мониторинга) проходили с большой задержкой и не выполнялись в должном объеме [2]. Причиной несоблюдения населением санитарно-охранного режима послужило отсутствие информирования населения о длительном загрязнении реки Течи радиоактивными отходами.

При аварии 1957 года, напротив, были проведены достаточно эффективные как экстренные, так и плановые защитные мероприятия. Уже спустя 3 дня после аварии была принята программа неотложных мероприятий по ликвидации последствий аварии, которая включала в себя экстренные мероприятия по эвакуации населения из пунктов с максимальными радиоактивными загрязнениями, бракераж продовольствия и фуража, а также определение границ санитарно-охранной зоны [6, 27, 34, 35, 36, 38]. На территориях непереселенных пунктов был также проведен ряд мероприятий, направленных на снижение доз внешнего облучения. В итоге экстренные мероприятия (по большей части эвакуация) позволили предотвратить острый лучевой синдром и лучевые реакции тканей, а плановые способствовали снижению накопления ^{90}Sr , а в следствие этого риск развитие ЗО и лейкозов у жителей ВУРСа.

Работы по изучению отдаленных медицинских эффектов облучения населения Южного Урала начались в УНПЦ РМ еще в 1970-х годах (для населения прибрежных сел реки Течи) и в 1990-х (для населения ВУРСа) с момента создания персонализированных регистров облученного населения и потомков. На базе регистров были созданы когорты реки Течи (КРТ) и когорты ВУРСа.

Риск смерти от ЗО в КРТ за 57-летний период (с 1950 по 2007 гг.) был оценен в работе Schonfeld S. J., Krestinina L.Y. Анализируемая когорта включала 29730 человек, проживающих в населенных пунктах вдоль реки Течи с 1950 по 1960 годы. В анализе использовались индивидуализированные дозы,

рассчитанные по дозиметрической системе TRDS-2009 [86]. Всего было проанализировано 2303 случая смерти от ЗО за 57-летний период наблюдения. В результате данного исследования был получен статистически значимый ($p=0,03$) ИОР равный 0,61/Гр (95% ДИ: 0,04; 1,27) [130].

Риск заболевания ЗО в КРТ был оценен в работе Davis F.G., Krestinina L.Yu. В анализируемую когорту по заболеваемости были включены 17435 человек, проживавших в период с января 1956 по декабрь 1960 года в Челябинской области в деревнях на реке Тече, у которых с 1956 по 2007 год было диагностировано 1933 случая заболеваний ЗО. ИОР заболевания всеми ЗО с учетом курения составил 0,077 на 100 мГр ($p=0,02$, 95% ДИ: 0,013; 0,15), без учета курения также был значимым ($p=0,008$) и составлял 0,087 на 100 мГр (95% ДИ: 0,02; 0,16). По отдельным локализациям статистически значимыми были риски заболевания для ЗО пищевода и матки [128].

Первые работы, посвященные изучению отдаленных эффектов радиоактивного облучения у населения, проживающего на территории ВУРСа за 30-летний период наблюдения, не выявили достоверной зависимости показателей смертности от дозы внешнего облучения [6, 13, 18, 38, 95]. Эти исследования проводились на существенно меньшей по сравнению с данным выборке (14,5 тысяч человек). Анализ проводился с использованием внешнего и внутреннего контроля. В качестве внешнего контроля бралось население незагрязненных территорий тех же районов Челябинской области, что и облученное население. Для анализа использовались дозы внешнего γ -облучения и дозы на ККМ. В работах оценивалась общая смертность и смертность от всех ЗО в зависимости от эффективной дозы. В результате этих исследований, несмотря на отсутствие достоверной зависимости эффекта от дозы, а также отсутствия увеличения риска смерти от всех ЗО в сравнении с сельским населением области, отмечались тенденции к более высоким коэффициентам смертности от ЗО в КВУРС у облученного населения по сравнению с группой внешнего контроля. Кроме того, было отмечено увеличение общей смертности в первые годы после аварии в

наивысшей дозовой группе, а также отсутствие увеличения риска смерти от всех ЗО в сравнении с сельским населением области [18].

Смертность и заболеваемость ЗО в КВУРС с использованием индивидуализированных доз на желудок впервые были проанализированы в 2013 (смертность) и 2017 (заболеваемость) годах.

В 2013 году для анализа риска смерти от ЗО в когорте облученного населения на территории ВУРСа впервые использовались индивидуализированные органоспецифические дозы [17]. При расчете доз учитывались пересмотренные МКРЗ коэффициенты для доз внутреннего облучения. Также учитывалась дополнительная доза облучения у членов КВУРС, которые проживали до аварии 1957 года в прибрежных НП на реке Тече. Анализ риска смерти от ЗО включал 21,5 тысячу человек (на 7 тысяч больше, чем в предыдущих исследованиях), период наблюдения был увеличен на 20 лет (с 30 до 50 лет, с 1957 по 2006 годы). Количество человеко-лет увеличилось более чем на 100 тысяч, а количество случаев смерти от ЗО увеличилось более чем в 2 раза относительно предыдущих исследований. Территория наблюдения за смертностью (ТНС) включала Челябинскую и Курганскую области. В результате проведенного анализа был получен статистически значимый ИОР смерти от всех ЗО, равный 0,67/Гр (95% ДИ: 0,06; 1,41, $p=0,03$). Также исследование показало, что 2,5% из всех случаев смерти от ЗО могло быть связано с радиационным воздействием. Наблюдались тенденции к повышенным показателям смертности от ЗО у мужчин по сравнению с женщинами, у славян по сравнению с тюркским населением, у непереселенных членов когорты относительно переселенных. Выявлены более высокие коэффициенты смертности у старшего населения по сравнению с молодым. Те же тенденции наблюдались и в КРТ [128].

Немаловажным моментом данного исследования является использование при анализе заболеваемости индивидуализированных доз облучения, рассчитанных для каждого члена когорты на основе обновленной системы TRDS-2016, разработанной в биофизической лаборатории УНПЦ РМ совместно с иностранными коллегами [65, 67, 69, 86, 143]. В ранних работах, как уже

отмечено выше, оценки осуществлялись на основании доз внешнего γ -облучения и доз на ККМ. Оценка доз непосредственно связана с историей проживания облученного населения в пунктах ВУРСа и НП на реке Тече. Наличие единой системы расчета индивидуализированных органоспецифических доз позволило выделить из КВУРС высокодозовую группу лиц, получивших дополнительное облучение при проживании в прибрежных селах на реке Тече, и оценить их вклад в оценку риска.

Во всех предыдущих исследованиях, проводимых в УНПЦ РМ до 2017 года и посвященных КВУРС, медицинские эффекты радиационного облучения анализировались только на основании данных о смерти. В 2017 году впервые был проанализирован риск заболеваний ЗО в КВУРС за 53-летний период наблюдения (с 1957 по 2009 год) с использованием индивидуализированных органоспецифических доз [3]. Средняя доза на желудок за весь период наблюдения составила 30 мГр, максимальная – 690 мГр. Данный анализ включал 1426 случаев заболеваний ЗО и 437719 человеко-лет. Территория наблюдения за заболеваемостью (ТНЗ) была ограничена 5 районами Челябинской области, г. Челябинском и г. Озерском, где была доступна информации об онкологической заболеваемости. Анализ показал достоверный ИОР заболеваний ЗО в КВУРС, равный 0,05/100 мГр (90% ДИ:0,003; 0,10; $p=0,077$). При исключении 55 случаев ЗО толстого кишечника и 3 случаев ЗО костей, по причине того, что дозы на эти органы значительно отличались от остальных органов, ИОР составил 0,054/100 мГр (90% 0,007; 0,107; $p=0,06$). Зависимость, описывающая дозовый ответ, имела линейный характер. Атрибутивный риск составил 1,9% за весь период наблюдения (только 27 случаев ЗО из 1426 могли быть связаны с радиационным облучением).

Таким образом, у облученного населения в результате радиационных аварий во многих исследованиях показаны статистически значимые риски заболеваний и смерти от ЗО, связанные с дозой внешнего и внутреннего облучения.

Проанализировав литературные источники, посвященные анализу канцерогенных эффектов ИИ в различных популяциях (анализу риска заболевания и смерти от ЗО у облученных контингентов), можно отметить наличие явных тенденций к существованию связи «доза-эффект» в диапазоне малых доз.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Радиационная ситуация. Образование ВУРСа

ВУРС образовался в результате теплового взрыва в хранилище жидких радиоактивных отходов, произошедшего вследствие выхода из строя системы охлаждения на территории ПО «Маяк» 29 сентября 1957 года.

Радиоактивное облако распространилось на территории части Челябинской и Свердловских областей. В его состав вошли преимущественно короткоживущие радионуклиды. Загрязненная территория в последствии была названа Восточно-Уральским радиоактивным следом (ВУРС). В результате аварии загрязнению подверглись НП на территории следа, леса, пастбища, скот, сельскохозяйственная техника. Благоприятным фактором было то, что формирование ВУРСа было ограничено во времени (около 11 часов) так как ветер был равномерным по направлению и осадки выпали на ограниченной территории, непосредственно прилегающей к ПО «Маяк». В то время на загрязненной территории следа проживало около 272 тысяч человек [1, 4, 6, 9, 13, 20, 24, 29]. Общая площадь по данным архивных документов на 1957 год оценивалась в 8800 км^2 (в границах с плотностью загрязнения по $^{90}\text{Sr} \geq 0,1 \text{ Ки/км}^2$ ($3,7 \times 10^9 \text{ Бк}$)). Значение $0,1 \text{ Ки/км}^2$ принималось в качестве достоверно детектируемой фоновой плотности загрязнения. Зона с границами 2 Ки/км^2 по ^{90}Sr ($7,4 \times 10^{10} \text{ Бк}$) официально считалась «радиоактивно загрязненной площадью», с которой осуществлялась эвакуация населения. Эта территория ВУРСа представляла собой полосу, протяженностью 105 км, шириной 4-6 км. Общая площадь ее составляла 1000 км^2 [1, 13].

На рисунке 1 схематично представлен ВУРС с эпицентром вблизи города Кыштым, распространяющийся ветром в сторону Тюмени. Цветами выделены области с различной плотностью загрязнения (от темного с максимальной плотностью загрязнения к светлому).

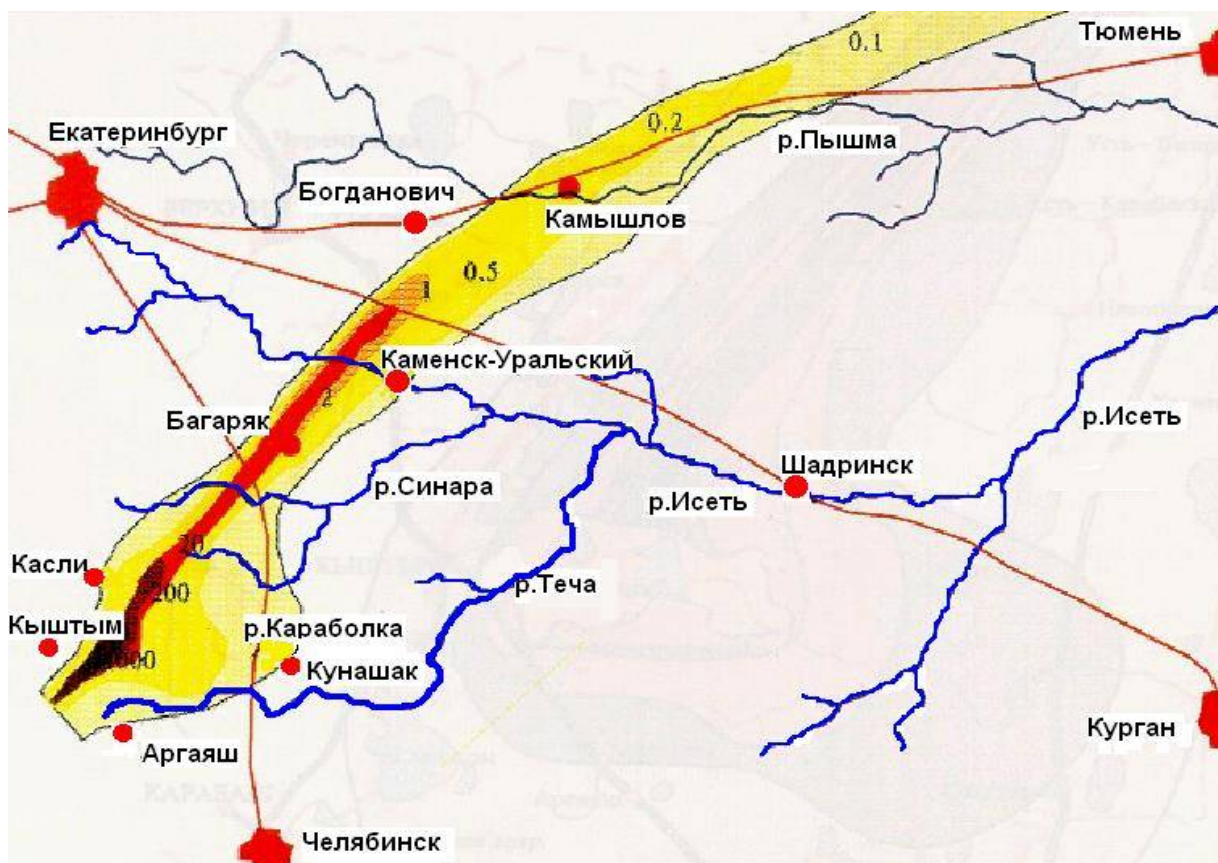


Рисунок 1 – Карта-схема ВУРС. Цифрами обозначена плотность загрязнения территории по ^{90}Sr (Ки/км²)

Состав радионуклидов, входящих в состав выброса более чем на 90% был представлен короткоживущими радионуклидами:

$$^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr} = 66\% ; ^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y} = 5,4\% ; ^{95}\text{Zr} + ^{95}\text{Nb} = 24,9\% ; ^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh} = 3,7\%$$

В течение первых 2-х лет после аварии преобладало внешнее γ -излучение. Через 2-3 года напротив стало преобладать внутреннее облучение за счет поступления в организм ^{90}Sr с загрязненными пищевыми продуктами. Дозы внешнего и внутреннего облучения населения значительно снизились со временем после аварии. Доза, предотвращенная благодаря защитным мероприятиям, рассматривалась как критерий оценки эффективности этих мероприятий [62].

На ВУРСе защитные мероприятия оказались достаточно эффективными. Была проведена эвакуация населения, проживающего в НП вблизи головной части следа (пункты с наибольшими уровнями загрязнения (Бердяниш, Сатлыкова

и Галикаева), которые были отселены в первые 10-14 суток после аварии. Всего было переселено более 10 тысяч человек (таблица 1). [1, 4, 6, 15, 20, 21, 24, 29]. Переселение в 4 этапа (в сроки от 10 до 670 дней) жителей, проживающих в НП, расположенных вблизи от эпицентра взрыва с плотностью загрязнения более 2 Ки/км² по ⁹⁰Sr, позволило существенно снизить полученные дозы. Около 6000 жителей НП, расположенных на территории со средней плотностью загрязнения от 4 до 65 Ки/км² (от 1,5х10¹¹ до 2,4х10¹² Бк) по ⁹⁰Sr были отселены через 250-330 дней после аварии. Спустя 670 дней было отселено еще около 2000 жителей НП с плотностью загрязнения территории более 2-4 Ки/км² (7,4х10¹⁰ - 1,5х10¹¹ Бк) по ⁹⁰Sr. В таблице 1 представлен список переселенных НП с датами выселения.

Таблица 1 – Переселенные НП Челябинской области с численностью жителей, подвергшихся облучению и включенных в КВУРС

Название НП	Расстояние от места взрыва, км	Плотность загрязнения, Ки/км ² по ⁹⁰ Sr	Численность	Дата выселения НП, (сутки после аварии)
Бердяниш	12,5	650	462	Октябрь 1957 г. (7-10 суток)
Сатлыкова	18	400	232	
Галикаева	20	400	441	
Кирпичики	22	3	163	
Алабуга	24	8	488	Июль 1958 г. (250 суток)
Русская Караболка	35	65	521	
М. Трошково	54	24	68	
Горный	54	24	553	
Юго-Конево	55	10	2552	
Игиш	57	32	215	

продолжение таблицы 1

Название НП	Расстояние от места взрыва, км	Плотность загрязнения, Ки/км ² по ⁹⁰ Sr	Численность	Дата выселения НП, (сутки после аварии)
Гусево	69	8	254	Сентябрь 1958 г. (330 суток)
М. Шабурово	70	4	127	
Боевское	70	4	693	
Фадино	71	8	269	
Мельниково	72	18	164	
Брюханово	73	8	92	
Кривошеино	80	12	400	
Скориново	80	12	171	
Кожакуль	20	2	629	Август 1959 г. (670 суток)
Тыгиш *	89	4	454	
Четыркино *	94	4	287	
Клюкино *	98	2	359	
Все села	12,5-80 км	2-650 Ки/км ²	9594	7-670 суток

Примечание: из анализа были исключены 3 пункта в Свердловской области, переселенные на четвертом этапе (670 суток)

Необходимо также отметить, что помимо эвакуации населения был проведен ряд экстренных и плановых мероприятий на ВУРСе, которые способствовали минимизации неблагоприятных последствий для здоровья населения. К экстренным относились бракераж продовольствия и фуража с загрязненных территорий с частичной заменой продуктов на «чистые», определение границ загрязненной территории для образования санитарно-охранной зоны. Плановые мероприятия включали: создание радиационного мониторинга, дезактивацию НП и сельскохозяйственных территорий, перепрофилирование сельскохозяйственных предприятий. Плановые

мероприятия, проведенные на ВУРСе, способствовали существенному снижению поступления ^{90}Sr , а также значительно уменьшили дозы внутреннего облучения ККМ у населения, что позволило существенно снизить риск лейкозов и ЗО в отдаленные сроки [2, 114].

2.2 Когорта Восточно-Уральского радиоактивного следа (КВУРС)

Определение когорты, критерии включения и характеристики КВУРС

КВУРС включает в себя лиц, родившихся и/или проживавших в одном из 34 населенных пунктов на ВУРСе в Челябинской области в период с 29.09.1957 года по 31.12.1959 год.

Критерием включения в когорту являлось проживание в одном из НП на ВУРСе в период с даты аварии до даты переселения пункта или до начала 1960 года (для жителей непереселенных пунктов).

Критериями исключения из когорты для анализа заболеваемости и смертности являлись:

1. наличие у лица ЗНО до даты аварии;
2. недостаточная или противоречивая информация об истории проживания человека, что делало невозможным расчет индивидуализированных доз;
3. жители трех деревень Свердловской области (Четыркино, Клюкино и Тыгиш), около 1100 человек, были исключены из анализа по причине отсутствия доступа к данным об истории проживания, а также заболеваниям и причинам смерти.

Источники информации на облученных лиц

В 1989 году были получены списки компенсационных выплат на всех переселенных лиц из архива ПО «Маяк», что позволило сопоставить списки переселенных облученных лиц с данными из похозяйственных книг и обеспечило достаточную полноту и точность регистра УНПЦ РМ.

Для создания регистра непереселенных облученных лиц использовались похозяйственные книги, а также информация, полученная из адресного бюро Челябинской области, акты о рождении и смерти из архивов областного ЗАГСа. Информация о детях, родившихся после 1957 года в этих НП, также вносилась в регистр. Позднее регистр пополнился данными о людях, проживавших в поселке Метлино с 1957 по 1960 годы и их детьми. Эта информация получена из похозяйственных книг за 1955-1990 годы, скопированных в 2009 году.

Источники информации о жизненном статусе

Источники информации о жизненном статусе можно разделить на 2 группы:

- Основные: областное адресное бюро, актовые записи областных ЗАГСов и свидетельства о смерти;
- Дополнительные: интервью с родственниками, опросы пациентов УНПЦ РМ, данные администрации сельских советов, данные медицинской документации, данные единого компьютерного регистра (ЕКР) населения, облученного на Южном Урале, рабочие станции которого находятся в лечебных учреждениях Челябинской и Курганской областей.

Информация о случаях ЗНО

Сотрудниками УНПЦ РМ на протяжении длительного времени осуществляется сбор информации о случаях ЗНО у населения, облученного на Южном Урале, включая лиц, облученных на территории ВУРСа. Проводится ревизия всех бумажных источников, а также проверка на соответствие полученной информации с таковой в электронном раковом регистре облученного населения. Основным источником информации о случае ЗНО являются извещения о впервые выявленном случае ЗНО из Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦО и ЯМ). Извещения с 1956 года копируются в бумажную картотеку для всех жителей 5 районов Челябинской области (Кунашакский, Красноармейский, Каслинский, Аргаяшский и Сосновский). Начиная с 1980-х годов собираются копии извещений для членов

КВУРС, мигрировавших в Челябинск и Озерск. С 2007 года идентификация членов когорт со случаями ЗНО проводится с помощью пересечения электронного регистра УНПЦ РМ и онкологического регистра Челябинской области (раковый регистр ЧОКЦО и ЯМ).

