DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-3-132-144

УДК 616.006.6-02:614.876(470.5)

Последствия материнского преконцептивного облучения: солидные раки у потомков в первом поколении

Соснина С.Ф., Окатенко П.В.

ФГУП Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озёрск

Преко́нцептивное облучение родителей рассматривается как потенциальный канцерогенный фактор для потомства. Цель работы – сравнительный анализ заболеваемости солидными раками потомков работниц производственного объединения «Маяк», подвергшихся пролонгированному преко́нцептивному радиационному воздействию на производстве. Ретроспективный анализ проведён в группе потомков 1949-2004 годов рождения, включающей 4303 ребёнка от 2691 матери. Жизненный статус и онкологическая заболеваемость потомков прослежены до 31.12.2014 г. Число человеко-лет наблюдения когорты составило 138072,3 года. Проведён анализ структуры солидных раков, «грубых» и стандартизованных по возрасту и полу показателей заболеваемости. Для сравнительного анализа заболеваемости использовали метод косвенной стандартизации, региональные и национальные стандарты, применён модуль AMFIT программного обеспечения EPICURE. Получены следующие результаты. Диапазон накопленных преко́нцептивных доз внешнего гамма-облучения матерей составлял 0,01-5062,64 мГр со средним значением дозы на всё тело 387,07 мГр, дозы на гонады – 299,72 мГр. Треть матерей имели накопленные преко́нцептивные дозы внутреннего альфа-облучения гонад с максимальной дозой на яичники 102,52 мГр. За 65 лет (с 1949 по 2014 гг.) в когорте потомков работниц ПО «Маяк» зарегистрировано 116 случаев солидных злокачественных новообразований. Отмечено раннее начало онкологического процесса – средний возраст потомков составил 46,6 лет. Структура солидных раков среди потомков облучённых матерей отличалась от данных национальной и региональной статистики в виде превышения удельного веса злокачественных опухолей головного мозга у потомков обоих полов, рака щитовидной железы у женщин. Отмечено достоверное увеличение рака щитовидной железы для женщин старше 15 лет в сравнении с национальными данными – 2,33 (1,00-4,51). Злокачественные опухоли головного мозга для потомков обоих полов старше 15 лет значимо превышали национальный стандарт: у мужчин – 4,13 (1,64-8,37), у женщин – 3,58 (1,11-8,32) и региональный стандарт среди мужчин старше 15 лет – 3,51 (1,39-7,10). Можно предположить, что материнское преко́нцептивное радиационное воздействие играет определённую роль в развитии онкопатологии у детей, что требует продолжения наблюдения за когортой потомков персонала ПО «Маяк».

Ключевые слова: преко́нцептивное радиационное воздействие, материнское облучение, солидные раки, потомки облучённых, стандартизация по возрасту и полу, ПО «Маяк».

Введение

Родительское преко́нцептивное облучение рассматривается как потенциальный бластоогенный фактор у потомков [1]. Однако, если в многочисленных экспериментальных исследованиях это положение находит бесспорное подтверждение [2, 3], то в области эпидемиологических исследований результаты изучения онкологической заболеваемости у детей облучённых лиц достаточно противоречивы [4, 5]. Учитывая возрастающее количество техногенных источников ионизирующего излучения, безусловную практическую значимость оценки эффектов радиационного воздействия для решения вопросов безопасности, поиск негативных последствий для потомков облучённых лиц и исследования, направленные на защиту последующих поколений, продолжаются [6-9].

Отличительной чертой когорты персонала производственного объединения «Маяк» (ПО «Маяк»), введённого в эксплуатацию в 1948 г., от других когорт персонала атомных пред-

Соснина С.Ф.* – научн. сотр., к.м.н.; Окатенко П.В. – руководитель группы. ФГУП ЮУрИБФ ФМБА России.

*Контакты: 456780, Челябинская обл., Озёрск, Озёрское шоссе, 19. Тел.: +7(35130) 7-66-27; e-mail: sosnina@subi.su.

приятый в мире является высокий удельный вклад женщин-работниц (25%), большинство из которых подвергались пролонгированному радиационному воздействию на производстве в репродуктивном возрасте. В свою очередь, когорта потомков работниц ПО «Маяк» может рассматриваться как ценный информационный ресурс для анализа последствий профессионального облучения для здоровья последующих поколений, включая оценку канцерогенного риска.