Для пополнения данных о случаях ЗНО у членов КВУРС используются следующие источники (убывают по мере значимости источника):

1. Извещение из ЧОКЦО и ЯМ;
2. Запись о регистрации ЗНО впервые в клинике УНПЦ РМ;
3. Запись о регистрации ЗНО на основе данных заседания областной врачебно-трудовой экспертной комиссии (ВТЭК) по присвоению инвалидности;
4. Запись о регистрации ЗНО на основе данных экспертного совета по выявлению связи заболевания с облучением;
5. Данные журналов отделения радиологии ЧОКЦО и ЯМ;
6. Записи в цитологических журналах ЧОКЦО и ЯМ;
7. Выписка из лечебных учреждений (например, из института города Москвы, Озерска или из других городов во время прохождения пациентом лечения или диагностики);
8. Медицинское свидетельство о смерти (МСС) из ЗАГСа или статистического бюро, или копии МСС, сохранившейся в поликлинике на территории Челябинской области.

Верификация случаев заболеваний ЗНО

Со временем сбор информации и качество данных улучшаются, что отображается увеличением доли морфологической и инструментальной подтвержденности случаев заболеваний ЗНО в поздние периоды наблюдения (рисунок 2). За весь период наблюдения (57 лет) морфологически подтверждены 45% случаев заболеваний ЗНО, инструментальное подтверждение (рентгенография, УЗИ, КТ, МРТ, эндоскопия и пр.) имеют 11% случаев. Объединенная доля морфологической и инструментальной подтвержденности увеличилась с 53% до 78% в более позднем периоде наблюдения (1990-2014 гг.).

Такой уровень морфологической подтвержденности считается удовлетворительным в мировых исследованиях онкологической заболеваемости и смертности.



Рисунок 2 – Верификации случаев заболеваний ЗНО в КВУРС

Причины смерти

Данная информация собиралась на основе актовых записей областного ЗАГСа и МСС. Причины смерти кодировались согласно правилам международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10).

Регистр облученного населения

КВУРС была сформирована на базе регистра облученного на территории ВУРСа населения, который начал создаваться в УНПЦ РМ в конце 1980-х годов. Для оценки отдаленных радиационных последствий на здоровье населения в УНПЦ РМ был создан регистр облученных, который включал жителей 22 переселенных НП, а также 15 непереселенных НП, располагавшихся близко к границе отселения. В 1990-е годы регистр был пополнен жителями 14 НП из двух сельсоветов, территория которых близко прилегала к административной границе отселения (по изолинии радиоактивного следа с плотностью 2 Ки/км^2 ($7,4 \times 10^{10} \text{ Бк}$) по ^{90}Sr). Эти НП входили в состав Куяшского сельского совета Кунашакского района и Тюбукского сельского совета Каслинского района Челябинской области.

В 2008 году в регистр облученного населения были включены порядка 3200 жителей поселка Метлино (Опытной научно-исследовательской станции).

Около 2000 членов КВУРС до аварии на ПО «Маяк» 1957 года проживали в НП, находящихся на реке Тече, и получили значительно большие дозы, чем на ВУРСе.

Перечень непереселявшихся НП, включая поселок Метлино, с численностью населения по данным на конец 2014 г. представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Перечень непереселявшихся НП, включенных в регистр

Название НП	Число облученных лиц, включенных в КВУРС по первому пункту облучения
Большой Куяш	2331
Татарская Караболка	3243
Голубинка	598
Мусакаево	42
Ибрагимова	307
Кырмыскалы	206
М. Кунашак	335
Сарыкульмяк	507
Суртаныш	216
Шарапкулова	185
Аллаки	620
Островское	347
Репенды	100
Красный Партизан	651
пос. Метлино (ОНИС)	3202
Все села	12890

Демографические характеристики КВУРС

В таблице 3 представлены демографические характеристики как для всей КВУРС, которая была выбрана для анализа риска заболеваний и смерти от ЗНО согласно критериям включения и исключения, так и для субкогорты с исключением лиц, получивших дополнительное облучение до аварии 1957 года в НП, расположенных на берегах реки Течи (2055 человек).

Таблица 3 – Демографические характеристики КВУРС

Характеристики	КВУРС		Субкогорта с исключением облученных на р. Тече	
Пол				
Мужчины	9489	44%	8582	44%
Женщины	11895	56%	10747	56%
Национальность				
Татары и башкиры	8474	40%	7837	41%
Русские	12910	60%	11492	59%
Факт переселения				
Переселенные	8494	40%	8433	44%
Не переселенные	12890	60%	10896	56%
Возраст на 31 декабря 1959 г.				
До года	355	2%	355	2%
1-19 лет	8575	40%	7804	40%
20-39 лет	7103	33%	6344	33%
40-59 лет	3363	16%	3017	16%
60 лет и старше	1988	9%	1809	9%
Вся когорта	21384	100%	19329	100%

Общая численность КВУРС составляет 21384 человека, при исключении лиц, получивших облучение на реке Тече – 19329 человек. В КВУРС (как во всей, так и при исключении облученных на реке Тече) преобладает женское население (56%). По возрасту на начало наблюдения преобладают лица молодого возраста до 20 лет (42%). КВУРС представлена двумя национальными группами: русские составляют 60% (59% в когорте с исключением лиц, облученных на реке Тече), и 40% (41% в субкогорте) составляют тюрки.

Территория наблюдения и жизненный статус

Информация об истории проживания всех членов КВУРС содержится в регистре УНПЦ РМ. Она постоянно пополняется, что дает возможность идентифицировать случаи заболевания и смерти у облученных, когда-либо проживающих или проживавших на территории наблюдения. Полная история проживания за весь период наблюдения позволяет включать в анализ риска только те случаи и человеко-годы для каждого человека, которые он проживал на территории наблюдения за заболеваемостью (ТНЗ) или территории наблюдения за смертностью (ТНС), что помогает избежать возможное отклонение (bias) в оценках риска заболеваний и смерти, связанное с миграцией.

ТНС включает Челябинскую и Курганскую области. На этой территории на постоянной основе проводился сбор информации об истории проживания и причинах смерти членов когорты за весь период наблюдения (с 1957 по 2014 годы).

В таблице 4 отражен жизненный статус членов КВУРС на конец периода наблюдения за смертностью (31.12.2014 года). Известно, что на конец периода наблюдения 4328 (20%) членов когорты живы на ТНС, 9612 (45%) умерли, на 8651 (90%) из умерших имеются акты о смерти с указанием причины. На конец периода наблюдения 3270 (15%) членов когорты являются потерянными из наблюдения, 4174 (20%) мигрировали с ТНС.

Таблица 4 – Жизненный статус членов КВУРС на конец периода наблюдения за смертностью на ТНС

Жизненный статус на ТНС	Количество человек	%
Жив	4328	20
Умер	9612	45
<i>Умер акт</i>	<i>8651</i>	<i>90</i>
<i>Умер со слов</i>	<i>961</i>	<i>10</i>
Потерян	3270	15
Мигрант	4174	20
Всего	21384	100

ТНЗ была ограничена пятью районами Челябинской области (Аргаяшский, Сосновский, Каслинский, Красноармейский, Кунашакский), г. Челябинском и г. Озерском, где была возможность сбора данных об онкологических заболеваниях членов КВУРС с 1957 по 2014 годы.

Таблица 5 – Жизненный статус членов КВУРС на конец периода наблюдения за заболеваемостью ЗО на ТНЗ

Жизненный статус на ТНЗ	Количество человек	%
Жив	3443	16
Умер	8810	41
<i>Умер акт</i>	<i>8062</i>	<i>92</i>
<i>Умер со слов</i>	<i>748</i>	<i>8</i>
Потерян	3086	14
Мигрант	6045	28
Всего	21384	100

В таблице 5 отражен жизненный статус членов КВУРС на конец периода наблюдения за заболеваемостью (31.12.2014 года). Можно отметить, что 16% членов КВУРС живы, 41% умерли. На большую часть умерших (92%) имеются данные о причине смерти. Потерянными из наблюдения являются 14% КВУРС, 28% являются мигрантами с ТНЗ.

2.3 Дозы облучения членов КВУРС

В данной работе при анализе риска смерти и заболеваний ЗНО используются индивидуализированные дозы, рассчитанные на основе обновленной системы TRDS-2016, разработанной в биофизической лаборатории УНПЦ РМ. Оценка доз, которая используется в дозиметрической системе, напрямую связана с историей проживания членов когорты в загрязненных НП на территории ВУРСа и на берегах реки Течи. Расчет доз и их неопределенностей подробно описаны в работах сотрудников биофизической лаборатории УНПЦ РМ [65, 67, 69, 86, 143].

При оценке дозовой зависимости риска заболевания и смерти от ЗО в качестве реперной была выбрана доза на желудок. Это обусловливается одной из самых частых локализаций у заболевших и умерших от ЗО членов КВУРС – ЗО ЖКТ (ЗО желудка – 17% (МКБ-10 рубрика С16), ЗО кишечника, ЗО печени и других отделов брюшной полости – 15,8% (С17-С26)). ЗО трахеи, бронхов и легкого составляли 18,6% (С33-С34), а доза на желудок была близка к дозам, накопленным в указанных органах.

В таблице 6 приведены средние, медианные и максимальные дозы, накопленные за весь период наблюдения в желудке, легких и мышечной ткани. Доза, накопленная в большинстве органов, за исключением костной ткани и ККМ, очень близка к дозе на желудок, а также, учитывая частоту заболеваемости ЗО пищеварительной системы в КВУРС, было принято решение использовать дозу на желудок в качестве реперной для анализа ИОР заболеваний ЗО в когорте.

Таблица 6 – Средние, медианные и максимальные значения накопленных доз в органах

Орган	Доза на орган, мГр		
	средняя	медиана	максимум
Легкие	32	1,6	947
Желудок	36	1,7	1132
Мышцы	35	1,6	995

Последние усовершенствования в расчете доз касались уточнения референтных функций поступления радионуклидов с пищей в расчете на единичную плотность загрязнения по ^{90}Sr на территории ВУРСа, а также референтных функций для членов когорты, эвакуированных в течение 10-14 дней после аварии. Восстановление поступления радионуклидов базировалось на данных измерений содержания ^{90}Sr в организме человека и образцах продуктов питания. Для валидации функции поступления впервые были использованы результаты измерений активности экскретов жителей ВУРСа в период с 1958 по 1959 г. Ранее также была усовершенствована половозрастная биокинетическая модель для стронция [132]. В рамках дозиметрической системы оценивается накопленная внутренняя доза от техногенных радионуклидов (^{90}Sr , ^{144}Ce , ^{106}Ru , ^{95}Zr , ^{95}Nb , ^{137}Cs), поступивших с рационом за весь период наблюдения. Для расчётов доз от нестронциевых радионуклидов использовали биокинетические и дозиметрические модели МКРЗ. Дозы внешнего облучения были оценены по результатам многочисленных измерений мощности дозы в воздухе, выполненных в различные периоды времени после аварии.

Параметры индивидуализации доз облучения включали пол, возраст и точные календарные периоды проживания на радиоактивно загрязненных территориях с известной плотностью первоначального загрязнения по ^{90}Sr .

Ввиду неравномерного распределения радионуклидов в организме человека отдельные органы различаются не только по накопленной дозе, но и по относительным вкладам различных источников облучения. Дозы также существенно зависят от возраста. В среднем для жителей непереселенных НП накопленная доза на КKM примерно в 10 раз выше, чем доза на толстый кишечник; в свою очередь, доза на толстый кишечник в 6 раз превышает дозу на желудок [115].

На рисунке 3 представлено дозовое распределение членов всей KBYPC, а также субкогорты с исключением получивших облучение на реке Тече по дозе, накопленной в желудке.

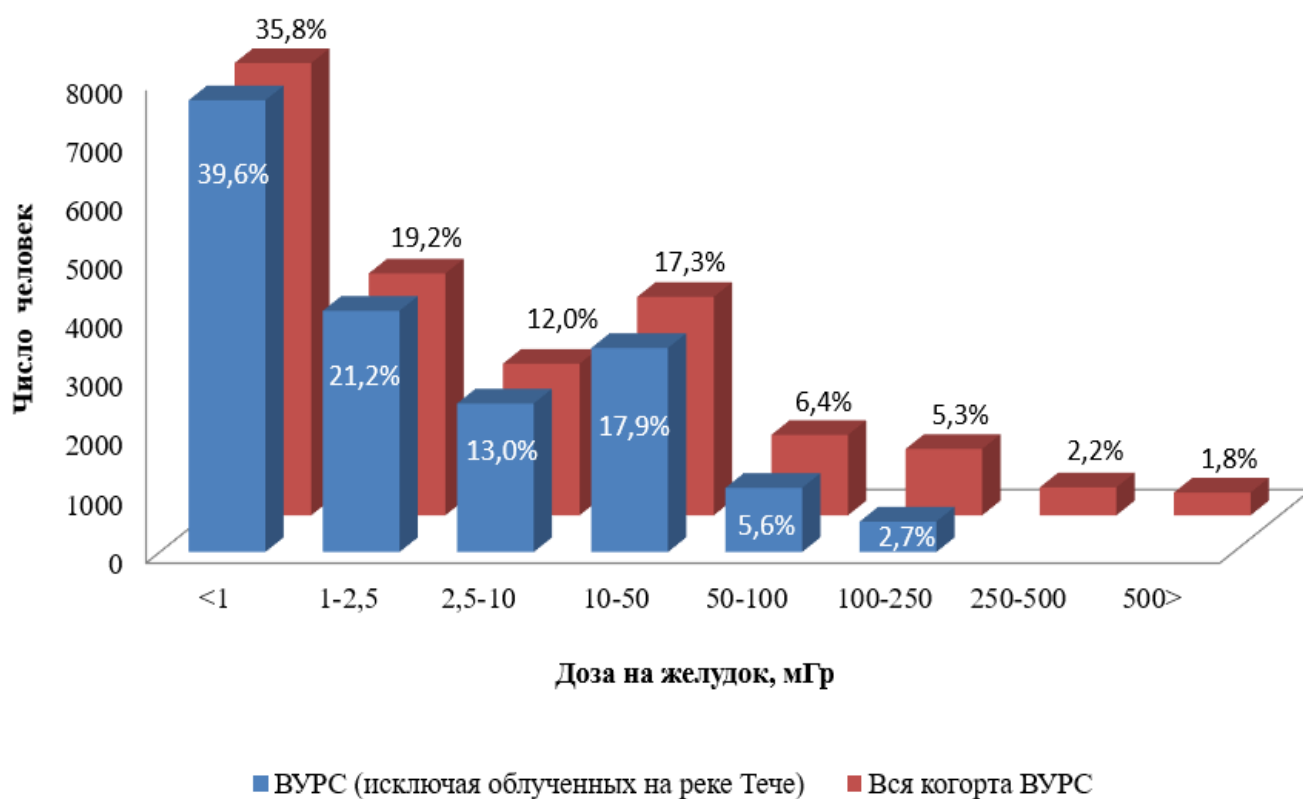


Рисунок 3 – Распределение членов KBYPC по дозовым группам

Доза, накопленная в органах, включает внешнюю и внутреннюю компоненты. Внешняя доза равномерно распределена по всем органам и

системам, а внутренняя доза была обусловлена в основном долгоживущим ^{90}Sr , который депонировался преимущественно в костной ткани. В связи с этим, доза, аккумулированная в костной ткани, заметно превышала таковую для других органов.

Большая часть членов КВУРС (90,7%) получили дозы на желудок до 100 мГр. При исключении членов когорты, получивших дополнительное облучение на реке Тече, доля лиц, облученных свыше 100 мГр, составила всего 2,7%. Средняя доза на желудок во всей КВУРС составила 36 мГр, при исключении облученных на реке Тече – 11 мГр. Максимальная доза во всей КВУРС составила 1132 мГр, при исключении облученных на реке – 121 мГр.

У 2055 членов когорты, получивших дополнительное облучение на реке Тече до аварии 1957 года, средняя доза на желудок составила 267 мГр, максимальная 1132 мГр.

Для анализа риска лейкозов использовалась суммарная доза на ККМ за период с 1957 по 2014 гг. Большая часть (85,2%) КВУРС получила суммарную дозу на ККМ менее 100 мГр, 9,4% когорты – от 100 до 500 мГр, 2,6% получили дозы от 500 до 1000 мГр, 2,8% – свыше 1000 мГр. Средняя доза на ККМ в КВУРС за весь период составила 90 мГр, а в группе дополнительного облученных на реке Тече – 847 мГр. Максимальную дозу в 7180 мГр получил 1 человек в когорте. Лица, получившие суммарную дозу на ККМ свыше 1000 мГр, до аварии 1957 года проживали преимущественно в НП на реке Тече. При исключении их из КВУРС средняя суммарная доза на ККМ составила 35 мГр, максимальная 2005 мГр. Дозовое распределение членов КВУРС по дозе на ККМ показано на рисунке 4.

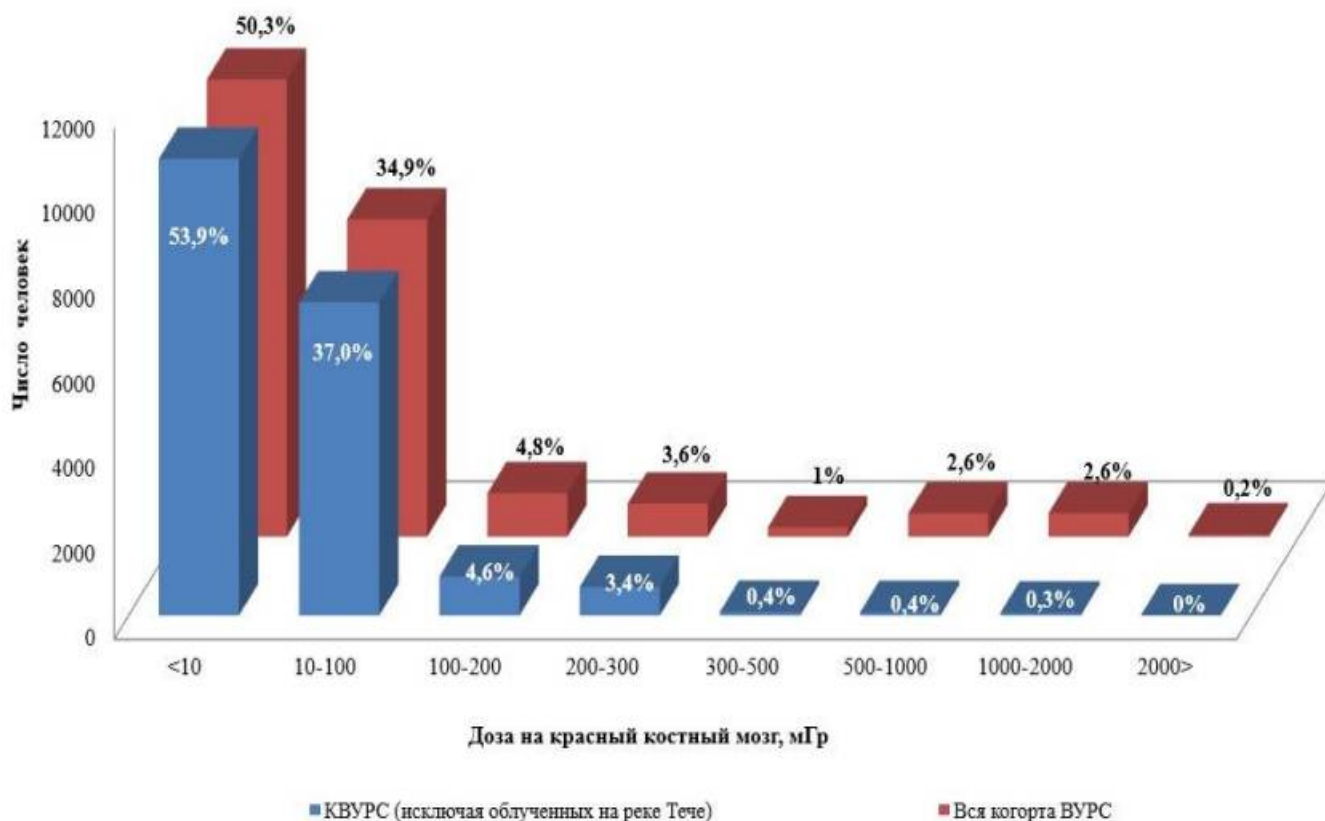


Рисунок 4 – Распределение членов КВУРС по дозе на ККМ

Время, необходимое для реализации случая ЗНО после продолжительного воздействия облучения в низких дозах и низких мощностях доз изучено недостаточно, поэтому для анализа проводилась оценка дозового эффекта при разных минимальных латентных периодах после облучения.

2.4 Методы статистического анализа

При проведении анализа использовался когортный метод с применением внутреннего контроля. В качестве внутреннего контроля выступали члены когорты с наименьшей дозой.

При описании показателей заболеваемости и смертности использовались стандартные методы расчёта коэффициентов заболеваемости (КЗ) и смертности (КС) на 100000 человеко-лет. При сравнении общих показателей использовался метод прямой стандартизации по возрасту и 95% доверительные интервалы (ДИ).

В качестве стандарта использовалось возрастное распределение человеко-лет во всей когорте ВУРСа за весь период наблюдения.

Анализ риска смерти и заболевания проводился с использованием простой параметрической модели ИОР на основе Пуассоновской регрессии в программе AMFIT статистического пакета EPICURE, созданного и описанного Дэйлом Престоном и его коллегами [70]. Данный статистический пакет позволяет провести многофакторный анализ зависимости показателей смертности и заболеваемости от радиационных и нерадикационных факторов, а также тестировать форму зависимости доза–эффект с использованием различных моделей (линейной, квадратичной, линейно-квадратичной).

Модель ИОР для расчета уровней заболеваемости и смертности от ЗНО представлена формулой:

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

где $\lambda(a, d, z)$ – общий показатель заболеваемости (смертности), a – достигнутый возраст, d – доза (Гр), а z_0 – другие факторы, которые могут влиять на базовые уровни (λ_0), z_1 – факторы, которые могут модифицировать ИОР. Избыточный риск описывается как произведение функции дозового ответа $\rho(d)$ на функцию модификации эффекта ($\varepsilon(z_1)$).

С помощью программы DATAB статистического пакета EPICURE были созданы детальные таблицы человеко-лет и случаев ЗНО со стратификацией по полу, национальности (русские; татары и башкиры), факту эвакуации, возрасту на начало облучения (по 10-летним периодам с 0 по 60 и старше), достигнутому возрасту (по 5-летним периодам от 0 до 80 и старше), времени после облучения (по 5-летиям, от 0 до 50 лет и больше), календарным периодам (12 категорий по 5-летним периодам от 1957 по 2014 годы), проживанию на территории наблюдения, по двум категориям года рождения членов когорты (до 1932 или после 1932 года), а также по дозовым категориям с нижними границами дозы на желудок (0, 1, 2, 5, 10, 50, 100, 250, 500 > мГр) отдельно для каждого минимального латентного периода (0, 2, 5, 10, 15 лет). Стратификация по этим

параметрам позволила скорректировать базовые уровни смертности и заболеваемости и дозовый ответ при значимой зависимости от каких-либо из вышеперечисленных факторов.

Статистическая значимость и доверительные интервалы определялись с помощью метода максимального правдоподобия, результат считался значимым при вероятности ошибки менее 5%.

ГЛАВА 3. РАДИАЦИОННЫЙ РИСК ЗАБОЛЕВАНИЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ В КВУРС

3.1. Структура заболеваемости злокачественными опухолями (ЗО)

Всего на ТНЗ за период наблюдения с 1957 по 2014 годы зарегистрировано 1609 случаев заболеваний ЗО. Случаи немеланомных ЗО кожи исключались из анализа, также как это делалось в японской когорте при анализе риска заболеваний ЗО.

В таблице 7 представлены случаи заболеваний ЗО у мужчин и женщин в когорте за период с 30 сентября 1957 по 31 декабря 2014 года.

Таблица 7 – Случаи заболеваний ЗО различной локализации в КВУРС по полу (по рубрикам МКБ-10)

Локализация ЗО (рубрика МКБ-10)	Мужчины		Женщины		Всего	
	N	%	N	%	N	%
Губы, ротовой полости и глотки (C00-C14)	62	7,8	18	2,2	80	5,0
Пищевода (C15)	48	6,0	46	5,7	94	5,8
Желудка (C16)	142	17,8	132	16,3	274	17,0
Кишечника, печени и др. отделов брюшной полости (C17-C26)	115	14,4	140	17,3	255	15,8
Носовых полостей, гортани (C30-C32)	24	3,0	4	0,5	28	1,7
Трахеи, бронхов и легкого (C33-C34)	254	31,8	46	5,7	300	18,6
Других отделов дыхательной системы (C37-C39)	3	0,4	1	0,1	4	0,2
Костей и соединительной ткани (C40-C49)	8	1,0	5	0,6	13	0,8
Меланома (C43)	7	0,9	8	1,0	15	0,9
Молочной железы (C50)	3	0,4	115	14,2	118	7,3

продолжение таблицы 7

Локализация ЗО (рубрика МКБ-10)	Мужчины		Женщины		Всего	
	N	%	N	%	N	%
Тела матки (C54)	0	0,0	59	7,3	59	3,7
Шейки матки (C53)	0	0,0	101	12,5	101	6,3
Других женских половых органов (C51, C52, C55-C58)	0	0,0	44	5,4	44	2,7
Мужских половых органов (C60-C62)	38	4,8	0	0,0	38	2,4
Мочевого пузыря и др. органов мочевой системы (C64-C68)	51	6,4	22	2,7	73	4,5
Глаза, головного мозга и др. отделов ЦНС (C69-C72)	9	1,1	11	1,4	20	1,2
Щитовидной железы и др. эндокринных желез (C73-C75)	2	0,3	23	2,8	25	1,6
Других и неуточненных локализаций (C69-C80, D 43) (исключая C73)	33	4,1	35	4,3	68	4,2
Всего ЗО (включая D43)	799	100,0	810	100,0	1609	100,0

Как у всех членов когорты, так и у мужчин в когорте самыми распространенными являются ЗО трахеи, бронхов и легкого – 18,6% (31,8% – у мужчин); на втором ранговом месте по частоте регистрации находятся ЗО желудка – 17% во всей КВУРС и 17,8% у мужчин; на третьем – ЗО кишечника, печени и других отделов брюшной полости – 15,8% и 14,4% соответственно. У женщин в КВУРС наблюдается несколько иное распределение. Преобладают ЗО кишечника, печени и других отделов брюшной полости – 17,3%, на втором месте находятся ЗО желудка – 16,3%, на третьем – ЗО молочной железы – 14,2%. Необходимо отметить, что ЗО шейки матки также являются достаточно частой локализацией у женщин в КВУРС – 12,5%.

В таблице 8 представлены случаи заболеваний ЗО в когорте у русских и тюрков. Можно отметить, что у татар и башкир относительно русских намного выше доля случаев ЗО пищевода, желудка, кишечника, печени и других отделов брюшной полости, что предположительно можно объяснить особенностями питания (предпочтение горячей, острой пищи).

Таблица 8 – Случаи заболеваний ЗО различных локализаций в КВУРС по национальности

Локализация ЗО (рубрика МКБ-10)	Татары и башкиры		Русские		Всего	
	N	%	N	%	N	%
Губы, ротовой полости и глотки (C00-C14)	23	3,7	57	5,8	80	5,0
Пищевода (C15)	67	10,8	27	2,7	94	5,8
Желудка (C16)	110	17,7	164	16,6	274	17,0
Кишечника, печени и др. отделов брюшной полости (C17-C26)	101	16,3	154	15,6	255	15,8
Носовых полостей, гортани (C30-C32)	7	1,1	21	2,1	28	1,7
Трахеи, бронхов и легкого (C33-C34)	98	15,8	202	20,4	300	18,6
Других отделов дыхательной системы (C37-C39)	2	0,3	2	0,2	4	0,2
Костей и соединительной ткани (C40-C49)	8	1,3	5	0,5	13	0,8
Меланома (C43)	8	1,3	7	0,7	15	0,9
Молочной железы (C50)	47	7,6	71	7,2	118	7,3
Тела матки (C54)	19	3,1	40	4,0	59	3,7
Шейки матки (C53)	27	4,3	74	7,5	101	6,3
Других женских половых органов (C51, C52, C55-C58)	19	3,1	25	2,5	44	2,7
Мужских половых органов (C60-C62)	13	2,	25	2,5	38	2,4
Мочевого пузыря и др. органов мочевой системы (C64-C68)	24	3,9	49	5,0	73	4,0
Глаза, головного мозга и др. отделов ЦНС (C69-C72)	9	1,4	11	1,1	20	1,2
Щитовидной железы и др. эндокринных желез (C73-C75)	13	2,1	12	1,2	25	1,6
Др. и неуточненных локализаций (C69-C80, D 43) (исключая C73)	26	4,2	42	4,	68	4,2
Всего ЗО (включая D43)	621	100,0	988	100,0	1609	100,0

Распределение случаев заболеваний ЗО по полу одинаковое – по 50% у мужчин и у женщин во всей КВУРС. Большая доля случаев заболеваний ЗО регистрировалась у славян (61%). У непереселенных жителей зарегистрировано в 2 раза больше случаев ЗО, чем у переселенных (66% против 34% у переселенных). По возрасту на 31 декабря 1959 г. 22% случаев заболеваний ЗО приходится на возраст до 20 лет (таблица 9).

Таблица 9 – Случаи заболеваний ЗО в зависимости от демографических характеристик во всей КВУРС и в субкогорте с исключением облученных на реке Тече

Характеристики	Вся КВУРС		Субкогорта с исключением облученных на р. Тече	
Пол				
Мужчины	799	50%	692	51%
Женщины	810	50%	674	49%
Национальность				
Татары и башкиры	621	39%	538	39%
Русские	988	61%	828	61%
Факт переселения				
Переселенные	542	34%	532	39%
Не переселенные	1067	66%	834	61%
Возраст на 31 декабря 1959 г.				
До года	9	1%	9	1%
1-19	334	21%	271	20%
20-39	733	46%	632	46%
40-59	381	24%	324	24%
60 и старше	152	9%	130	10%
Вся когорта	1609	100%	1366	100%

В таблице 10 представлены коэффициенты заболеваемости ЗО у членов КВУРС различных возрастов по демографическим характеристикам (полу и национальности).

Таблица 10 – Коэффициенты заболеваемости ЗО в КВУРС по полу и национальности на 100 тысяч человек

Достигнутый возраст	Мужчины	Женщины	Татары, башкиры	Русские
0-19 лет	8,1 (1,7-23,7)*	0 (0-0)	0 (0-0)	9,6 (2,0-28,0)
20-39 лет	30,2 (17,9-47,7)	56,3 (39,6-77,6)	29,6 (18,1-45,6)	60,6 (42,2-84,2)
40-59 лет	408,8 (361,8-460,3)	295,9 (261,9-333,2)	278 (242,4-316,6)	411,8 (366,5-460,8)
60> лет	1498,3 (1369,5-1634,7)	698,4 (638,3-762,0)	778,1 (703,4-858,2)	1096,1 (1010,6-1186,0)
Стандартизованный коэффициент заболеваемости	493,8 (460,2-529,4)	277,2 (258,4-297,2)	282,1 (260,1-305,2)	439 (412,2-467,1)

Примечание: в скобках указаны 95% доверительные интервалы (ДИ)

Согласно общим закономерностям, коэффициенты заболеваемости в КВУРС увеличиваются в более старших возрастных группах. Наиболее выраженные изменения наблюдаются при достижении возраста 40-лет и старше. Также можно отметить, что заболеваемость у мужчин в КВУРС достоверно выше, чем у женщин, и у русских по сравнению с татарами и башкирами. По полу статистически значимые отличия наблюдаются в возрастной группе «40-59 лет», различия усиливаются в возрастной группе «старше 60 лет». Тенденция более высокого уровня заболеваемости ЗО среди мужчин в КВУРС соответствует общероссийской. Стандартизованный показатель заболеваемости ЗО по России в

2014 году у мужчин также выше женского (у мужчин составил 277,6 на 100 тысяч населения (ДИ: 276,5-278,7), у женщин – 216,9 (ДИ: 216,1-217,8)) [14].

По национальности также статистические значимые различия наблюдаются начиная с 40-летнего возраста. Тенденция более высокого уровня заболеваемости ЗО среди славян по сравнению с татарами и башкирами характерна также для общероссийской статистики. Для примера можно привести Курганскую область, в которой славянское население составляет 94%, где коэффициент заболеваемости ЗО в 2014 году составил 265,5 на 100 тысяч населения. В Республике Башкортостан, населенной преимущественно башкирами, коэффициент заболеваемости ЗО составлял 209,1, а в Республике Татарстан с преимущественно татарским населением – 235,8 на 100 [14].

На рисунке 5 представлены стандартизованные по возрасту коэффициенты заболеваемости ЗО в КВУРС в динамике по десятилетиям. Наблюдается повышение коэффициентов заболеваемости в динамике. Кроме того, коэффициенты заболеваемости достоверно выше в последнем десятилетии периода наблюдения. Эта тенденция соответствует общероссийской и региональной статистике и связана с улучшением диагностики злокачественных новообразований и ухудшением экологической обстановки. По данным Госкомстата в последние годы наблюдается повышение заболеваемости ЗО (стандартизованные коэффициенты заболеваемости всеми ЗО по России с 2004 по 2014 годы увеличились с 216,3 до 235,2 на 100 тысяч населения) [14].

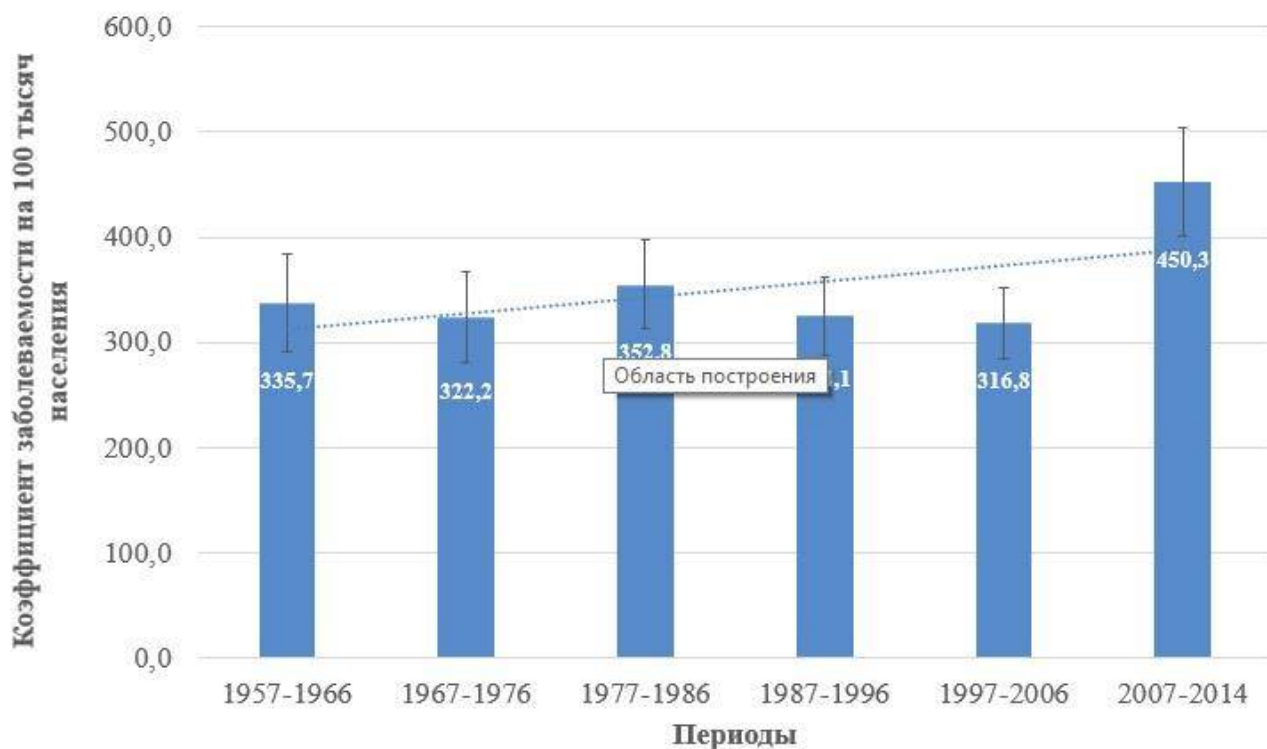


Рисунок 5 – Стандартизованные коэффициенты заболеваемости в КВУРС в динамике

Таким образом, в КВУРС наблюдается достоверное увеличение коэффициентов заболеваемости ЗО в последнем десятилетии периода наблюдения, в старших возрастных группах, у мужчин относительно женщин, и у русских относительно татар и башкир. Статистически значимые различия в этнических группах наблюдаются, начиная с 40-летнего возраста, и достигают максимума в старшей возрастной группе (60 лет и больше). Для объяснения национальных различий необходимо проведение более детальных дополнительных исследований. Можно предположить наличие национальных генетических особенностей, обуславливающих канцерогенный риск. Все указанные различия соответствуют общероссийским тенденциям заболеваемости ЗО [14].

3.2 Зависимость базовых уровней заболеваемости ЗО от нерадикационных факторов

Чтобы оценить зависимость базовых уровней заболеваемости ЗО от нерадикационных факторов с помощью статистической программы EPICURE проведено тестирование нескольких переменных:

- пол (sex);
- национальность (ethnicity);
- календарный период наблюдения 1 (period 1) – до 1986 года и после;
- календарный период наблюдения 2 (period 2), представленный тремя периодами с разбивкой по 20 лет (1957-1977, 1977-1997 и после 1997 г.);
- год рождения членов когорты (bcohort) – до 1932 года и после;
- факт эвакуации (evac);
- достигнутый возраст (логарифмическая зависимость от возраста, связанная с полом).

Те же самые переменные тестировались чтобы оценить зависимость базовых уровней для субкогорты с исключением облученных на реке Тече (пункт 4.1).

При одновременном включении в модель взаимозависимых временных переменных таких, как календарный период 2 (1957-1977, 1977-1997 и после 1997 г.) и года рождения членов когорты, они становились незначимыми ($p > 0,5$). Когда в модели оставляли только период 1 (до 1986 года и после) и год рождения членов когорты, они становились достоверными ($p = 0,02$ для года рождения членов когорты и $p = 0,06$ для периода 1). Также статистически незначимой была переменная «факт эвакуации» ($p = 0,37$).

При этом достоверно значимыми оставались зависимости от пола ($p < 0,001$), национальности ($p < 0,001$), достигнутого возраста, связанного с полом ($p < 0,001$). В итоге, в модель расчета базовых уровней были включены все достоверно

значимые переменные (пол, национальность, год рождения членов когорты, период 1, достигнутый возраст, связанный с полом).

3.3 Избыточный относительный риск ЗО по данным заболеваемости

Оценка риска заболеваний ЗО в КВУРС тестировалась с различными латентными периодами после радиационного воздействия (2, 5, 10 и 15 лет). В таблице 11 представлены величины ИОР заболеваний ЗО на 100 мГр при использовании линейной зависимости эффекта от дозы при различных латентных периодах.

Таблица 11 – Величины ИОР (на 100 мГр) заболеваний ЗО в зависимости от продолжительности латентного периода

Параметры	Минимальный латентный период			
	2	5	10	15
ИОР/100 мГр	0,05	0,05	0,05	0,05
95% ДИ	0,01; 0,10	0,01; 0,10	0,01; 0,10	0,01; 0,11
P	0,02	0,02	0,02	0,02
Избыточные случаи	37,6	37,2	34,8	34,0
Показатель АІС*	6634,19	6634,24	6634,54	6634,40
Атрибутивный риск, %	2,3	2,3	2,2	2,1

Примечание: АІС – Информационный критерий Акаике. Применяется для сравнения статистических моделей (чем меньше значение, тем выше относительное качество модели)

В результате анализа были получены одинаковые по значению ИОР при латентных периодах в 2, 5 и 10 лет (ИОР=0,052/100 мГр), имеющие различия только в четвертом знаке после запятой, с одинаковой статистической

значимостью ($p=0,02$). Наиболее низкие значения критерия Акаике (AIC) получены при минимальном латентном периоде в 2 и 5 лет. Для лучшей сопоставимости значения ИОР с результатами исследований в КРТ и в других когортах (LSS), решено было выбрать 5-летний минимальный латентный период.

Для оценки вида зависимости «доза-эффект» тестировалось несколько моделей: линейная, квадратичная и линейно-квадратичная. Все модели проверялись с 5-летним латентным периодом, с включением всех тех параметров, от которых была обнаружена зависимость базовых уровней заболеваемости.

На рисунке 6 представлена дозовая зависимость уровней заболеваемости ЗО в зависимости от модели, используемой для анализа. Можно увидеть, что линейная и квадратичная модели на графике располагаются очень близко в диапазоне доз от 0 до 700 мГр, полученных членами КВУРС. График квадратичной зависимости выходит из пределов линейной только в диапазоне 800-1000 мГр. На данном рисунке видно, что в пределах 800 мГр дозовая зависимость хорошо описывается линейной моделью.