Цель исследования – сравнительный анализ заболеваемости солидными раками потомков работниц ПО «Маяк», подвергшихся пролонгированному прекоцептивному радиационному воздействию на производстве.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование:

- потомки первого поколения;
- мать ребёнка работала на основном или вспомогательном заводе ПО «Маяк», при этом имела накопленные дозы прекоцептивного радиационного воздействия на производстве;
- годы рождения детей – 1949-2004;
- жизненный статус потомков прослежен до 31.12.2014 г.

Ретроспективное эпидемиологическое исследование проведено на основе трёх регистров, созданных и поддерживаемых в лаборатории радиационной эпидемиологии ЮУрИБФ: Регистра персонала ПО «Маяк», Канцер-регистра и Детского регистра Озёрска.

Когорта работников ПО «Маяк», нанятых в период 1948-1982 гг. на основные (реакторное, радиохимическое, плутониевое) производства и вспомогательные (водоподготовки, ремонтно-механический) заводы, включает 25757 человек, из них четверть персонала (24,7%) составляют женщины – 6362 человека.

Исследуемая группа детей, родившихся после прекоцептивного облучения матерей на производстве, составила 4303 ребёнка (2275 мужского, 2028 женского пола) 1949-2004 гг. рождения от 2691 матери, в том числе у 2272 детей оба родителя подверглись прекоцептивному облучению на производстве, и у 2031 ребёнка только мать (1300 человек) облучалась до зачатия ребёнка.

Сведения о солидных раках среди потомков работниц атомного предприятия получены из базы данных «Канцер-регистр» [10], содержащей информацию более чем о 17000 случаев злокачественных новообразований (ЗНО) всех локализаций, диагностированных в период 1948-2017 гг. среди жителей Озёрска – закрытого административно-территориального образования (ЗАТО), в границах которого расположен ПО «Маяк».

Сведения о дате и месте рождения детей, жизненном статусе потомков получены из Детского регистра Озёрска [11], содержащего в настоящее время сведения о 92681 жителях ЗАТО 1934-2012 г.р., родившихся в городе или приехавших в возрасте до 15 лет. Началом наблюдения за исследуемой когортой считалась дата рождения, окончанием – дата события, произошедшего первым: дата заболевания солидным ЗНО, дата выезда из города, дата последнего известия, дата смерти, дата конца наблюдения за когортой (в данном исследовании – 31.12.2014 г.). В итоге число человеко-лет наблюдения в когорте составило 138072,3 года.

Индивидуальные накопленные прекоцептивные дозы профессионального облучения матерей-работниц ПО «Маяк» получены из «Дозиметрической Системы Работников Маяка-2008» [12]. Из 2691 матери треть (909 чел. – 33,8%) прошли биофизическое исследование на содержание инкорпорированных радионуклидов, поэтому в нашем исследовании проанализированы

преконцептивные накопленные дозы как внешнего гамма-, так и внутреннего альфа- (от инкорпорированного ^{239}Pu) облучения.

Проведён описательный анализ структуры солидных раков у потомков облучённых матерей за 65-летний период (1949-2014 гг.), сравнение удельного веса наиболее частых нозологических форм с данными региональной и национальной статистики, расчёт «грубых» показателей заболеваемости на 100 тыс. населения. Используются действующие в исследуемый период международные статистические классификации болезней девятого (МКБ-9) и десятого (МКБ-10) пересмотров [13, 14]. Сравнение частот проведено при помощи критерия χ^2 и точного критерия Фишера, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Расчёт стандартизованного отношения заболеваемости (СОЗ) проведён методом косвенной стандартизации по 5-летним возрастным промежуткам для лиц мужского и женского пола с 95%-ным доверительным интервалом. В качестве стандартов использованы возрастнополовые показатели заболеваемости ЗНО в России [15, 16] и среди городского населения Челябинска [17]. Сведения о численности населения, необходимые для расчёта ожидаемых чисел заболевших солидными ЗНО в наблюдаемой когорте, получены из Федеральной службы государственной статистики. Статистическая обработка данных проведена с использованием модуля AMFIT программного обеспечения EPICURE [18].