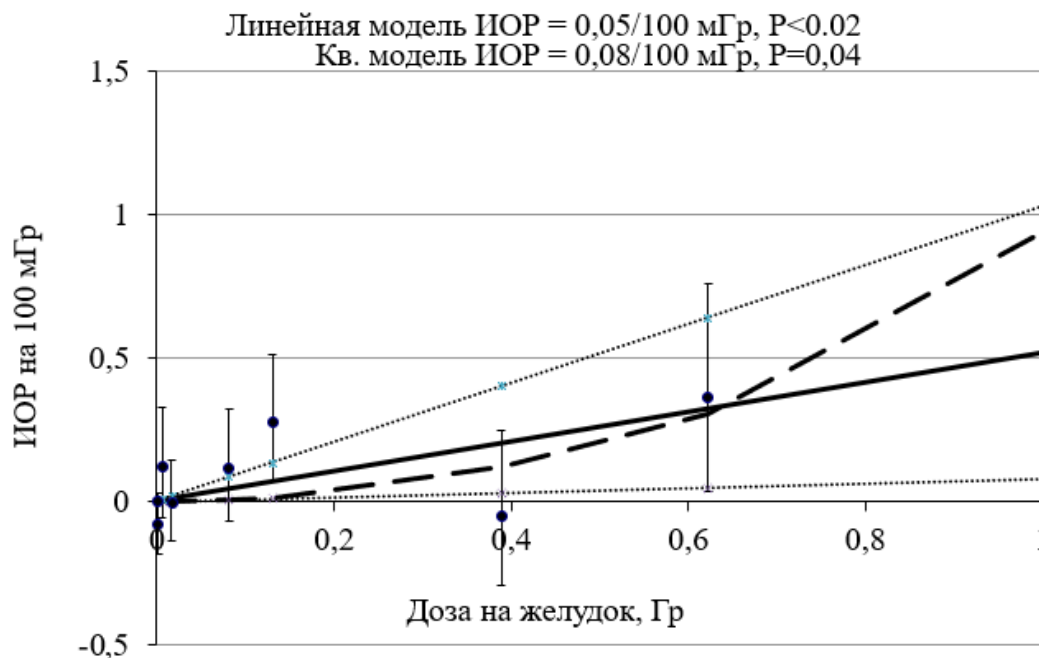


Рисунок 6 – Дозовая зависимость ИОР заболеваний ЗО в КВУРС: сплошная линия – линейная модель, пунктирная линия – квадратичная модель, точки – непараметрическая модель

Полученные ИОР статистически значимы как для линейной модели (0,05/100 мГр, $p < 0,02$), так и для линейно-квадратичной (0,08/100 мГр, $p = 0,04$). При этом статистическая значимость для линейной модели ($p < 0,02$) лучше, чем для квадратичной ($p = 0,04$). Точечные оценки ИОР в дозовых группах непараметрической модели также представлены на графике вместе с доверительными интервалами. Можно отметить, что нижняя граница доверительных интервалов имеет отрицательные значения при дозах менее 500 мГр, что говорит о высоких неопределенностях результатов при малых дозах.

В таблице 12 представлено распределение человеко-лет, наблюдаемых случаев, а также рассчитанных по линейной модели избыточных случаев и атрибутивный риск по дозовым категориям. Число человеко-лет под риском заболеть ЗО для членов КВУРС за 57-летний период составило 462333, количество случаев заболеваний ЗО – 1609. Атрибутивный риск рассчитан по данным модели как доля избыточных случаев от суммы базовых и избыточных случаев, рассчитанных по линейной модели в дозовых группах.

Таблица 12 – Наблюдаемые и избыточные случаи ЗО, а также атрибутивный риск в различных дозовых группах

Дозовые группы, мГр	Человеко-годы	Случаи заболеваний ЗО		Атрибутивный риск, %
		Наблюдаемые	Избыточные случаи (согласно модели)	
0-<1	220486	650	0,1	0,02
1-<2,5	79470	283	0,3	0,1
2,5-<10	32563	129	0,4	0,3
10-<50	44038	192	1,6	0,8
50-<100	30823	124	4,7	3,8
100-<250	34133	128	7,0	5,4
250-<500	12064	48	10,4	21,8

продолжение таблицы 12

Дозовые группы, мГр	Человеко-годы	Случаи заболеваний ЗО		Атрибутивный риск, %
		Наблюдаемые	Избыточные случаи (согласно модели)	
500>	8756	55	12,8	23,2
Всего	462333	1609	37,2	2,3

Исходя из линейной модели, доля связанных с облучением случаев ЗО увеличивается с увеличением дозы. Атрибутивный риск выше 5% наблюдается в дозовых группах выше 100 мГр, а в наибольших дозовых группах составляет более 23% (свыше 500 мГр). Можно видеть, что 88% всех человеко-лет под риском относятся к лицам, получившим дозы до 100 мГр. Согласно линейной модели, всего за весь период наблюдения в когорте могло наблюдаться 37 случаев ЗО, вызванных воздействием радиации, что составляет 2,3% от всех случаев ЗО в КВУРС за этот период на наблюдаемой территории. Можно отметить достаточно невысокое число дополнительных случаев, учитывая длительность периода наблюдения, что связано с тем, что большая часть членов когорты получили низкие дозы (более 90% членов когорты были облучены в дозах менее 100 мГр).

3.4 Модификация дозового ответа

Чтобы оценить возможную модификацию дозового ответа нерадиационными факторами (пол, национальность, возраст к началу облучения, достигнутый возраст, факт переселения и календарный период), рассчитана величина ИОР с использованием линейной модели и 5-летним латентным периодом для различных категорий указанных параметров. Результаты оценки ИОР, проводившейся в программе AMFIT статистического пакета EPICURE, представлены в таблице 13. В результате оценки не было выявлено статистически значимой зависимости ИОР от вышеперечисленных нерадиационных факторов.

Таблица 13 – ИОР заболеваемости (на 100 мГр) ЗНО в КВУРС в зависимости от нерadiационных факторов

Параметры	ИОР /100 мГр
Пол	
Мужчины	0,02 (-0,03;0,09)*
Женщины	0,08 (0,02;0,16)
Национальность	
Славяне	0,03 (-0,01; 0,08)
Татары/башкиры	0,2 (0,06;0,36)
Возраст на начало облучения	
10 лет	0,05 (0,003;0,13)
40 лет	0,05(nf **<-0,002;0,11)
Достигнутый возраст	
30 лет	0,02 (nf<-0,02;0,2)
70 лет	0,06 (0,01;0,12)
Факт переселения	
Переселенные	0,15 (-0,02;0,36)
Не переселенные	0,05 (0,003;0,1)
Календарный период	
до 1986	0,03 (-0,03;0,1)
после 1986	0,07 (0,008;0,15)

Примечание: * в скобках указаны 95% ДИ; ** nf (not found) – граница ДИ не может быть вычислена с заданной значимостью

Были отмечены тенденции к более высоким значениям ИОР на единицу дозы у женщин в КВУРС относительно мужчин, у татар и башкир относительно

русских, у переселенных относительно непереселенных, но все эти различия были статистически недостоверны. Причиной отсутствия статистически значимой зависимости величины риска от нерадиационных факторов вероятно явилось недостаточное количество случаев при разделении на группы. Объяснить данные различия какими-либо объективными причинами на данном этапе не представляется возможным.

Наличие отрицательных значений в ДИ большинства показателей указывает на недостаточную статистику при разделении когорты на группы и не позволяет корректно оценить различия ИОР в разных категориях. Различия могут стать более очевидными в будущих исследованиях за счет увеличения количества случаев и периода наблюдения.

Таким образом, в результате анализа риска заболевания ЗО в КВУРС получен статистически значимый ($p < 0,02$) ИОР на 100 мГр, равный при 5-летнем латентном периоде 0,05 (95% ДИ: 0,01; 0,10). Отмечено увеличение доли связанных с радиационным воздействием случаев ЗО с увеличением дозы. Атрибутивный риск (АР) выше 5% наблюдался в дозовых группах выше 100 мГр, в наибольшей дозовой группе (свыше 500 мГр) АР составлял более 23%. Согласно линейной модели в КВУРС за 57-летний период могло наблюдаться 37 радиационно-индуцированных случаев ЗО (2,3% от всех случаев ЗО в КВУРС за этот период на ТНЗ). Не выявлено достоверной модификации эффекта факторами, несвязанными с радиационным воздействием. Однако, отмечены тенденции к более высоким показателям ИОР на единицу дозы у женщин относительно мужчин, у тюркского населения относительно славянского, у переселенных относительно непереселенных. Все эти различия были статистически незначимыми.

3.5 Анализ риска заболевания ЗО при исключении лиц, облученных на реке Тече

3.5.1 Зависимость базовых уровней от нерадиационных факторов

Как уже отмечалось выше, для субкогорты ВУРС с исключением лиц, получивших дополнительное облучение при проживании в НП, находящихся на реке Тече, проводилось тестирование тех же переменных, что и для всей КВУРС. Несколько переменных при включении в модель были незначимыми и в итоге исключены из анализа (факт эвакуации ($p=0,15$), календарный период 1 (до 1986 г. и после) ($p>0,5$), календарный период 2 (1957-1977, 1977-1997 и после 1997 г.) ($p>0,5$), год рождения когорты ($p=0,08$)). Статистически значимыми оставались пол ($p<0,001$), национальность ($p<0,001$), достигнутый возраст, связанный с полом ($p<0,001$).

В итоговую модель расчета базовых уровней были включены только достоверно значимые переменные (пол, национальность, достигнутый возраст, связанный с полом).

3.5.2 Избыточный относительный риск ЗО по данным заболеваемости с исключением облученных на реке Тече

На рисунке 7 представлена дозовая зависимость уровней заболеваемости ЗО в зависимости от модели, используемой для анализа. Линейная и квадратичная модели на графике располагаются очень близко в диапазоне доз от 0 до 100 мГр, полученных членами КВУРС. График квадратичной зависимости выходит из пределов линейной в диапазоне 200 мГр.



Рисунок 7 – ИОР заболеваний ЗО в субкогорте ВУРСа с исключением облученных на реке Тече: сплошная линия - линейная модель, пунктирная линия - квадратичная модель, точки - непараметрическая модель

Исключение из анализа большой по численности группы лиц (2055 человек), получивших высокие дозы в прибрежных НП реки Течи (средняя доза на желудок 175 мГр, максимальная – 1,13 Гр), привело к уменьшению статистической силы и большим неопределенностям в величинах риска. Величина ИОР оставалась положительной, но статистически незначимой ($p > 0,05$).

Полученные величины ИОР статистически не значимы как для линейной модели (0,16/100 мГр, $p = 0,15$), так и для квадратичной (1,5/100 мГр, $p = 0,18$). Точечные оценки ИОР в дозовых группах непараметрической модели также представлены на графике вместе с ДИ. Нижняя граница ДИ имеет отрицательные значения, что говорит о высоких неопределенностях результатов при малых дозах.

3.5.3 Модификация дозового ответа при исключении из КВУРС лиц, получивших дополнительное облучение на реке Тече

Для субкогорты также оценивалась возможность модификации ИОР различными нерадиационными факторами: пол, национальность, возраст к началу облучения, достигнутый возраст, факт переселения и календарный период (таблица 14). Расчет риска в различных категориях проводился с использованием линейной модели и 5-летнего минимального латентного периода. Как и в случае со всей КВУРС, в субкогорте не было выявлено статистически значимой модификации эффекта вышеперечисленными факторами.

Таблица 14 – Модификация ИОР заболеваний ЗО нерадиационными факторами в субкогорте ВУРС (с исключением получивших дополнительное облучение на реке Тече) (линейная зависимость, латентный период 5 лет)

Параметры	ИОР /100 мГр
Пол	
Мужчины	0,15 (-0,15;0,51)*
Женщины	0,16 (-0,14;0,52)
Национальность	
Славяне	0,29 (-0,19; 0,88)
Татары/башкиры	0,12 (-0,12;0,40)
Возраст на начало облучения	
10 лет	0,12 (-0,14; 0,44)
40 лет	0,18 (-0,07;0,48)
Достигнутый возраст	
30 лет	0,14 (nf**<-0,03;0,2)
70 лет	0,25 (nf<-0,02; 0,55)
Факт переселения	
Переселенные	0,08 (nf<-0,04;0,35)
Не переселенные	-7,15 (nf<-7,69;nf>-6,42)

продолжение таблицы 14

Параметры	ИОР /100 мГр
Календарный период	
до 1986	-0,13 (-0,44;0,26)
после 1986	0,3(0,02;0,63)

Примечание: * в скобках указаны 95% ДИ; ** nf (not found) – граница ДИ не может быть вычислена с заданной значимостью

Подытоживая, можно отметить, что исключение из анализа группы членов КВУРС (2055 человек), получивших до аварии 1957 года высокие дозы в прибрежных НП реки Течи (средняя доза на желудок во всей КВУРС составила 36 мГр, при исключении облученных на реке Тече – 11 мГр, максимальная доза во всей когорты составила 1132 мГр, при исключении облученных на реке Тече – 121 мГр), привело к уменьшению статистической силы и большим неопределенностям в величинах риска. Величина ИОР на единицу дозы оставалась положительной (0,163/100 мГр при 5-летнем латентном периоде, 95% ДИ: -0,06; 0,42), но статистически незначимой ($p=0,15$). Не было выявлено достоверной модификации эффекта вышеперечисленными нерадиационными факторами.

ГЛАВА 4. РАДИАЦИОННЫЙ РИСК СМЕРТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В КВУРС

4.1 Структура смертности от злокачественных опухолей

За 57-летний период наблюдения (с 1957 по 2014 год) на ТНС (Челябинская и Курганская области) в КВУРС зарегистрировано 1294 случая смерти от ЗО. Структура смертности от ЗО по локализациям с распределением по полу представлена в таблице 15.

Мужчины в КВУРС за период наблюдения на ТНС чаще всего умирали от ЗО следующих локализаций: трахеи, бронхов и легкого – 257 случаев (36,3%), желудка – 137 случаев (19,4%), тонкого и толстого кишечника, прямой кишки, печени и других отделов брюшной полости – 95 случаев (13,4%). У женщин лидирующими локализациями являлись ЗО тонкого и толстого кишечника, прямой кишки, печени и других отделов брюшной полости – 127 случаев (21,7%). Вторыми по частоте у женщин являлись ЗО желудка – 125 случаев (21,3%), третьи – ЗО матки и других женских половых органов – 124 случая (21,2%). Суммируя оба пола, можно отметить, что самыми частыми локализациями являлись ЗО трахеи, бронхов и легкого – 289 случаев (22,3%), ЗО желудка – 262 случая (20,2%) и ЗО тонкого и толстого кишечника, прямой кишки, печени и других отделов брюшной полости – 222 случая (17,2%).

У мужчин КВУРС отмечены более частые случаи смерти от ЗО губы, ротовой полости и глотки (22 случая против 1 случая у женщин), ЗО носа и гортани (18 случаев против 4 у женщин), ЗО трахеи, бронхов и легкого (257 случаев против 32 у женщин), что предположительно можно объяснить большим процентом курящих мужчин. Именно фактор курения является одной из основных причин ЗО данных локализаций.

Таблица 15 – Случаи смерти от ЗО различной локализации в КВУРС по полу

Локализация ЗО (рубрика МКБ-10)	Мужчины	%	Женщины	%	Всего	%
Губы, ротовой полости и глотки (C00-C14)	22	3,1	1	0,2	23	1,8
Пищевода (C15)	43	6,1	41	7,0	84	6,5
Желудка (C16)	137	19,4	125	21,3	262	20,2
Кишечника, прямой кишки, печени и др. отделов брюшной полости (C17-C26)	95	13,4	127	21,7	222	17,2
Носа, гортани (C30-C32)	18	2,5	4	0,7	22	1,7
Трахеи, бронхов и легкого (C33-C34)	257	36,3	32	5,5	289	22,3
Др. отделов дыхательной системы (C37-C39)	2	0,3	2	0,3	4	0,3
Костей и соединительной ткани (C40-C49)	7	1,0	5	0,9	12	0,9
Меланома (C43)	4	0,6	4	0,7	8	0,6
Кожи, не меланома (C44)	3	0,4	7	1,2	10	0,8
Молочной железы (C50)	0	0,0	53	9,0	53	4,1
Матки (C53-C54)	0	0,0	49	8,4	49	3,8

продолжение таблицы 15

Локализация ЗО (рубрика МКБ-10)	Мужчины	%	Женщины	%	Всего	%
Др. женских половых органов (C51, C52, C55- C58)	0	0,0	75	12,8	75	5,8
Мужских половых органов (C60-C62)	23	3,2	0	0,0	23	1,8
Мочевого пузыря и др. органов мочевой системы (C64-C68)	45	6,4	8	1,4	53	4,1
Щитовидной железы (C73)	1	0,1	4	0,7	5	0,4
Др. и неуточненных локализаций (C69-C80 (искл. C73), включая D43)	44	6,2	43	7,3	87	6,7
Всего ЗО (включая D43)	708	100,0	586	100,0	1294	100,0

При рассмотрении распределения случаев смерти от ЗО по национальности (таблица 16), можно отметить, что наиболее частыми локализациями ЗО у славян в КВУРС были ЗО трахеи, бронхов и легкого (24,5%), желудка (20,7%), кишечника, печени и других отделов брюшной полости (16,7%). У татар и башкир наиболее частыми локализациями выступали также ЗО желудка (19,5%), трахеи, бронхов и легкого (18,7%) и кишечника, печени и других отделов брюшной полости (17,8%). Также очень частой локализацией у тюрков был пищевод (12%). Вероятной причиной преобладания ЗО преимущественно желудочно-кишечного тракта у тюркского населения, как и в случае с заболеваемостью, можно назвать особенности питания (предпочтение горячей, острой, жирной пище).

Более низкое количество случаев ЗО репродуктивных органов у тюркского населения по отношению к славянскому: 12 случаев (2,5%) ЗО тела матки (37 случаев (4,6%) у славян), 13 случаев (2,7%) ЗО шейки матки (32 случая (3,9%) у славян), вероятно можно объяснить большим количеством родов и меньшим количеством аборт.

Таблица 16 – Случаи смерти от ЗО различной локализации в КВУРС по национальности

Локализация ЗО (рубрика МКБ-10)	Тюрки		Славяне		Всего	
	N	%	N	%	N	%
Губы, ротовой полости и глотки (C00-C14)	7	1,5	16	2,0	23	1,8
Пищевода (C15)	58	12,0	26	3,2	84	6,5
Желудка (C16)	94	19,5	168	20,7	262	20,2
Кишечника, печени и др. отделов брюшной полости (C17-C26)	86	17,8	136	16,7	222	17,2
Носовых полостей, гортани (C30-C32)	7	1,5	15	1,8	22	1,7
Трахеи, бронхов и легкого (C33-C34)	90	18,7	199	24,5	289	22,3
Других отделов дыхательной системы (C37-C39)	2	0,4	2	0,2	4	0,3
Костей и соединительной ткани (C40-C49)	5	1,0	7	0,9	12	0,9
Меланома (C43)	3	0,6	5	0,6	8	0,6
Кожи (немеланомные) (C44)	1	0,2	9	1,1	10	0,8
Молочной железы (C50)	21	4,4	32	3,9	53	4,1

продолжение таблицы 16

Локализация ЗО (рубрика МКБ-10)	Тюрки		Славяне		Всего	
	N	%	N	%	N	%
Тела матки (C54)	12	2,5	37	4,6	49	3,8
Шейки матки (C53)	13	2,7	32	3,9	45	3,5
Др. женских половых органов (C51, C52, C55-C58)	14	2,9	16	2,0	30	2,3
Мужских половых органов (C60-C62)	9	1,9	14	1,7	23	1,8
Мочевого пузыря и др. органов мочевой системы (C64-C68)	14	2,9	39	4,8	53	4,1
Глаза, головного мозга и др. отделов ЦНС (C69-C72)	12	2,5	8	1,0	20	1,5
Щитовидной железы и др. эндокринных желез (C73-C75)	4	0,8	3	0,4	7	0,5
Др. и неуточненных локализаций (C69-C80, D 43*) (исключая C73)	30	6,2	48	5,9	78	6,0
Всего ЗО (включая D43)	482	100,0	812	100,0	1294	100,0

Распределение лиц со случаями смерти от ЗО в КВУРС в динамике показывает постепенное увеличение доли смертей от ЗО в последние годы (с 17% в первый период 1957-1969 год до 35% с 2000-2014 год), что связано с увеличением возраста облученного населения (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика случаев смерти от ЗО на территории наблюдения за смертностью в КВУРС

Пол	1957- 1969	1970- 1979	1980- 1989	1990- 1999	2000- 2014	1957- 2014	Всего, %
Мужчины	100	98	109	148	252	707	55
Женщины	125	91	78	96	197	587	45
Оба пола	225	189	187	244	449	1294	100
%	17	15	14	19	35	100	

В таблице 18 представлены коэффициенты смертности от ЗО у членов КВУРС различных возрастных групп по демографическим характеристикам (полу и национальности). Как можно отметить, коэффициенты смертности от ЗО у мужчин в КВУРС, как и в случае заболеваемости, достоверно выше, чем у женщин, начиная с 40-летнего возраста и старше. Общий стандартизованный коэффициент смертности от ЗО у мужчин достоверно выше более чем в 2 раза женского (393,8 у мужчин, 179,4 на 100 тысяч у женщин). Тенденция более высокого уровня смертности от ЗО среди мужчин в КВУРС соответствует общероссийской смертности. Для примера можно привести стандартизованные коэффициенты смертности от всех ЗО у мужчин и женщин в 2014 году (164,2 на 100 тысяч населения у мужчин, 85,37 – у женщин) [14].