Результаты и обсуждение

Матери исследуемой группы подверглись пролонгированному производственному облучению в широком диапазоне доз. В табл. 1 представлены дозиметрические характеристики работниц ПО «Маяк» с учётом типа производства.

Таблица 1

Характеристика накопленных прекоцептивных доз материнского облучения на разных типах производств

Показатель	Прекоцептивная доза внешнего облучения, мГр		Прекоцептивная доза внутреннего облучения яичников, мГр
	на всё тело	на яичники	
Реакторное производство			
Число матерей с накопленной дозой	540 (20,1%)	540 (20,1%)	30 (3,3%)
Средняя доза, мГр	151,29	110,12	0,09
Диапазон	(0,09-1359,03)	(0,07-1028,23)	(0,00024-0,69)
Радиохимическое производство			
Число матерей с накопленной дозой	1268 (47,1%)	1268 (47,1%)	584 (64,2%)
Средняя доза	594,9	461,62	0,67
Диапазон	(0,08-5062,64)	(0,06-3974,55)	(0,00001-35,76)
Плутониевое производство			
Число матерей с накопленной дозой	703 (26,1%)	703 (26,1%)	295 (32,5%)
Средняя доза	269,25	212,54	2,96
Диапазон	(0,01-3532,21)	(0,01-2887,29)	(0,00001-102,52)
Вспомогательные подразделения			
Число матерей с накопленной дозой	180 (6,7%)	180 (6,7%)	0
Средняя доза	90,51	68,47	-
Диапазон	(0,11-680,05)	(0,08-531,00)	-
Все подразделения			
Число матерей с накопленной дозой	2691 (100%)	2691 (100%)	909 (100%)
Средняя доза	387,07	299,72	1,39
Диапазон	(0,01-5062,64)	(0,01-3974,55)	(0,00001-102,52)

В первые годы работы предприятия из-за становления технологического процесса, несовершенства средств индивидуальной защиты, а также существовавших на тот момент нормативов доз техногенного облучения в контролируемых условиях персонал мог подвергаться радиационному воздействию в значительных дозах. Так, средняя доза преконцептивного внешнего гамма-облучения на всё тело среди работниц ПО «Маяк» составляла 387,07 мГр с максимальной накопленной до зачатия ребёнка дозой в 5062,64 мГр; средняя доза внешнего гамма-облучения на яичники достигала 299,72 мГр с максимальной дозой 3974,55 мГр.

Большинство женщин являлись работницами радиохимического производства – 1268 человек (47,1% всех матерей). Для этого производства были характерны наибольшие средние суммарные преконцептивные дозы внешнего гамма-облучения на всё тело – 594,9 мГр и на яичники – 461,62 мГр. Следует заметить, что большая доля матерей (64,2%), имевших накопленные дозы внутреннего альфа-облучения яичников, так же приходилась на радиохимическое производство – 584 человека из 909 лиц, прошедших биофизическое исследование. Средняя доза внутреннего альфа-облучения гонад на данном типе производства составляла 0,67 мГр.

Среди работниц плутониевого производства индивидуальные накопленные дозы внутреннего облучения яичников были существенно выше. Максимальное значение поглощённой дозы внутреннего облучения на гонады достигало 102,52 мГр со средней накопленной дозой 2,96 мГр, что в 4,4 раза превосходило среднее значение среди работниц радиохимического производства (0,67 мГр) и более чем в 30 раз среди женского персонала реакторного производства (0,09 мГр).

Важно отметить, что радиационное воздействие на производстве привело к развитию профессионального заболевания (хронической лучевой болезни, пневмосклероза) среди 491 матери, из них 69,2% (340 чел.) являлись персоналом радиохимического производства, 27,7% (136 чел.) – плутониевого производства и 3,1% (15 чел.) – работницами реакторного производства.

За 65 лет наблюдения (с 1949 по 2014 гг.) среди 4303 потомков работниц ПО «Маяк», подвергшихся преконцептивному облучению на производстве, зарегистрировано 134 случая злокачественных новообразований, включая 18 гемолимфобластозов и 116 случаев солидных злокачественных новообразований, из которых 113 случаев были диагностированы как первая опухоль, и у трёх человек выявлены вторичные солидные ЗНО. Первый случай рака среди потомков облучённых матерей диагностирован в 1961 г. – саркома правого бедра у 7-летнего мальчика с метастазированием в лёгочную ткань.

Структура солидных раков в группе потомков преконцептивно облучённых работниц ПО «Маяк» представлена на рис. 1.

Рис. 1. Структура солидных раков у потомков работниц ПО «Маяк».

В целом ведущими онкологическими подклассами среди неоплазм у потомков облучённых матерей были ЗНО органов пищеварения (27,6% всех солидных ЗНО – 32 случая), ЗНО костей, соединительной ткани, кожи и молочной железы (24,1% – 28 случаев) и ЗНО мочеполовых органов (17,2% – 20 случаев). Следует отметить, что среди 19 случаев ЗНО других и неуточнённых локализаций (коды по МКБ-9: 190-199) зарегистрировано 9 случаев ЗНО головного мозга и других отделов нервной системы в соотношении 8:1 и 8 случаев рака щитовидной железы.

Выявлены значительные гендерные различия в структуре первичных солидных ЗНО. Среди потомков мужского пола диагностировано 59 случаев солидных раков, у них наиболее частыми онкологическими подклассами были ЗНО: органов пищеварения, органов дыхания, костей, соединительной ткани и кожи, что соответствует данным национальной и региональной статистики [15, 17, 19].

В структуре ЗНО органов пищеварения у мужчин ведущие позиции занимал рак желудка, составляя 11,9% (7 из 59) всех случаев первичных солидных ЗНО среди потомков мужского пола. Аналогичный удельный вес занимали ЗНО кишечника в целом – 11,9% (7 из 59 случаев) с преобладанием ЗНО ободочной кишки, что также подтверждается региональными и национальными данными.

Среди ЗНО органов дыхания доминировал рак лёгкого – 13,6% (8 случаев из 59). Случаи рака лёгкого среди потомков работниц ПО «Маяк» зарегистрированы только у мужчин, что даёт основание предполагать ведущую роль курения в качестве триггерного канцерогенного фактора. Средний возраст заболевания составил 49,7 лет. Персоналом ПО «Маяк» среди заболевших раком лёгкого являлись 7 человек, из которых только один был работником плутониевого производства.

В онкологическом подклассе ЗНО костей, соединительной ткани, кожи (коды по МКБ-9: 170-173) среди потомков-мужчин большинство случаев было отнесено к раку кожи, включая злокачественную меланому. В то же время следует признать, что регистрация немеланомных раков кожи чаще всего происходит по обращаемости, поэтому учёт случаев может быть недостаточным. В связи с этим в статистический анализ немеланомные раки кожи не включены.

Весомым отличием от данных по региону и стране структуры первичных солидных ЗНО среди потомков-мужчин стал удельный вес рака предстательной железы. Онкопатология предстательной железы вносила существенный вклад в структуру всех ЗНО, достигая 17,4% у мужчин в Челябинской области [17] и от 3,3% до 12,9% по России [20], особенно в последние годы из-за развития диагностики, включая трансректальную ультразвуковую томографию и трансуретральную биопсию. Однако в наблюдаемой нами группе потомков облучённых матерей рака предстательной железы за весь исследуемый период не выявлено.

Среди наиболее редких локализаций у потомков-мужчин диагностированы опухоли глаз, мочевого пузыря, ротоглотки, щитовидной железы, встречающиеся в единичных случаях.

Структура заболеваемости у потомков женского пола характеризовалась меньшим разнообразием. Из 54 случаев солидных ЗНО, диагностированных у потомков-женщин, лидирующее место занимал подкласс ЗНО костей, соединительной ткани, кожи и молочной железы (33,3% – 18 случаев), где преобладал рак молочной железы (12 случаев), средний возраст диагностики которого составил $48,7 \pm 2,5$ года (диапазон 31-61 год) и в большинстве случаев образующегося из клеток протокового эпителия.