Таблица 18 – Коэффициенты смертности от ЗО (на 100 тысяч человек) в КВУРС по полу и национальности

Достигнутый возраст	Мужчины	Женщины	Татары, башкиры	Русские
0-19 лет	2,6 (0,1-14,5)*	2,6 (0,1-14,5)	0 (0-0)	6,0 (0,7-21,7)
20-39 лет	15,5 (7,4-28,5)	32,1 (20,4-48,2)	15,2 (7,6-27,2)	34,3 (21,5-51,8)
40-49 лет	274,5 (239,5-312,7)	139,1 (117,0-164,1)	165,3 (139,0-195,1)	228,8 (198,1-262,2)

продолжение таблицы 18

Достигнутый возраст	Мужчины	Женщины	Татары, башкиры	Русские
60 лет и более	1242,2 (1135,4-1355,2)	516,4 (466,8-569,6)	629,1 (564,3-698,9)	841,4 (775,8-910,4)
Стандартизованные коэффициенты смертности	393,8 (365,1-424,1)	179,4 (165,4-194,1)	210,3 (192,2-229,4)	288,6 (269-309,4)

Примечание: в скобках указаны 95% ДИ

Необходимо заметить, что российские коэффициенты приводятся для обозначения общей тенденции, сравнивать их с когортными некорректно, так как в КВУРС приведены стандартизованные коэффициенты смертности за большой промежуток времени.

По национальности также статистические значимые различия наблюдаются начиная с 40-летнего возраста. Смертность от ЗО у русской части когорты достоверно выше, чем у татар и башкир. Данные по смертности от ЗО в когорте соответствуют заболеваемости (коэффициенты заболеваемости у русских также достоверно выше, чем у татар и башкир). Тенденция более высокого уровня смертности от ЗО среди славян по сравнению с татарами и башкирами характерна также для общероссийской статистики.

На рисунке 8 представлены стандартизованные по возрасту коэффициенты смертности от ЗО в КВУРС в динамике по десятилетиям. Наблюдается снижение коэффициентов смертности в динамике. Эта тенденция соответствует общероссийской и региональной статистике и связана с улучшением диагностики злокачественных новообразований и выявлением ЗО на более ранних стадиях, а также с усовершенствованием методов лечения онкологических заболеваний и повышением выживаемости больных. По данным Госкомстата в последние годы наблюдается снижение смертности от ЗО (стандартизованные коэффициенты смертности от всех ЗО по России с 2004 по 2014 годы снизились со 129,3 до 114,6 на 100 тысяч населения) [14].

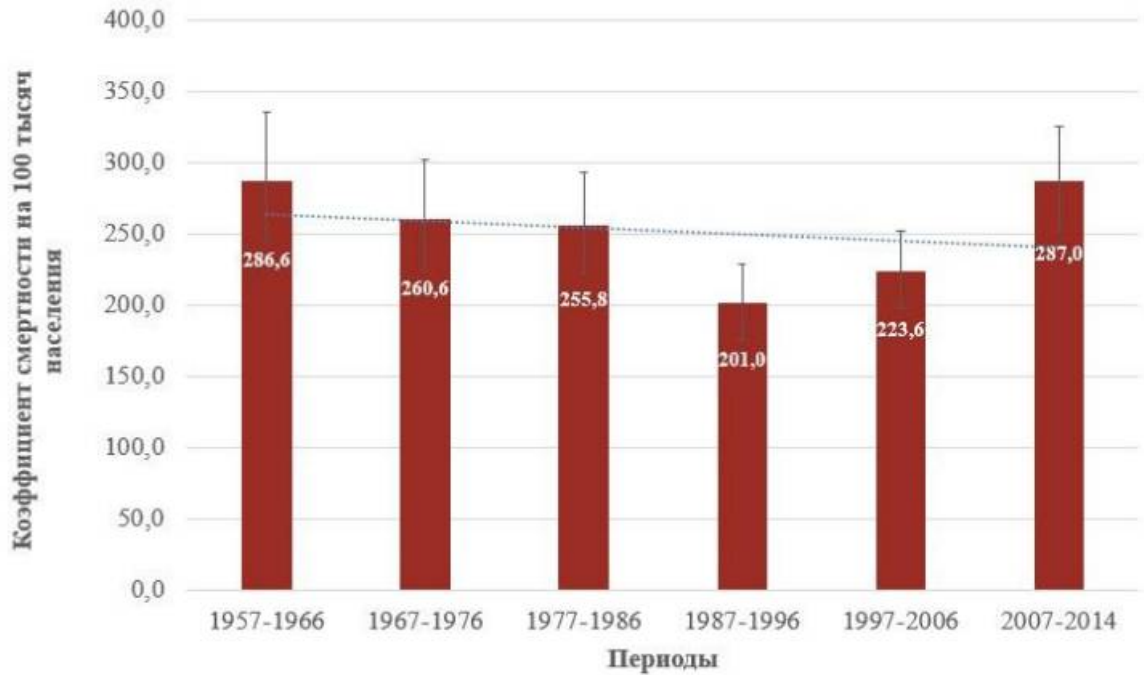


Рисунок 8 – Стандартизованные коэффициенты смертности в КВУРС в динамике

Таким образом, в КВУРС наблюдаются снижение коэффициентов смертности от ЗО в динамике по десятилетиям. Достоверно более высокая смертность от ЗО среди мужчин. Также наблюдается достоверно более высокие коэффициенты смертности у русских относительно тюрков. Статистически значимые различия наблюдаются начиная с 40-летнего возраста, которые особенно выражены в старшей возрастной группе (старше 60 лет). Различия в смертности от ЗО в КВУРС по полу и национальности, а также по возрасту соответствуют общероссийским тенденциям смертности от ЗО [14].

4.2 Зависимость базовых уровней смертности от ЗО от факторов, несвязанных с радиационным воздействием

Для построения таблиц человеко-лет и случаев смерти от ЗО в программе EPICURE проведена стратификация данных по полу (мужчины, женщины), национальности (русские, татары и башкиры), календарному периоду наблюдения, включающего 3 временных промежутка (с 1957 по 1970 год., с 1970 по 1986 год., позднее 1986 года), году рождения членов когорты (до 1932 года и

после), факту переселения (переселен, не переселен), поло-специфичной степенной зависимости от достигнутого возраста в виде логарифма и квадрата логарифма достигнутого возраста. Те же самые переменные тестировались для оценки зависимости базовых уровней для когорты с исключением облученных на реке Тече.

При тестировании модели с включенными всеми вышеперечисленными переменными незначимой оставался год рождения членов когорты ($p=0,11$). Эта переменная была исключена из окончательной модели. Статистически значимыми оставались: зависимость от пола ($p<0,001$), национальности ($p<0,001$), достигнутого возраста, связанного с полом ($p<0,001$), факта переселения ($p=0,03$), календарного периода наблюдения ($p<0,001$).

С учетом результатов анализа, в окончательную модель расчета базовых уровней были включены все статистически значимые переменные: пол, национальность, календарный период, достигнутый возраст, связанный с полом, факт переселения).

4.3 Оценка ИОР смерти от ЗО

Как в случае с заболеваемостью при анализе смертности от ЗО в КВУРС было протестировано 4 латентных периода после радиационного воздействия: 2, 5, 10 и 15 лет (таблица 19). Необходимость этого также связана с отсроченностью реализации случаев ЗО после радиационного воздействия.

В таблице 21 показаны величины ИОР смерти от ЗО в КВУРС в зависимости от продолжительности латентного периода с использованием линейной зависимости эффекта от дозы. Как можно заметить, в различные латентные периоды получены одинаковые значения ИОР смерти от ЗО при почти идентичной статистической значимости ($p=0,03-0,04$). Для лучшей сопоставимости значения с результатами в других когортах, в том числе LSS и КРТ, принято решение для оценки выбрать 5-летний латентный период.

Таблица 19 – Величины ИОР (на 100 мГр) смерти от ЗО в зависимости от продолжительности латентного периода

Параметры	Минимальный латентный период			
	2 года	5 лет	10 лет	15 лет
ИОР/100 мГр	0,05	0,05	0,05	0,06
95% ДИ	0,002; 0,10	0,002; 0,11	0,003; 0,11	0,002; 0,10
P	0,04	0,04	0,04	0,03
Избыточные случаи	30,3	30	29,3	28,5
Показатель AIC*	5615,5	5615,5	5615,4	5615,3
Атрибутивный риск, %	2,3	2,3	2,3	2,2

Примечание: AIC – Информационный критерий Акаике. Применяется для сравнения статистических моделей (чем меньше значение, тем выше относительное качество модели)

Для оценки вида зависимости эффекта от дозы протестированы также 3 модели (линейная, квадратичная и линейно-квадратичная). Модели тестировались с 5-летним латентным периодом, как в случае с заболеваемостью. Оценка показала, что линейная модель наилучшим образом отображает тенденцию повышения ИОР смерти с повышением дозы в диапазоне малых доз. Добавление к линейной модели квадратичного компонента не улучшила подгонку модели ($p > 0,5$). Статистическая значимость квадратичной модели оказалась ниже линейной ($p = 0,4$ против $0,3$ у линейной).

На рисунке 9 представлена дозовая зависимости уровней смертности от ЗО в КВУРС в зависимости от модели. Точечные оценки ИОР в дозовых группах непараметрической модели представлены на графике вместе с ДИ. Нижняя граница ДИ, как и при анализе заболеваемости имеет отрицательные значения, что говорит о высоких неопределенностях результатов при малых дозах.

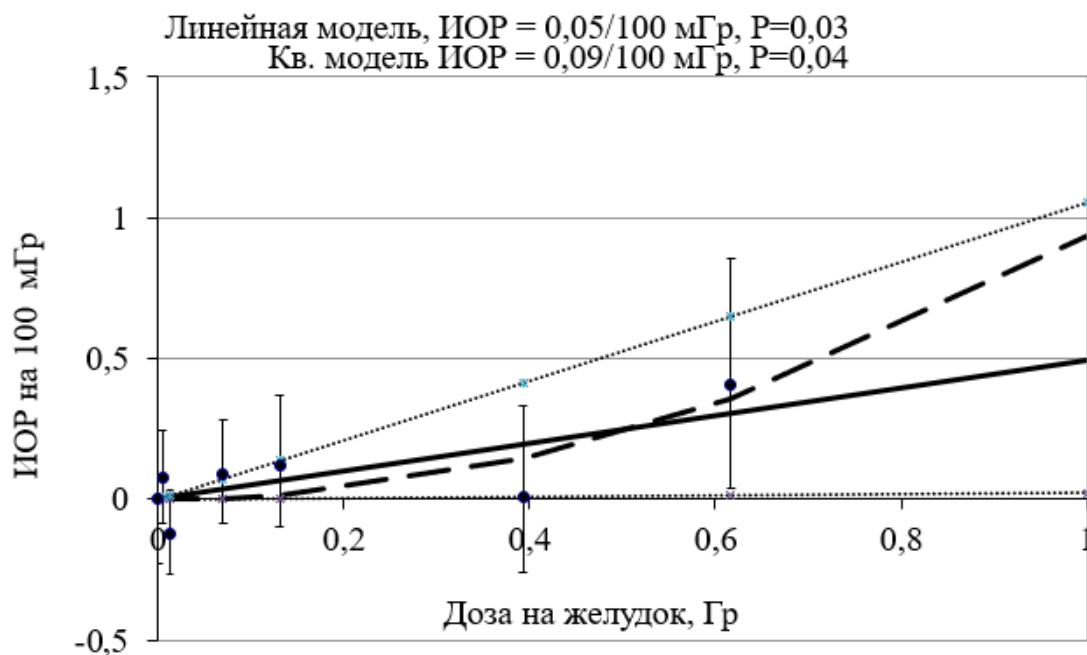


Рисунок 9 – Дозовая зависимость ИОР смерти от ЗО в КВУРС: сплошная линия – линейная модель, пунктирная линия – квадратичная модель, точки – непараметрическая модель

Кривая квадратичной зависимости проходит ниже линейной (рисунок 9) в диапазоне от 0 до 500 мГр. Учитывая максимальную дозу на желудок в 1130 мГр и факт того, что дозу свыше 500 мГр получило всего около 3% членов КВУРС, становится понятным более низкое количество избыточных случаев при использовании квадратичной модели.

В таблице 20 представлено распределение человеко-лет, случаев смерти от ЗО в КВУРС по дозовым категориям.

Таблица 20 – Наблюдаемые и избыточные случаи смерти от ЗО в различных дозовых группах согласно линейной модели

Дозовые группы (латентный период 5 лет)	Человеко- годы	Наблюдаемое число случаев ЗО	Показатели, рассчитанные по модели	
			Число ЗНО	Избыточные случаи ЗНО, связанные с дозой
<0,002	307961	684	680,4	0,22

продолжение таблицы 20

Дозовые группы (латентный период 5 лет)	Человеко- годы	Наблюдаемое число случаев ЗО	Показатели, рассчитанные по модели	
			Число ЗНО	Избыточные случаи ЗНО, связанные с дозой
0,002-0,01	49798,1	162	150,9	0,38
0,01-0,02	43030,6	132	150,9	0,95
0,02-0,1	46231,9	136	125	4,38
0,1-0,25	38360,8	89	79,5	5,32
0,25-0,5	15454,8	45	44,6	8,94
0,5>	10440,5	46	32,7	9,84
Всего	511277,7	1294	1264	30

Таким образом, согласно линейной модели, рассчитанной с 5-летним латентным периодом в КВУРС за 57-летний период наблюдения могло наблюдаться 30 случаев смерти от ЗО на ТНС, вызванных радиационным воздействием, что составляет 2,3% от всех фактически выявленных случаев в когорте.

4.4 Модификация дозового ответа

Проведена оценка возможной модификации ИОР смерти от ЗО нерадиационными факторами для линейной модели с 5-летним латентным периодом. Оценивались следующие несвязанные с ИИ факторы: пол, национальность, возраст на начало облучения, достигнутый возраст, календарный период. Величины ИОР на 100 мГр с 95% ДИ, рассчитанные по линейной модели в каждой из исследованных групп, представлены в таблице 21. Важно отметить,

что значимые различия в смертности от ЗО, не связанные с дозой, учтены при расчете базовых уровней.

Таблица 21 – Модификация ИОР смерти от ЗО факторами, не связанными с радиационным воздействием

Параметры	ИОР/100 мГр КВУРС
Пол	
Мужчины	0,05 (-0,02; 0,12)
Женщины	0,05(-0,01; 0,14)
Национальность	
Русские	0,04 (-0,01; 0,1)
Татары/башкиры	0,1 (-0,01; 0,31)
Возраст к началу облучения	
10 лет	0,04 (0,0006; 0,12)
40 лет	0,05 (0,0003; 0,11)
Достигнутый возраст	
30 лет	0,02 (0,0003; 0,09)
70 лет	0,06 (0,01; 0,20)
Календарный период	
до 1986 года	0,02 (-0,04; 0,09)
после 1986 года	0,1 (0,01; 0,20)

Примечание: в скобках указаны 95% ДИ

Для всей КВУРС не выявлено значимой модификации дозовой зависимости риска смерти факторами, не связанными с радиационным воздействием. Однако были обнаружены тенденции к более высоким значениям ИОР на единицу дозы у татар и башкир по отношению к русским и у лиц, достигших 70-летнего возраста относительно 30-летних. Наблюдается тенденция к более высокому риску смерти от ЗО в период после 1986 года, чем в период до 1986 г. Все различия между группами статистически незначимы. Отсутствие значимой зависимости риска

смерти от ЗО в КВУРС скорее всего связано с небольшим количеством случаев ЗО при разделении их по группам. Вероятно, различия могут стать значимыми в будущих исследованиях при увеличении количества случаев смерти от ЗО, а также увеличении периода наблюдения.

4.5 Анализ риска смерти от ЗО при исключении лиц, облученных на реке Тече

В таблице 22 представлено распределение случаев смерти от ЗО в КВУРС и в субкогорте с исключением облученных на реке Тече по полу, национальности, факту переселения, возрасту.

Таблица 22 – Случаи смерти от ЗО по демографическим характеристикам во всей КВУРС и в субкогорте с исключением облученных на реке Тече

Характеристики	Вся КВУРС		КВУРС с исключением облученных на реке Тече	
Пол				
Мужчины	707	55	612	55
Женщины	587	45	499	45
Национальность				
Татары и башкиры	481	37	421	38
Русские	813	63	690	62
Переселение				
Переселенные	486	38	481	43
Не переселенные	808	62	630	57
Возраст на 31 декабря 1959 года				
До года	5	0	5	0
1-19 лет	231	18	195	18
20-39 лет	584	45	509	46

продолжение таблицы 22

Характеристики	Вся КВУРС		КВУРС с исключением облученных на реке Тече	
40-59 лет	328	25	278	25
60 лет и старше	146	11	124	11
Вся когорта	1294	100	1111	100

Распределение доли случаев смерти от ЗО по полу одинаковое как во всей КВУРС, так и в субкогорте с исключением облученных на реке Тече – 55% у мужчин и 45% у женщин. При распределении случаев смерти от ЗО в когортах по национальности наблюдается преобладание случаев у русских членов когорты – 813 случаев (63%) против 481 случаев (37%) у тюрков. Примерно такое же распределение случаев наблюдается в субкогорте с исключением лиц, облученных на реке Тече – 62% у русских против 38% у тюрков. Количество случаев смерти у непереселенных превышает в 2 раза таковое у переселенных (во всей КВУРС 808 случаев (62%) у непереселенных, и 486 случаев (38%) у переселенных). В субкогорте – 630 случаев у непереселенных жителей (57%), и 481 случай (43%) у переселенных. По возрасту на 31 декабря 1959 г. 64% случаев смерти от ЗО приходится на возраст до 40 лет. Средний возраст смерти членов КВУРС, умерших от ЗО, составляет 65,6 лет (в субкогорте с исключением облученных на реке Тече – 65,5 лет).

4.5.1 Зависимость базовых уровней смертности от ЗО от нерадикационных факторов в субкогорте ВУРСа с исключением облученных на реке Тече

Для субкогорты ВУРСа с исключением лиц, получивших дополнительное облучение при проживании в НП на реке Тече, тестировались те же переменные, что и для полной КВУРС, которые могли повлиять на смертность от ЗО в когорте (пункт 4.2). Такие переменные как возраст входа в наблюдение ($p=0,37$), год

рождения члена когорты ($p=0,11$) были исключены из итоговой модели по причине отсутствия статистической значимости.

В результате анализа был выбран вариант статистически значимой зависимости базовых показателей смертности от ЗО от следующих параметров: пол ($p<0,001$), национальность ($p<0,001$), факт переселения ($p=0,02$), период наблюдения, имеющий 3 временных промежутка (с 1957 по 1970, с 1970 по 1990, с 1990 по 2014) ($p=0,02$), логарифмическая зависимость от достигнутого возраста, связанная с полом ($p<0,001$). Все статистически значимые переменные были включены в конечную модель расчета зависимости базовых уровне смертности от ЗО в субкогорте ВУРСа.

4.5.2 Оценка ИОР смерти в субкогорте ВУРСа с исключением облученных на реке Тече

При исключении из КВУРС лиц (2055 человек), получивших максимальные дозы в когорте, величина ИОР во всех минимальных латентных периодах была положительной, но статистически незначимой. Это связано с тем, что были исключены люди, получившие максимальные дозы, что привело к снижению значимости эффекта.

На рисунке 10 представлена дозовая зависимость уровней смертности от ЗО в субкогорте КВУРСа с исключением облученных на реке Тече в зависимости от модели.

Полученные ИОР статистически незначимы как для линейной модели ($0,18/100$ мГр, $p=0,23$), так и для квадратичной ($1,83/100$ мГр, $p=0,22$). Точечные оценки ИОР в дозовых группах непараметрической модели представлены на графике вместе с ДИ. Нижняя граница ДИ имеет отрицательные значения, что говорит о высоких неопределенностях результатов при малых дозах.

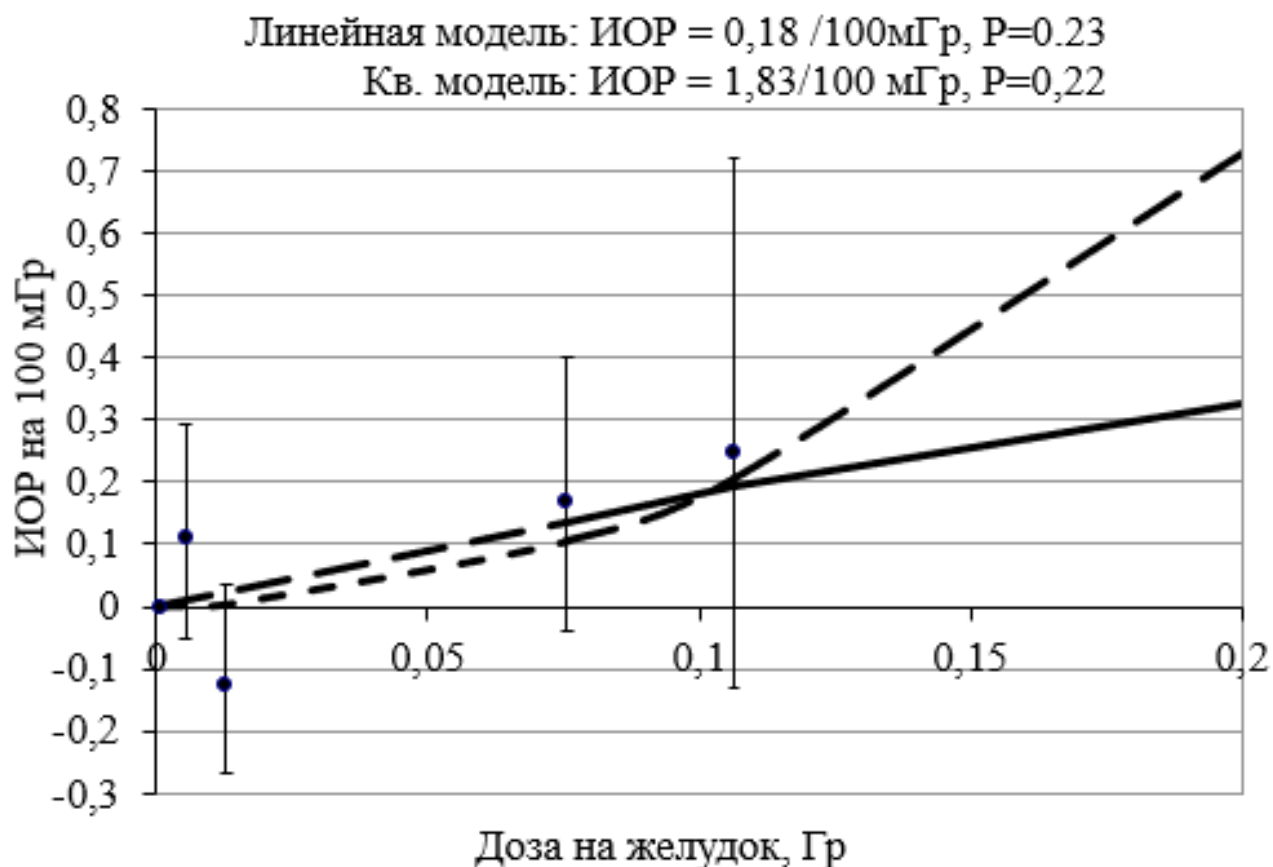


Рисунок 10 – Дозовая зависимость ИОР смерти от 30 в субкогорте ВУРСа при исключении лиц, получивших дополнительное облучение на реке Тече: сплошная линия - линейная модель, пунктирная линия - квадратичная модель, точки - непараметрическая модель

4.5.3 Модификация дозового ответа факторами, несвязанными с радиационным воздействием в субкогорте ВУРСа с исключением облученных на реке Тече

Для субкогорты ВУРСа с исключением лиц, получивших дополнительное облучение в пунктах на реке Тече, была проведена оценка модификации дозового ответа теми же нерадиационными факторами, что и для всей КВУРС: пол, национальность, возраст на начало облучения, достигнутый возраст, календарный период (таблица 23).

Таблица 23 – Оценка возможной модификации ИОР смерти от ЗО в субкогорте ВУРСа факторами, несвязанными с радиационным воздействием

Параметры	Субкогорта ВУРС (без лиц, облученных на реке Тече) ИОР /100 мГр
Пол	
Мужчины	0,1 (-0,23; 0,53)*
Женщины	0,3 (-0,10; 0,80)
Национальность	
Русские	0,31 (-0,23; 1,03)
Татары/башкиры	0,15 (-0,13; 0,50)
Возраст к началу облучения	
10 лет	0,17 (nf**; 0,57)
40 лет	0,21 (nf; 0,61)
Достигнутый возраст	
30 лет	0,14 (nf; 0,48)
70 лет	0,26 (nf; 0,66)
Календарный период	
до 1986 года	-0,11 (-0,44;0,34)
после 1986 года	0,30 (-0,04;0,74)

Примечание: * в скобках указаны 95% ДИ, ** nf (not found) – граница ДИ не может быть вычислена с заданной значимостью

Как в случае с оценкой возможной модификации нерадиационными факторами для всей когорты, для субкогорты ВУРСа с исключением лиц, облученных на реке Тече, не было выявлено значимой модификации дозовой зависимости риска смерти нерадиационными факторами. Исключение из анализа лиц, получивших дополнительное облучение на реке, приводит к существенному снижению статистической значимости и отрицательным или неопределенным значениям границ ДИ. Отсутствие зависимости риска смерти от ЗО от нерадиационных факторов скорее всего связано с небольшим количеством случаев ЗО при разбивке их по группам.

Таким образом, в результате анализа риска смерти от ЗО во всей КВУРС был получен достоверный ($p=0,04$) ИОР смерти на 100 мГр, равный 0,05 (95% ДИ: 0,002-0,10) при 5-летнем латентном периоде, который сопоставим и с ИОР заболеваний ЗО в КВУРС, а также с рисками смерти и заболевания ЗО в КРТ. Также как и в случае с риском заболеваний ЗО в когорте не было выявлено значимой модификации дозовой зависимости риска смерти нерациационными факторами. Исключение из анализа группы лиц, получивших дополнительное облучение на реке Тече до аварии 1957 года приводило к снижению статистической силы, риск смерти оставался положительным, но становился недостоверным (ИОР/100 мГр равен 0,18, 95% ДИ: -0,01; 0,54, $p=0,23$).

ГЛАВА 5. РАДИАЦИОННЫЙ РИСК ЛЕЙКОЗОВ В КВУРС

5.1 Структура заболеваемости лейкозами

Всего на ТНЗ за 53-летний (с 1957 по 2009 год) период наблюдения в когорте зарегистрировано 37 случаев лейкозов. Распределение случаев лейкозов по демографическим характеристикам представлено в таблице 24.

Таблица 24 – Распределение лейкозов у членов КВУРС по демографическим характеристикам

Характеристики	Лейкозы	ХЛЛ
Пол		
Мужчины	22	6
Женщины	15	2
Национальность		
Татары и башкиры	13	0
Русские	24	8
Факт переселения		
Переселены	11	3
Не переселены	26	5
Возраст на начало наблюдения (31.12.1959 год)		
0-14 лет	4	0
15-19 лет	3	0
20-59 лет	24	6
60 лет и старше	6	2
Вся когорта	37	8

У мужчин самыми частыми формами являются хронические лейкозы – 54%, острые составляют 32%, другие формы – 14%. У женской части когорты преобладают острые формы лейкозов (74% от всех лейкозов) Распределение лейкозов по полу в КВУРС представлено в таблица 25.

Таблица 25 – Распределение различных типов лейкозов по полу в КВУРС

Лейкозы (МКБ-10)	Мужчины	%	Женщины	%	Всего	%
Острый лимфобластный лейкоз (С 91.0)	0	0	1	7	1	3
Хронический лимфоцитарный лейкоз (С 91.1)	6	27	2	13	8	22
Острый миелоидный лейкоз (С 92.0)	3	14	0	0	3	8
Хронический миелоидный лейкоз (С 92.1)	6	27	0	0	6	16
Другой миелоидный лейкоз (С 92.7)	1	5	0	0	1	3
Другой лейкоз уточненного клеточного типа (С 94)	1	5	1	7	2	5
Острый лейкоз неуточненного клеточного типа (С 95.0)	4	18	10	67	14	38
Другой лейкоз неуточненного клеточного типа (С 95.2, 95.9)	1	5	1	7	2	5
Всего	22	100	15	100	37	100

Примерно четверть (27%) случаев лейкозов зарегистрирована у членов когорты в первые 12 лет после аварии (таблица 26). Далее все случаи лейкозов относительно равномерно распределены по десятилетиям со снижением

заболеваемости в последнем десятилетии. В динамике наблюдается увеличение количество случаев ХЛЛ, что может быть связано с увеличением возраста членов когорты.

Таблица 26 – Динамика заболеваемости лейкозами в КВУРС с 1957 по 2009 годы

Годы	1957-1969	1970-1979	1980-1989	1990-1999	2000-2009	Всего
Лейкозы (случаи)	10	7	7	8	5	37
%	27	19	19	22	13	100
ХЛЛ (случаи)	1	1	0	4	2	8
%	12,5	12,5	0	50	25	100

5.2 Анализ ИОР заболевания лейкозами

Для оценки зависимости базовых уровней заболеваемости лейкозами у членов КРВУС от характеристик, несвязанных с радиационным облучением, протестированы: пол, национальность, календарный период наблюдения, факт эвакуации, год рождения членов когорты, возраст на начало облучения, достигнутый возраст, связанный с полом. Достоверная зависимость базовых уровней выявлена только для пола ($p=0,02$) и достигнутого возраста, связанного с полом ($p<0,001$). Оба фактора были включены в итоговую модель.

В связи с недостаточной информацией о необходимом времени реализации радиационно-индуцированных случаев лейкозов после длительного воздействия ИИ в диапазоне малых доз и низких мощностей доз (85% когорты получили суммарную дозу на ККМ ниже 100 мГр), при оценке ИОР тестировалось несколько минимальных латентных периодов (0, 2, 5 и 10 лет). В результате анализа были получены статистически незначимые величины риска заболевания лейкозами при всех (0, 2, 5 и 10-летних) латентных периодах (таблица 27).

Таблица 27 – Величины ИОР (на 100 мГр) заболевания лейкозами в различные минимальные латентные периоды

Показатели	Минимальный латентный период			
	0 лет	2 года	5 лет	10 лет
ИОР/ 100 мГр, лейкозов, (95% ДИ), Р	0,12 (nf**<0;04,0) *	0,10 (nf <0;0,37)	0,86 (nf <0;0,35)	0,12 (nf <0;0,2) >0,5
ИОР/ 100 мГр, лейкозов без ХЛЛ, (95% ДИ), Р	0,13 (nf<0;0,49)	0,12 (nf <0;0,45)	0,09 (nf <0;0,42)	-0,015 (nf <0; nf>0) >0,5
	0,11	0,14	0,23	
	0,13	0,12	0,09	-0,015
	0,13	0,17	0,29	>0,5

Примечание: * в скобках указаны 95% ДИ; ** nf (not found) – граница ДИ не может быть вычислена с заданной значимостью

Для лучшей сопоставимости результатов с другими когортами, в которых анализировался радиационный риск лейкозов (прежде всего с LSS), был выбран 2-летний минимальный латентный период. Величина ИОР/100 мГр заболевания всеми лейкозами при 2-х летнем минимальном латентном периоде с использованием линейной модели статистически недостоверна и равна 0,10 ($p=0,14$), а при исключении случаев хронического лимфолейкоза ИОР/100 мГр равен 0,12 ($p=0,14$).

Тестирование линейно-квадратичной зависимости не выявило улучшения подгонки модели как для всех лейкозов, так и при исключении ХЛЛ. ИОР/100 мГр заболевания всеми лейкозами и лейкозами с исключением ХЛЛ был статистически недостоверным ($p=0,14$ и $p=0,17$ соответственно), также как и при тестировании квадратичной модели (ИОР/100 мГр равен 0,087 для всех лейкозов). Рассчитанное значение ИОР при использовании квадратичной модели было близко к значению при линейной зависимости [19].

Согласно линейной модели с 2-летним минимальным периодом, доля связанных (статистически незначимо) с радиационным воздействием случаев для всех лейкозов может составить 10%, для лейкозов без ХЛЛ – 11% (таблица 28).

Таблица 28 – Наблюдаемые и избыточные случаи лейкозов по дозовым группам

Дозовые группы (средняя доза, мГр)	Человеко-годы	Лейкозы		Лейкозы без ХЛЛ	
		Случаи	Избыточные случаи (по модели)	Случаи	Избыточные случаи (по модели)
0-5 (2)	193 255	11	0,03	8	0,03
5-10 (7)	78 000	8	0,04	8	0,04
10-20 (14)	55 313	4	0,05	3	0,05
20-100 (39)	58 626	5	0,16	3	0,14
100-350 (191)	54 440	2	0,75	1	0,64
≥350 (1024)	38 848	7	2,87	6	2,42
Всего	478 482	37	3,9	29	3,31

В наивысшей дозовой группе атрибутивный риск для лейкозов составил 19%, для лейкозов без ХЛЛ – 21%. И для лейкозов, и лейкозов без ХЛЛ значения статистически незначимы. Исходя из суммарного количества человеко-лет (таблица 28), можно отметить, что большая часть человеко-лет под риском (92%) приходится на лиц, получивших дозу до 350 мГр. Согласно линейной модели в когорте за 53-летний период наблюдения (с 1957 по 2009 год) на ТНЗ 4 случая всех лейкозов и 3 лейкозов без ХЛЛ предположительно (статистически недостоверно) могут быть связаны с действием радиации [19].

Также как и при оценке риска заболеваний ЗО для лейкозов и лейкозов без ХЛЛ оценена модификация дозовой зависимости различными нерадиационными факторами. Оценка проводилась для ИОР развития лейкозов и лейкозов без ХЛЛ, рассчитанных по линейной модели с 2-летним минимальным латентным периодом. Результаты оценки модификации представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Оценка модификации заболеваемости лейкозами факторами, не связанными с радиационным воздействием

Параметры	Лейкозы	Лейкозы без ХЛЛ
	ИОР /100 мГр (95% ДИ)	
Вся когорта	0,10 (nf ** <0;0,37) *	0,12 (nf <0;0,45)
Пол		
Мужчины	0,23 (nf <0; 0,84)	0,25 (nf <0; 1,04)
Женщины	-0,016 (nf <0; 0,28)	0,006 (nf <0; 0,39)
Национальность		
Татары и башкиры	0,17 (nf <0; 0,65)	0,27 (nf <0; 0,96)
Славяне	0,07 (nf <0; 0,37)	0,04 (nf <0; 0,37)
Возраст к началу облучения		
10 лет	0,08 (nf <0; 0,46)	0,05 (nf <0; 0,39)
30 лет	0,10 (nf <0; 0,37)	0,11 (nf <0; 0,45)
Достигнутый возраст		
30 лет	0,26 (nf <0; 0,89)	0,22 (nf <0; 0,83)
60 лет	0,07 (nf <0; 0,29)	0,06 (nf <0; 0,33)
Факт переселения		
Переселены	-0,05 (nf <0; nf >0)	-0,03(nf <0; nf >0,015)
Не переселены	0,03 (nf <0,02; nf >0,05)	0,02 (nf <0,005; nf >0,03)
Календарный период		
до 1986 года	0,22 (0,007; 0,67)	0,1 (nf <0; nf>0,13)
после 1986 года	-0,006 (nf <0; 0,26)	-0,04 (nf <0; nf>0)

Примечание: * в скобках указаны 95% ДИ; ** nf (not found) – граница ДИ не может быть вычислена с заданной значимостью

Не было получено статистически значимой модификации эффекта для всех нерадиационных факторов. По-видимому, это обусловлено малым количеством случаев в каждой из анализируемых групп.

Анализ риска заболевания лейкозами у членов КВУРС с исключением лиц, получивших дополнительное облучение на реке Тече, не проводился в связи с изначально низкой статистической значимостью величины ИОР во всей когорте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ядерное производство с 1949 по 1957 год на ПО «Маяк» сопровождалось выбросами большого количества радиоактивных отходов в окружающую среду по причине отсутствия надежных технологий, в том числе хранения радиоактивных отходов. В результате деятельности ПО «Маяк» большие территории подверглись радиоактивному загрязнению. Наибольший вклад в загрязнение внесли сброс жидких радиоактивных отходов в реку Течу в 1949-1956 годы, максимум которых пришелся на 1951 год (115 КБк, по большей части за счет долгоживущих радионуклидов ^{90}Sr и ^{137}Cs [63] и авария 1957 года (74 КБк, в основном за счет короткоживущих радионуклидов [62]).

Анализ риска заболеваний и смерти от ЗНО в КВУРС, проведенный в данном исследовании, выявил риски, сопоставимые с полученными в предыдущих работах, посвященных канцерогенным эффектам в КВУРС [3, 17] в когорте реки Течи: ИОР заболеваний ЗО в КРТ составил 0,08/100 мГр (95% ДИ: 0,01; 0,15) [128] и смерти от ЗО равен 0,06/100 мГр (95% ДИ: 0,004; 0,13) [130].

Необходимость выполнения данной работы была обусловлена рядом факторов:

- период наблюдения за членами когорты с использованием той же методологии и источников информации увеличился до 57 лет (с 1957 по 2014 год) как для смертности, так и для заболеваемости;

- в исследовании использованы индивидуализированные дозы, рассчитанные на основе усовершенствованной дозиметрической системы TRDS-2016, в которой были обновлены отдельные параметры дозиметрической и биокинетической моделей (учтены половозрастные особенности динамики накопления стронция в тканях и органах, согласно новым положениям МКРЗ, обновлены значения тканевых коэффициентов, учтены значения измеренных индивидуальных доз на спектрометре излучения человека (СИЧ) и доз внешнего облучения у лиц, проживающих в одном домохозяйстве на реке Тече и на ВУРСе и др.) [11, 25, 40, 47, 69]. Обновленные оценки дозы внешнего облучения жителей

были подтверждены методами измерения зубов с помощью ЭПР-спектроскопии и измерениями флуоресцентной гибридизации (FISH) хромосомных транслокаций [25, 40, 47].

В работе проанализированы показатели онкологической заболеваемости и смертности у членов КВУРС за 57-летний период после аварии на ПО «Маяк». Все выявленные закономерности изменения показателей (повышение заболеваемости и смертности с возрастом; повышение онкологической заболеваемости и снижение смертности в динамике; достоверно более высокие показатели заболеваемости и смертности от ЗО у мужчин относительно женщин, у славян относительно тюрков в возрасте старше 40 лет) соответствуют аналогичным закономерностям изменения показателей у населения Челябинской области и по России в целом [14].

Изменения в дозиметрической системе TRDS-2016 по сравнению с предыдущей версией (TRDS-2009) привели к уменьшению дозы на ККМ (в среднем на 18%) и увеличению дозы для внескелетных тканей (примерно на 30%).

В настоящем исследовании впервые проанализирован риск заболеваемости ЗО в КВУРСа (ранее анализировался только риск смерти от ЗО) и риск заболевания лейкозами.

В анализ риска ЗО были включены 1609 случаев заболеваний и 1294 случая смерти, а также 37 случаев заболеваний лейкозами, включая 8 случаев ХЛЛ. Число человеко-лет под риском за период с 1957 по 2014 годы превысило 450 тысяч.

Увеличение периода наблюдения и количества случаев ЗО существенным образом повысило статистическую силу исследования.

В результате проведенного анализа риска заболеваний ЗО во всей КВУРС был получен статически значимый ИОР равный 0,05/100 мГр (95% ДИ: 0,01; 0,10, $p=0,02$). Значение ИОР осталось таким же, как и в исследовании 2017 года [3], однако увеличилась достоверность результатов с 90% значимости ($p=0,08$) в предыдущем исследовании до 95% ($p=0,02$) в настоящем. Согласно линейной модели, за весь период наблюдения наблюдалось 37 избыточных случаев,

которые могли быть связаны с радиационным воздействием, что составило 2,3% от всех случаев заболеваний ЗО в КВУРС на территории наблюдения за заболеваемостью.

При проведении анализа риска заболеваний ЗО в КВУРС с исключением группы лиц, получивших дополнительное облучение на реке Тече, которые составляли наивысшую дозовую группу в изучаемой когорте (средняя доза на желудок во всей КВУРС составила 36 мГр, при исключении облученных на реке Тече – 11 мГр, максимальные дозы во всей КВУРС и при исключении облученных на реке составили 1132 мГр и 121 мГр соответственно), ИОР становился статистически незначимым 0,163 (95% ДИ: -0,06; 0,42, $p=0,15$).

При оценке возможной модификации дозовой зависимости заболеваемости ЗО нерадиационными факторами (пол, национальность, возраст на начало облучение, достигнутый возраст и календарный период) во всей КВУРС, а также в субкогорте с исключением облученных на реке Тече, не было выявлено статистически значимой модификации эффекта. Однако, были отмечены тенденции к более высокому риску на единицу дозы у женщин относительно мужчин, у татар и башкир относительно русских. Все различия были статистически незначимы. Отсутствие модификации ИОР нерадиационными факторами могло быть связано с недостаточным количеством случаев при разделении их на группы. Аналогичные результаты были получены при исследовании в КРТ [128, 130].

Анализ риска смерти от ЗО в КВУРС за 57-летний период также выявил наличие статистически значимо повышенного ИОР, равного 0,05/100 мГр (95% ДИ: 0,002; 0,11, $p=0,04$). По сравнению с предыдущим анализом риска смерти от ЗО в КВУРС [17], где ИОР/100 мГр был равен 0,07, 95% ДИ: 0,006; 0,14, $p=0,03$, статистически значимых изменений риска не произошло, при этом уменьшился диапазон ДИ, что указывает на уменьшение неопределенности. Согласно линейной модели с 5-летним минимальным латентным периодом в КВУРС с 1957 по 2014 год 30 случаев смерти из 1294 могли быть связаны с радиационным воздействием, что составляет 2,3% от всех случаев, фактически выявленных в

КВУРС. Как и в случае анализа риска заболеваний ЗО в когорте, при анализе риска смерти в субкогорте ВУРС с исключением лиц, получивших дополнительное облучение на реке Тече, ИОР смерти оставался положительным, но становился статистически незначимым (ИОР=0,18/100 мГр, 95% ДИ: -0,01; 0,54, $p=0,23$). Это обусловлено тем, что при исключении 2055 облученных на реке Тече лиц уменьшилась не только численность когорты и число ЗО, но также уменьшились средняя и максимальная дозы на желудок в когорте, которые составили 36 мГр и 121 мГр соответственно.

При анализе риска смерти оценка модификации дозового ответа факторами, не связанными с облучением (пол, национальность, возраст на начало облучения, достигнутый возраст, календарный период) не выявила значимых различий в величинах риска. Однако, во всей КВУРС были обнаружены тенденции к более высоким значениям ИОР на единицу дозу у тюрков по сравнению со славянами и у лиц, достигших 70-летнего возраста, относительно 30-летних. Также отмечены были тенденции к более высокому риску смерти от ЗО после 1986 года, чем в период с 1957 по 1986 год. Все эти различия были недостоверными.

Необходимо подчеркнуть, что дозы, полученные жителями в результате аварии 1957 года, не привели к статистически значимому увеличению риска заболеваний и смерти от ЗО. Значимость рисков заболеваний и смерти от ЗО во всей когорте обусловлена достаточно высокими дозами, полученными частью членов когорты до аварии при проживании в пунктах на реке Тече.

Анализ риска заболеваний лейкозами и лейкозами без ХЛЛ не выявил наличие статистически значимого ИОР. При двухлетнем минимальном латентном периоде ИОР/100 мГр был положительным, но статистически незначимым (0,10 и 0,12 для всех лейкозов и лейкозов с исключением ХЛЛ соответственно). Средняя доза на ККМ в КВУРС за весь период составила 90 мГр, а в группе дополнительного облученных на реке Тече – 847 мГр, максимальная доза – 7180 мГр.

Таким образом, можно сделать заключение, что в случае риска заболевания лейкозами также как и в случае риска заболеваний и смерти от злокачественных

опухолей играет значительную роль доза на ККМ, полученная частью членов КВУРС до аварии 1957 года, при проживании в НП на реке Тече.

Результаты данной работы не противоречат результатам аналогичных исследований в других когортах. В КРТ был получен сопоставимый риск заболеваний ЗО, равный 0,08 (95% ДИ 0,01; 0,15) за 50 лет (1956-2007 годы) наблюдения [128].

В когорте ликвидаторов аварии на ЧАЭС получен риск заболеваний ЗО за 25-летний (с 1992 по 2017 год) период наблюдения, равный также как и в КВУРС 0,05 (95% ДИ: 0,02; 0,08) [111].

В когорте INWORKS (когорте рабочих атомных предприятий из 3-х стран) риск смерти равен 0,05 (95% ДИ 0,02; 0,09) [118]. В когорте рабочих атомных предприятий из 15 стран риск смерти от ЗО равен 0,09 на 100 мГр (90% ДИ: 0,003; 0,19) [117].

Важно подчеркнуть, что результаты исследования в КВУРС хорошо сопоставимы с результатами анализа риска в японской когорте LSS. При анализе заболеваемости ЗО у членов когорты LSS, достигших возраста 65 лет при облучении в возрасте 20 лет ИОР/100 мГр составил 0,05; 95% ДИ: 0,04; 0,06. При анализе риска смерти от злокачественных опухолей ИОР/100 мГр составил 0,06; 95% ДИ 0,05-0,07 [73, 97, 134].

Исследования эффектов ИИ в диапазоне малых доз требует именно когортного подхода с высокой статистической мощностью. Это достигается достаточно большой численностью когорты и длительным периодом наблюдения за членами когорты. Все имеющиеся в мире на данный момент когорты имеют свои особенности и ограничения в плане состава, характера облучения, дозообразующих радионуклидов. Облученное население, в отличие от персонала атомных предприятий, включает лиц обоего пола, различного возраста и исходного состояния здоровья. В связи с этим исследования в достаточных по численности когортах облученного населения имеют большое значение для надежных оценок радиационного риска как канцерогенных, так и нераковых

эффектов. В связи с этим, результаты данной работы являются важным дополнением к результатам ранее проведенных исследований.

Данное исследование показывает, что хроническое облучение низкой мощности дозы в диапазоне малых доз может индуцировать канцерогенные эффекты сопоставимые с таковыми при остром облучении в больших дозах. При этом коэффициент эффективности дозы и мощности дозы (DDREF) для злокачественных опухолей не выходит за рамки единицы.

Исключение из анализа лиц, получивших дополнительное облучение на реке Тече в данном исследовании, увеличивало неопределенности оценок риска за счет уменьшения статистической силы. Увеличение статистической силы исследования в будущем может быть достигнуто путем увеличения периода наблюдения и увеличения численности когорты за счет объединения населения, облученного на Южном Урале в двух авариях (на реке Тече и на ВУРСе).

ВЫВОДЫ

1. Анализ половозрастных показателей онкологической заболеваемости и смертности за 1957-2014 годы наблюдения у членов КВУРС выявил аналогичные закономерности, что и у населения Челябинской области и России: отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение показателей с увеличением возраста, повышение заболеваемости и снижение смертности в динамике; более высокие показатели заболеваемости и смертности от ЗО у мужчин, чем у женщин, а также у русского населения относительно этнической группы татар и башкир в возрасте старше 40 лет.

2. Заболеваемость и смертность от ЗО у членов КВУРС повышалась с увеличением поглощенной дозы на желудок (средняя поглощенная доза на желудок составила 36 мГр, максимальная – 1132 мГр). Характер дозовой зависимости как заболеваемости, так и смертности наилучшим образом описывался линейной моделью.

3. У членов КВУРС, подвергшихся хроническому комбинированному (внешнему и внутреннему) облучению в диапазоне малых доз, выявлено статистически значимое повышение радиационного риска заболеваний (ИОР/100 мГр составил 0,05; 95% ДИ: 0,008-0,1) и смерти от ЗО (ИОР/100мГр составил 0,05; 95% ДИ: 0,002-0,1). При исключении из анализа лиц, облученных ранее на реке Тече, ИОР в субкогорте становился незначимым (средняя поглощенная доза – 11 мГр, максимальная – 121 мГр).

4. У членов КВУРС, подвергшихся хроническому облучению (средняя поглощенная доза на ККМ – 90 мГр, максимальная – 7180 мГр), не выявлено повышения риска заболевания всеми лейкозами от дозы на ККМ (ИОР/100 мГр составил 0,10; 95% ДИ: $<0-0,37$) и лейкозами без ХЛЛ (ИОР/100 мГр равен 0,12; 95% ДИ: $<0-0,45$), связанного с дозой облучения ККМ.

5. У членов КВУРС не выявлено статистически значимой модификации ИОР заболеваний и смерти от ЗО ($p > 0,05$) от таких нерадиационных факторов,

как пол, национальность, достигнутый возраст, возраст на начало облучения, факт эвакуации, календарный период.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко, М. И. Авария 1957 г. Оценка параметров взрыва и анализ характеристик радиоактивного загрязнения территории / М. И. Авраменко, А. Н. Аверин, Б. Г. Лобойко [и др.] // Вопросы радиационной безопасности. – 1997. – № 3. – С. 18-28.
2. Аклеев, А. В. Сравнительный анализ медико-дозиметрических последствий аварии 1957 г. и загрязнения реки Течи в контексте эффективности защитных мероприятий / А. В. Аклеев, М. О. Дегтева, Л. Ю. Крестинина // Радиационная гигиена. – 2020. – Т. 13. – № 1. – С. 16-26. – DOI:10.21514/1998-426X-2020-13-1-16-26.
3. Анализ риска заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями у населения, облучившегося на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа за период с 1957 по 2009 г. / С. С. Силкин, Л. Ю. Крестинина, Е. И. Толстых, С. Б. Епифанова // Радиационная гигиена. – 2017. – Т. 10. – № 1. – С. 36-46. – DOI:10.21514/1998-426x-2017-10-1-36-46.
4. Бакуров, А. С. Динамика радиационной обстановки на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа / А. С. Бакуров, Г. Н. Романов, Г. П. Шейн // Вопросы радиационной безопасности. – 1997. – № 4. – С. 68-74.
5. Булдаков, Л. А. Медицинские последствия радиационной аварии на Южном Урале в 1957 г. / Л. А. Булдаков // Медицинская радиология. – 1990. – Т. 12. – С. 11-16.
6. Бурназян, А. И. Итоги изучения и опыт ликвидации последствий аварийного загрязнения территории продуктами деления урана / А. И. Бурназян. – М.: Энергоатомиздат, 1990. – 144 с.
7. Восточно-Уральский радиоактивный след (сборник статей, посвященных последствиям аварии 1957 года на ПО «Маяк») / Под ред. А. В. Аклеева, М. Ф. Киселева. – Челябинск, 2012. – 352 с.

8. Гераськин, С. А. Критический анализ современных концепций и подходов к оценке биологического действия малых доз ионизирующего излучения / С. А. Гераськин // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1995. – Т. 35. – № 5. – С. 563-571.
9. Дибобес, И. К. Санитарно-гигиеническое обоснование и оценка эффективности мероприятий по использованию территории, загрязненной стронцием-90: дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук. / Дибобес Игорь Климентьевич; Институт биофизики Министерства Здравоохранения СССР. – Москва, 1971. – 424 с.
10. Динамика доз облучения населения Российской Федерации за период с 2003 по 2018 г. / А. Н. Барковский, А. А. Братилова, Т. А. Кормановская [и др.] // Радиационная гигиена. – 2019. – Т. 12. – № 4. – С. 96-122. – DOI:10.21514/1998-426X-2019-12-4-96-122.
11. Дозовые коэффициенты для конвертации воздушной кермы в значения мощности дозы в органах людей разного возраста при внешнем облучении от ^{137}Cs в почве / Е. А. Шишкина, А. Ю. Волчкова, М. О. Дегтева, Б. А. Напье // Вопросы радиационной безопасности. – 2018. – Т. 89. – № 1. – С. 36-47.
12. Заболеваемость и смертность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков, период наблюдения 1992-2008 гг. / В. К. Иванов, В. В. Кашеев, С. Ю. Чекин [и др.] // Радиационная гигиена. – 2011. – Т. 4. – № 2. – С. 40-49.
13. Здоровье населения, проживающего на радиоактивных территориях Уральского региона / А. В. Аклеев, М. М. Косенко, Л. Ю. Крестинина [и др.]; под ред. проф. А. В. Аклеева. – М.: РАДЭКОН, 2001. – 194 с.
14. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: РИИС ФИАН, 2016. – 250 с.
15. Изучение радиэкологических, радиационно-гигиенических и социально-хозяйственных последствий массированного радиоактивного загрязнения

- больших площадей (1958-1984). Том 5. Обеспечение радиационной защиты населения: отчет о НИР / И. А. Терновский, Г. Н. Романов, Е. А. Федоров [и др.]. – Архив УНПЦ РМ; Инв. № 117. – Челябинск, 1985. – 147 с.
16. Итоги изучения и опыт ликвидации последствий аварийного загрязнения территории продуктами деления урана / Под ред. А. И. Бурназяна – М.: Энергоатомиздат, 1990. – 144 с.
 17. Крестинина, Л. Ю. Анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа за 50-летний период / Л. Ю. Крестинина, С. С. Силкин, С. Б. Епифанова // Радиационная гигиена. – 2014. – Т. 7. – № 1. – С. 23-29.
 18. Крестинина, Л. Ю. Онкологическая смертность при хроническом воздействии малых и средних доз облучения в когорте лиц, облученных на ВУРС / Л. Ю. Крестинина, А. В. Аклеев // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – Т. 4. – № 2. – С. 36-44.
 19. Крестинина, Л. Ю. Риск заболеваемости гемобластозами у членов когорты Восточно-Уральского радиоактивного следа / Л. Ю. Крестинина, С. С. Силкин, А. В. Аклеев // Радиация и риск. – 2019. – Т. 28. – № 2. – С. 36-50. – DOI:10.21870/0131-3878-2019-28-2-36-50.
 20. Кыштымская авария крупным планом / Б. В. Никипелов, Е. Г. Дрожко, Г. Н. Романов [и др.] // Природа. – 1990. – № 5. – С. 47-75.
 21. Лярский, П. П. Санитарные последствия загрязнения территории долгоживущими продуктами деления и организация на ней санитарно-профилактических мероприятий: дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук / Лярский Петр Петрович. Третье Главное Управление при Министерстве здравоохранения СССР – М., 1962. – 465 с.
 22. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / УНПЦ РМ; науч. ред.: А. В. Аклеев, М. Ф. Киселев. – 2. изд., испр. и доп. – М.: Медбиоэкстрем, 2001. – 530 с.

23. Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: проблема рака щитовидной железы / В. К. Иванов, А. Ф. Цыб, М. А. Максюттов [и др.] // Мед. радиол. и радиацион. безопасность. – 2011. – Т. 56. – № 2. – С. 17-29.
24. Никипелов, Б. В. Опыт первого предприятия атомной промышленности (уровни облучения и здоровье персонала) / Б. В. Никипелов, А. Ф. Лызлов, Н. А. Кошурникова // Природа. – 1990. – № 2. – С. 30-38.
25. Оценка мощностей доз в воздухе при неравномерном вертикальном распределении γ -излучающих радионуклидов в различных типах почв / Е. А. Шишкина, А. Ю. Волчкова, М. О. Дегтева, Б. А. Напье // Вопросы радиационной безопасности. – 2016. – № 3. – С. 42-51.
26. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. док. мед. наук, проф. А. В. Аклеева. – Челябинск: Книга; 2016. – 400 с.
27. Последствия техногенного радиационного воздействия и проблемы реабилитации Уральского региона / под общей ред. С. К. Шойгу. – М.: Комтехпринт, 2002. – 287 с.
28. Публикация 103 МКРЗ / Пер. с англ. под общей ред. М. Ф. Киселёва и Н. К. Шандалы. – М.: Алана, 2009. – 344 с.
29. Радиационная авария на Южном Урале в 1957 г. / Б. В. Никипелов, Г. Н. Романов, Л. А. Булдаков [и др.] // Атомная энергия. – 1989. – Т. 67. – № 2. – С. 74-80.
30. Радиационные риски медицинского облучения / В. К. Иванов, А. Ф. Цыб, Ф. А. Метлер [и др.] // Радиация и риск. – 2011. – Т. 20 – № 2. – С. 17-28.
31. Радиационный риск злокачественных новообразований у жителей прибрежных сел реки Течи / А. В. Аклеев, Л. Ю. Крестинина, Д. Престон [и др.] // Медицинская радиология и Радиационная безопасность. – 2008. – Т. 53. – № 4. – С. 13-37.
32. Рак щитовидной железы: уроки Чернобыля и их применение к ситуации в Фукусиме / В. К. Иванов, В. В. Кащеев, С. Ю. Чекин [и др.] // Радиация и риск. – 2016. – Т. 25. – № 2. – С. 5-19.

33. Реконструкция индивидуальных доз медицинского облучения для когорты реки Теча / Н. Б. Шагина, В. Ю. Голиков, М. О. Дегтева [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57. – № 3. – С. 13-25.
34. Романов, Г. Н. Кыштымская авария крупным планом: Радиационная обстановка после аварии / Г. Н. Романов, А. С. Воронов // Природа. – 1990. – № 5. – С. 50-52.
35. Романов, Г. Н. Кыштымская авария: секреты и мифы (западный анализ аварии 1957 г.) / Г. Н. Романов // Вопросы радиационной безопасности. – 1997. – № 3. – С. 63-71.
36. Романов, Г. Н. Радиационная авария на ПО «Маяк»: практика контрмер, их эффективность и извлеченные уроки / Г. Н. Романов // Вопросы радиационной безопасности. – 1997. – № 3. – С. 3-17.
37. Сравнительный анализ смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на реке Теча и Восточно-Уральском радиоактивном следе / Л. Ю. Крестинина, С. С. Силкин, Л. Д. Микрюкова [и др.] // Радиация и риск (Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2017. – Т. 26. – № 1. – С. 110-114. – DOI:10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114.
38. Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 года на ПО «Маяк» / Под ред. А. В. Аклеева, М. Ф. Киселева. – М.: Медбиоэкстрем, 2001. – 294 с.
39. A geographical study of thyroid cancer incidence in north-west England following the Windscale nuclear reactor fire of 1957 / R. J. Q. McNally, R. Wakeford, P. James [et al.] // J. Radiol. Prot. – 2016. – V. 36. – № 4. – P. 934-952. – DOI:10.1088/0952-4746/36/4/934.
40. Analysis of EPR and FISH studies of radiation doses in persons who lived in the upper reaches of the Techa River / M. O. Degteva, N. B. Shagina, E. A. Shishkina [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. – 2015. – V. 54. – № 4. – P. 433-444. – DOI: 10.1007/s00411-015-0611-8.

41. Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer // Effects of ionizing radiation: UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I // NY: United Nations, 2008. – P. 17-322.
42. Annex B. Adaptive responses to radiation in cells and organisms // Sources and effects of ionizing radiation: UNSCEAR 1994 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes // NY: United Nations, 1994. – P. 185-272.
43. Annex B. Dose-relationships for radiation-induced cancer // Genetic and somatic effects of ionizing radiation: UNSCEAR 1986 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. – NY: United Nations, 1986. – P. 165-262.
44. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident // Sources and effects of ionizing radiation: UNSCEAR 2008 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II // NY: United Nations, 2011. – P. 45-219.
45. Annex F. Influence of dose and dose rate on stochastic effects of radiation // Sources and effects of ionizing radiation: UNSCEAR 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes // NY: United Nations, 1993. – P. 619-727.
46. Annex G. Biological effects at low radiation doses // Sources and effects of ionizing radiation: UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II: effects // NY: United Nations, 2000. – P. 73-175.
47. Application of EPR and FISH methods to dose reconstruction for people exposed in the Techa River area / M. O. Degteva, E. A. Shishkina, E. I. Tolstykh [et al.] // Radiat. Biol. Radioecol. – 2017. – V. 57. – № 1. – P. 30-41. – DOI:10.7868/S0869803117010052.
48. Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study / R. R. Nair, B. Rajan, S. Akiba [et al.] // Health Phys. – 2009. – V. 96. – № 1. – P. 55-66. – DOI:10.1097/01.HP.0000327646.54923.11.
49. Bidi smoking and lung cancer incidence among males in Karunagappally cohort in Kerala, India / P. A. Jayalekshmy, S. Akiba, M. K. Nair [et al.] // Int. J. Cancer. – 2008. – V. 123. – № 6. – P. 1390-1397. – DOI:10.1002/ijc.23618.

50. Biochemical and cellular mechanisms of low dose effects. / L. E. Feinendegen, V. P. Bond, J. Booz, H. Muhlensiepen // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1988. – V. 53. – № 1. – P. 23-37.
51. Biological mechanism of radiation action at low doses // *UNSCEAR 2012 A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work* // NY: United Nations, 2012. – 42 p.
52. Booz, J. A microdosimetric understanding of low-dose radiation effects. / J. Booz, L. E. Feinendegen // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1988. – V. 53. – № 1. – P. 13-21. – DOI: 10.1080/09553008814550381.
53. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study / M. M. Doody, J. E. Lonstein, M. Stovall [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2000. – V. 25 – № 16. – P. 2052-2063. – DOI:10.1097/00007632-200008150-00009.
54. Brenner, D. J. Estimated radiation risks potentially associated with fullbody CT screening / D. J. Brenner, C. D. Elliston // *Radiology*. – 2004. – V. 232. – № 3. – P. 735-738. – DOI:10.1148/radiol.2323031095.
55. Cancer and non-cancer mortality among inhabitants in the high background radiation area of Yangjiang, China (1979-1998) / Z. Tao, S. Akiba, Y. Zha [et al.] // *Health Phys.* – 2012. – V. 102. – № 2. – P. 173-181.
56. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987 / D. E. Thompson, K. Mabuchi, E. Ron [et al.] // *Radiat. Res.* – 1994. – V. 137 (2 Suppl). – P. 17-67.
57. Cancer incidence in Karunagapally 1993-1997, Kerala, India / M. K. Nair, P. Gangadharan, P. Jayalakshmi, K. S. Mani // *Cancer Incidence in five Continents Volume VIII* / ed. by D. M. Parkin, S. L. Whelan, J. Ferlay [et al.]. // IARC Scientific Publications. – 2002. – V. 155. – P. 240-241.
58. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex / N. S. Shilnikova, D. L. Preston, E. Ron [et al.] // *Radiat. Res.* – 2003. – V. 159. – № 6. – P. 787-798. – DOI: 10.1667/0033-7587(2003)159[0787:cmrawa]2.0.co;2.

59. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians / J. D. Mathews, A. V. Forsythe, Z. Brady [et al.] // *BMJ*. – 2013. – V. 346. – Article: f2360. – DOI:10.1136/bmj.f2360.
60. Cohen, J. J. Natural background as an indicator of radiation-induced cancer / J. J. Cohen // *Radiation Protection. A Systematic Approach to Safety / IRPA*. – Volume 1. – Pergamon, 1980. – P. 801-804.
61. Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988 / L. Carpenter, C. Higgins, A. Douglas [et al.] // *Radiat. Res.* – 1994. – V. 138. – № 2. – P. 224-238.
62. Consequences of the radiation accident at the Mayak production association in 1957 / A. V. Akleyev, L. Yu. Krestinina, M. O. Degteva, E. I. Tolstykh // *J. Radiol. Prot.* – 2017. – V. 37 – P. 19-42. – DOI:10.1088/1361-6498/aa7f8d.
63. Contemporary understanding of radioactive contamination of the Techa River in 1949-1956 / M. O. Degteva, N. B. Shagina, M. I. Vorobiova [et al.] // *Radiats. Biol. Radioecol.* – 2016. – V. 56. – № 5. – P. 523-534.
64. Dental x-rays and risk of meningioma / E. B. Claus, L. Calvocoressi, M. L. Bondy [et al.] // *Cancer*. – 2012 – V. 118. – № 18. – P. 4530-4537. – DOI:10.1002/cncr.26625.
65. Development of an improved dose reconstruction system for the Techa River population affected by the operation of the Mayak Production Association / M. O. Degteva, M. I. Vorobiova, E. I. Tolstykh [et al.] // *Radiation Research*. – 2006. – V. 166. – № 1. – P. 255-270.
66. Dose measurement, its distribution and individual external dose assessments of inhabitants in the high background radiation areas in China / H. Morishima, T. Koga, K. Tatsumi [et al.] // *J. Radiat. Res.* – 2000. – V. 41 (Suppl). – P. 9-23.
67. Dose reconstruction system for the exposed population living along the Techa River / M. O. Degteva, M. I. Vorobiova, V. P. Kozheurov [et al.] // *Health Physics*. – 2000. – V. 78 – № 5. – P. 542-554. – DOI:10.1097/00004032-200005000-00012.

68. Effects of low doses and low rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries / E. Cardis, E. S. Gilbert, L. Carpenter [et al.] // *Radiation Research*. – 1995. – V. 142. – № 2. – P. 117-132. – DOI:10.2307/3579020.
69. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures / M. O. Degteva, B. A. Napier, E. I. Tolstykh [et al.] // *Health Phys.* – 2019. – V. 117. – № 4. – P. 378-387.
70. *Epicure Users Guide* / D. L. Preston, J. H. Lubin, D. A. Pierce, M. E. McConney. – Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation, 1993.
71. Epidemiological study of regional cancer mortality in France and natural radiation / M. Tirmarche, A. Rannou, A. Mollie, A. Sauve // *Radiat. Prot. Dosimetry*. – 1988. – V. 24. – № 1-4. – P. 479-482.
72. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT / D. J. Brenner, C. D. Elliston, E. J. Hall, W. E. Berdon // *AJR Am.* – 2001. – V. 176. – № 2. – P. 289-296. – DOI:10.2214/ajr.176.2.1760289.
73. Estimates of Radiation Effects on Cancer Risks in the Mayak Worker, Techa River and Atomic Bomb Survivor Studies / D. L. Preston, M. E. Sokolnikov, L. Yu. Krestinina, D. O. Stram // *Radiat. Prot. Dosimetry*. – 2017. – V. 173 – № 1-3. – P. 26-31. – DOI: 10.1093/rpd/ncw316.
74. Fornalski, K. W. The cancer mortality in high natural radiation areas in Poland / K. W. Fornalski, L. Dobrzynski // *Dose Response*. – 2012 – V. 10. – № 4. – P. 541-561. – DOI:10.2203/dose-response.11-035.Fornalsk.
75. Frigerio, N. A. Carcinogenic and genetic hazard from background radiation / N. A. Frigerio, R. S. Stowe // *Biological and Environmental Effects of Low Level Radiation*. – 1976. – V. 2. – P. 285-289.
76. Genome-wide association study to identify susceptibility loci that modify radiation-related risk for breast cancer after childhood cancer / L. M. Morton, J. N. Sampson, G. T. Armstrong [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2017. – V. 109. – № 11. – Article: djx058. – DOI:10.1093/jnci/djx058.

77. Gilbert, E. S. Invited commentary: Studies of workers exposed to low doses of radiation / E. S. Gilbert // *American Journal of Epidemiology*. – 2001. – V. 153. – № 4. – P. 319-322. – DOI:10.1093/aje/153.4.319.
78. Gilbert, E. S. Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant / E. S. Gilbert, D. L. Cragle, L. D. Wiggs. // *Radiat. Res.* – 1993. – V. 136. – № 3. – P. 408-421.
79. Golivets, T. P. Analysis of world and russian trends in cancer incidence in the twenty-first century / T. P. Golivets, B. S. Kovalenko // *Res. Result.* – 2015. – T. 1. – № 4 (6). – P. 79-86. – DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86.
80. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation : BEIR VII Phase 2 // Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, Board on Radiation Effects Research, Division on Earth and Life Studies, National Research Council of the National Academies. – Washington, D.C: National Academies Press, 2006.
81. How Much Can We Say about Site-Specific Cancer Radiation Risks? / D. L. Preston, L. Yu. Krestinina, M. E. Sokolnikov [et al.] // *Radiat. Res.* – 2010. – V. 174. – № 6b. – P. 816-824. – DOI:10.1667/RR2024.1.
82. Howe, G. R. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and the comparison with lung cancer mortality in the Atomic Bomb survivors study / G. R. Howe // *Radiat. Res.* – 1995. – V. 142. – № 3. – P. 295-304.
83. Human exposure to high natural background radiation: what can it teach us about radiation risks? / J. H. Hendry, S. L. Simon, A. Wojcik [et al.] // *J. Radiol. Prot.* – 2009. – V. 29. – № 2A. – P. 29-42. – DOI:10.1088/0952-4746/29/2A/S03.
84. ICRP publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // *Annals of the ICRP*. – 2007. – V. 37 – № 2-4. – 334 p. – DOI:10.1016/j.icrp.2007.10.003.

85. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer / M. Hauptmann, S. D. Fossa, M. Stovall [et al.] // Br. J. Cancer. – 2015. – V. 12. – № 1. – P. 44-51. – DOI:10.1038/bjc.2014.552.
86. Individual dose calculations with use of the Revised Techa River Dosimetry System TRDS-2009D: Final Report for Milestone 22 / M. O. Degteva, N. B. Shagina, E. I. Tolstykh [et al.] // Urals Research Center for Radiation Medicine, University of Utah, Pacific Northwest National Laboratory. – USA: PNNL, 2009. – 42 p.
87. Influence of dose and its distribution in time on dose-response relationship for low-LET radiations // NCRP Report 64. – 1980. – 212 p.
88. Ionizing radiation and risk of chronic lymphocytic leukemia in the 15-country study of nuclear industry workers / M. Vrijheid, E. Cardis, P. Ashmore [et al.] // Radiat. Res. – 2008. – V. 170. – № 5. – P. 661-665.
89. Ionizing radiation, part 1: X- and gamma (γ)-radiation, and neutrons // IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. – 2000. – V. 75. – 508 p.
90. Ivanov, V. K. Estimation of the standardized incidence ratio (SIR) for solid cancers among the emergency workers and the population of the contaminated areas of Russia // Communication to the UNSCEAR Secretariat (2006).
91. Jagger, J. Natural background radiation and cancer death in Rocky Mountain States and Gulf Coast States / J. Jagger // Health Phys. – 1998. – V. 75. – № 4. – P. 428-430. DOI:10.1097/00004032-199810000-00012.
92. Kellerer, A. M. Risk estimates for radiation-induced cancer – the epidemiological evidence / A. M. Kellerer // Radiat. Environ. Biophys. – 2000. – V. 39. – P. 17-24. – DOI:10.1007/PL00007679.
93. Kellerer, A.M. A survey of approaches to radiation biophysics. (Invited paper) / A.M. Kellerer // Fifth symposium on microdosimetry / ed. by J. Booz, H. G. Ebert, B. G. R. Smith. – Luxembourg: Commission of the European Communities, 1976. – P. 409-442.

94. Korblein, A. Background radiation and cancer mortality in Bavaria: an ecological analysis / A. Korblein, W. Hoffmann // Arch Environ Occup Health. – 2006. – V. 61 – № 3. – P. 109-114. – DOI:10.3200/AEOH.61.3.109-114.
95. Kostyuchenko, V. A. Long-term irradiation effects in the population evacuated from the East Urals radioactive trace area / V. A. Kostyuchenko, L. Yu. Krestinina // Science of the total Environ. – 1994. – V. 142. – № 1-2. – P. 119-125. – DOI: 10.1016/0048-9697(94)90080-9.
96. Leukemia risk after cardiac fluoroscopic interventions stratified by procedure number, exposure latent time, and sex: a nationwide population-based case-control study / K. C. Wei, H. Y. Lin, S. K. Hun [et al.] // Medicine. – 2016. – V. 95. – № 10. – Article: E2953. – DOI:10.1097/MD.0000000000002953.
97. Little, M. P. Are cancer risks associated with exposures to ionising radiation from internal emitters greater than those in the Japanese A-bomb survivors? / M. P. Little, P. Hall, M. W. Charles // Radiat. Environ. Biophys. – 2007. – V. 46. – № 4. – P. 299-310.
98. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers / M. E. Sokolnikov, E. S. Gilbert, D. L. Preston [et al.] // Int. J. Cancer. – 2008. – V. 123. – № 4. – P. 905-911. – DOI:10.1002/ijc.23581.
99. Mason, T. J. Cosmic radiation at high altitudes and US cancer mortality, 1950-1969 / T. J. Mason, R. W. Miller // Radiat. Res. – 1974. – V. 60. – № 2. – P. 302-306. – DOI:10.2307/3573965.
100. Medical diagnostic x rays and thyroid cancer / P. D. Inskip, A. Ekbom, M. R. Galanti [et al.] // J Natl. Cancer Inst. – 1995. – V. 87. – № 21. – P. 1613-1621. – DOI:10.1093/jnci/87.21.1613.
101. Medical Radiological Consequences of the Chernobyl Catastrophe in Russia: estimation of Radiation Risks / V. K. Ivanov, A. F. Tsyb, S. I. Ivanov [et al.]. – St. Petersburg: Nauka, 2004. – 386 p.
102. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers / C. R. Muirhead,

- J. A. O'Hagan, R. G. E. Haylock [et al.] // *British J. Cancer.* – 2009. – V. 100. – № 1. – P. 206-212. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6604825.
103. Mortality and cancer registration experience of the Sellafield workers known to have been involved in the 1957 Windscale accident: 50 year follow-up // D. McGeoghegan, S. Whaley, K. Binks [et al.] // *J. Radiol. Prot.* – 2010. – V. 30 – № 3. – P. 407-431. – DOI:10.1088/0952-4746/30/3/001.
 104. Mortality and morbidity from cancer in the population exposed to high level of natural radiation area of Ramsar, Iran / A. Mosavi-Jarrahi, M. Mohagheghi, S. Akiba [et al.] // *International Congress Series.* – 2005. – V. 1276. – P. 106-109.
 105. Multiple diagnostic X-rays for spine deformities and risk of breast cancer / C. M. Ronckers, M. M. Doody, J. E. Lonstein [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* – 2008. – V. 17. – № 3. – P. 605-613. – DOI:10.1158/1055-9965.EPI-07-2628.
 106. Post-Chernobyl thyroid cancers in Ukraine. Report 2: risk analysis / I. Likhtarov, L. Kovgan, S. Vavilov [et al.] // *Radiat. Res.* – 2006. – V. 166. – № 2. – P. 375-386.
 107. Radiation dose and subsequent risk for stomach cancer in long-term survivors of cervical cancer / R. A. Kleinerman, S. A. Smith, E. Holowaty [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – V. 86. – № 5. – P. 922-929. – DOI:10.1016/j.ijrobp.2013.04.010.
 108. Radiation dose due to radon and thoron progeny inhalation in high-level natural radiation areas of Kerala, India / Y. Omori, S. Tokonami, S. K. Sahoo [et al.] // *J. Radiol. Prot.* – 2017. – V. 37. – № 1. – P. 111-126. – DOI:10.1088/1361-6498/37/1/111.
 109. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study / M. S. Pearce, J. A. Salotti, M. P. Little [et al.] // *Lancet.* – 2012. – V. 380. – № 9840. – P. 499-505. – DOI:10.1016/S0140-6736(12)60815-0.

110. Radiation risks of Russian liquidators of the Chernobyl accident for the period 1992-2017. Part I: Solid cancer incidence / V. K. Ivanov, S. V. Karpenko, V. V. Kashcheev [et al.] // *Radiation and Risk*. – 2019. – V. 28. – № 4. – P. 16-30. – DOI:10.21870/0131-3878-2019-28-4-16-30.
111. Radiation risks of Russian liquidators of the Chernobyl accident for the period 1992-2017. Part II: Solid cancer mortality / V. K. Ivanov, S. V. Karpenko, V. V. Kashcheev [et al.] // *Radiation and Risk*. – 2020. – V. 29. – № 1. – P. 18-31. – DOI:10.21870/0131-3878-2020-29-1-18-31.
112. Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period) / V. K. Ivanov, V. V. Kashcheev, S. Yu. Chekin [et al.] // *Radiat. Prot. Dosimetry*. – 2012. – V. 151. – № 3. – P. 489-499. – DOI:10.1093/rpd/ncs019.
113. Recent advances in dosimetry investigation in the high background radiation area in Yangjiang, China / Y. L. Yuan, H. Morishima, H. Shen [et al.] // *High levels of natural radiation, 1996 : radiation dose and health effects : proceedings of the 4th International Conference on High Levels of Natural Radiation, held in Beijing, China on October 21 to 25, 1996* / ed. by L. Wei, T. Sugahara, Z. Tao. – Amsterdam; NY: Elsevier, 1997. – P. 223-233.
114. Reconstruction of ¹³¹I releases from stacks of the radiochemical plant of the Mayak Production Association for the period from 1948 to 1967 / Y. V. Glagolenko, E. G. Drozhko, Y. G. Mokrov [et al.] // *Radiation Safety Problems*. – 2008. – V. 41 – № 3 – P. 52-61.
115. Reconstruction of radionuclide intakes for the residents of East Urals Radioactive trace (1957-2011) / E. I. Tolstykh, L. M. Peremyslova, M. O. Degteva, B. A. Napier // *Radiation and Environmental Biophysics*. – 2017. – V. 56. – № 1. – P. 27-45. – DOI 10.1007/s00411-016-0677-y.
116. Risk factors for primary liver carcinoma in Chinese population / R. H. Luo, Z. X. Zhao, X. Y. Zhou [et al.] // *World J. Gastroenterol*. – 2005. – V. 11. – № 28. – P. 4431-4434.

117. Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: retrospective cohort study in 15 countries / E. Cardis, M. Vrijheid, M. Blettne [et al.] // *British Medical Journal*. – 2005. – V. 331. – № 7508. – P. 77. – DOI: 10.1136/bmj.38499.599861.E0.
118. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS) / D. B. Richardson, E. Cardis, R. D. Daniels [et al.] // *BMJ*. – 2015. – V. 351. – P. 53-59.
119. Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators / A. Kesminiene, A.-S. Evrard, V. K. Ivanov [et al.] // *Radiat. Res.* – 2008. – V. 170. – № 6. – P. 721-735. DOI:10.1667/RR1231.1.
120. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. / E. Cardis, A. Kesminiene, V. Ivanov [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – V. 97. – № 10. – P. 724-732. – DOI:10.1093/jnci/dji129.
121. Risk of thyroid cancer in the Bryansk oblast of the Russian Federation after the Chernobyl power station accident / S. Davis, V. Stepanenko, N. Rivkind [et al.] // *Radiat. Res.* – 2004. – V. 162. – № 3. – P. 241-248. – DOI:10.1667/rr3233.
122. Ron, E. Cancer risks from medical radiation / E. Ron // *Health Physics*. – 2003. – V. 85. – № 1. – P. 47-59.
123. Schauer, D. A. NCRP report No 160, ionizing radiation exposure of the population of the United States, medical exposure: are we doing less with more, and is there a role for health physicists? / D. A. Schauer, O. W. Linton // *Health Phys.* – 2009. – V. 97. – № 1. – P. 1-5. – DOI:10.1097/01.HP.0000356672.44380.b7.
124. Sokolnikov, M. Mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone in relation to external dose among plutonium and non-plutonium workers in the Mayak Worker Cohort / M. Sokolnikov, D. Preston, D. O. Stram // *Radiat. Environ. Biophys.* – 2017. – V. 56. – № 1. – P. 121-125. – DOI:10.1007/s00411-016-0670-5.

125. Solid cancer incidence among Chinese medical diagnostic x-ray workers, 1950-1995: Estimation of radiation-related risks / Z. Sun, P. D. Inskip, J. Wang [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2016. – V. 138. – № 12. – P. 2875-2883. – DOI:10.1002/ijc.30036.
126. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009. / E. J. Grant, A. Brenner, H. Sugiyama [et al.] // *Radiat. Res.* – 2017. – V. 187. – № 5. – P. 513-537. – DOI: 10.1667/RR14492.1.
127. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998 / D. L. Preston, E. Ron, S. Tokuoka [et al.] // *Radiat. Res.* – 2007. – V. 168. – № 1. – P. 1-64. – DOI: 10.1667/RR0763.1.
128. Solid Cancer Incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956-2007 / F. G. Davis, L. Yu. Krestinina, D. Preston [et al.] // *Radiat. Res.* – 2015. – V. 184. – № 1. – P. 56-65.
129. Solid cancer incidence other than lung, liver and bone in Mayak workers: 1948-2004 / N. Hunter, I. S. Kuznetsova, E. V. Labutina, J. D. Harrison // *Br. J. Cancer.* – 2013. – V. 109. – № 7. – P. 1989-1996. – DOI: 10.1038/bjc.2013.543.
130. Solid cancer mortality in the Techa River Cohort (1950-2007) / S. J. Schonfeld, L. Y. Krestinina, S. B. Epifanova [et al.] // *Radiat. Res.* 2013. – V. 179. – № 2. – P. 183-189.
131. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma / L. M. Morton, G. M. Dores, R. E. Curtis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – V. 31. – № 27. – P. 3369-3377. – DOI:10.1200/JCO.2013.50.6832.
132. Strontium biokinetic model for the lactating woman and transfer to breast milk: application to Techa River studies / N. B. Shagina, E. I. Tolstykh, T. P. Fell [et al.] // *J. of Radiol. Prot.* – 2015. – V. 35. – № 3. – P. 677-694.
133. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997 / D. L. Preston, Y. Shimizu, D. A. Pierce [et al.] // *Radiat. Res.* – 2003. – V. 160. – № 4. – P. 381-407.

134. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases / K. Ozasa, Y. Shimizu, A. Suyama [et al.] // *Radiat. Res.* – 2012. – V. 177. – № 3. – P. 229-243.
135. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990 / D. A. Pierce, Y. Shimizu, D. L. Preston [et al.] // *Radiat. Res.* – 1996. – V. 146. – № 1. – P. 1-27.
136. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Estimates of Radiation-Related Cancer Risks / E. Cardis, M. Vrijheid, M. Blettner [et al.] // *Radiation Research.* – 2007. – V. 167. – № 4 – P. 396-416. – DOI: 10.1667/RR0553.1.
137. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: design, epidemiological methods and descriptive results / M. Vrijheid, E. Cardis, M. Blettner [et al.] // *Radiat. Res.* – 2007. – V. 167 – № 4. – P. 361-379. – DOI:10.1667/RR0554.1.
138. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001 / W. L. Hsu, D. L. Preston, M. Soda [et al.] // *Radiat. Res.* – 2013. – V. 179. – № 3. – P. 361-382. DOI:10.1667/RR2892.1.
139. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. / A. Y. Romanenko, S. C. Finch, M. Hatch [et al.] // *Radiat. Res.* – 2008. – V. 170. – № 6. – P. 711-720. – DOI:10.1667/RR1404.1.
140. Thyroid cancer among Ukrainians and Belarusians who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident / P. Jacob, T. I. Bogdanova, E. Buglova [et al.] // *J. Radiol. Prot.* 2006. – V. 26. – № 1. – P. 51-67. – DOI:10.1088/0952-4746/26/1/003.
141. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident / P. Jacob, T. I. Bogdanova, E. Buglova [et al.] // *Radiat. Res.* – 2006. – V. 165. – № 1. – P. 1-8. – DOI:10.1667/rr3479.1.
142. Twenty years after the Chernobyl accident: solid cancer incidence in various groups of the Ukrainian population / A. Prysazhnyuk, V. Gristchenko,

- Z. Fedorenko [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. – 2007. – V. 46. – № 1. – P. 43-51. – DOI:10.1007/s00411-007-0093-4.
143. Uncertainty Analysis for the Techa River Dosimetry System / B. A. Napier, M. O. Degteva, N. B. Shagina, L. R. Anspaugh // Radiation safety. – 2013. – V. 58. – № 1. – P. 5-28.
 144. 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.] // Br. J. Cancer. – 2014. – V. 111 – № 9. – P. 1814-1823. – DOI:10.1038/bjc.2014.357.
 145. Veiga, L. H. S. Pattern of cancer mortality in some Brazilian HBRA's / L. H. S. Veiga, S. Koifman // International Congress Series. – 2005. – V. 1276. – P. 110-113.
 146. Yalow, R. S. Concerns with low-level ionizing radiation / R. S. Yalow // Mayo Clin. Proc. – 1994. – V. 69. – № 5. – P. 436-440. – DOI:10.1016/s0025-6196(12)61639-5.