Второе место распределилось среди ЗНО органов пищеварения с доминированием рака кишечника и ЗНО мочеполовых органов, преимущественно представленных неоплазмами матки (по 22,2% – по 12 случаев). Следующее ранговое место принадлежало ЗНО щитовидной железы – 13% (7 случаев). Преобладание лиц женского пола среди больных раком щитовидной железы согласуется с данными региональной и национальной статистики. Тем не менее, удельный вес ЗНО щитовидной железы в структуре общей онкологической заболеваемости по региону составляет у женщин в среднем 1,56-2,06% [17], по России – 1,8-2,9% [20], что в несколько раз ниже полученных нами оценок – 10,9% (7 из 64) среди всех ЗНО у потомков-женщин. Согласно морфологическим характеристикам ЗНО щитовидной железы у потомков облучённых матерей в 57% случаев диагностирован папиллярный рак, составляющий, как правило, до 80% тиреоидной онкопатологии. Средний возраст возникновения рака щитовидной железы в исследуемой группе составлял $45,2 \pm 3,6$ лет.

ЗНО головного мозга у потомков преемственно облучённых матерей были представлены опухолями лобной, височной долей и мозжечка. Глиобластома и астроцитомы были наиболее частыми гистологическими диагнозами. Важно отметить, что за исследуемый период число случаев ЗНО головного мозга среди потомков обоего пола было одинаковым – по 4 случая, что в структуре первичных солидных ЗНО составляло 6,8% среди потомков-мужчин и 7,4% среди потомков-женщин ($p > 0,05$). Удельный вес данной нозологической группы среди всех возрастов согласно сведениям по России составлял в среднем 1,2% у мужчин и 1,1% у женщин [15]. Согласно гендерной структуре онкозаболеваемости населения Челябинской области [17], удельный вес ЗНО головного мозга и других отделов центральной нервной системы среди всех опухолей в 2012-2014 гг. колебался в пределах 1,75-1,84% у мужчин и 1,4-1,58% у женщин. Согласно нашим оценкам, доля этих нозологических форм среди всех ЗНО составила у мужчин – 5,97%, у женщин – 6,25%, значительно превышая как национальный, так и региональный уровни. Обращает на себя внимание также относительно ранний возраст манифестации ЗНО нервной системы – $38,7 \pm 4,2$ года, при этом возрастной диапазон составил 28-54 года, не включая детей, для которых эта патология является достаточно распространённой [21].

Сравнение структуры солидных ЗНО у потомков облучённых матерей и жителей Озёрска показало в целом идентичное распределение солидных неоплазм. Исключение составили ЗНО головного мозга и щитовидной железы, чей удельный вклад у потомков облучённых матерей превышал данные среди населения ЗАТО [22].

Распределение числа случаев и «грубых» показателей заболеваемости солидными ЗНО в зависимости от года рождения потомков преемственно облучённых матерей представлено в табл. 2.

Наибольшее число случаев солидных ЗНО за период 1949-2014 гг. зарегистрировано среди потомков 1949-1959 г.р., что объясняется «старением» наблюдаемой группы. Так, у потомков мужского пола этих годов рождения отмечено почти 85% (50 из 59 случаев), у женщин – 77,8% (42 из 54 случаев) всех первичных солидных ЗНО. Вклад в онкозаболеваемость возрастных групп 1960-1979 г.р. был значительно меньшим: 15,3% (9 из 59 случаев) у мужчин и 22,2% (12 из 54 случаев) у женщин-потомков.

Однако средний возраст потомков при выявлении первичного солидного рака составил 46,6 лет; по ЗНО всех локализаций, включая гемолимфобластозы – 45 лет, в то время как по данным национальной статистики среди лиц обоего пола средний возраст манифестации ЗНО

достигает 63 лет [20]. Существенная разница в возрасте манифестации онкологического процесса может, с одной стороны, свидетельствовать об активной обращаемости за медицинской помощью и своевременной и ранней диагностике ЗНО в ЗАТО, с другой стороны – об омоложении контингента онкобольных среди потомков преконцептивно облучённых матерей.

Таблица 2

Распределение «грубых» показателей заболеваемости солидными ЗНО по годам рождения потомков облучённых матерей

Возраст, лет Показатели		Годы рождения потомков								Всего	
		1949-1959		1960-1969		1970-1979		1980+			
		муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
0-4	абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	чел.-лет	6559,3	5883,5	2131,0	1889,4	729,7	694,2	622,4	605,1	10042,3	9072,2
	на 10 ⁵	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5-9	абс.	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	чел.-лет	5207,4	4699,2	2023,3	1818,9	730,0	695,8	615,0	588,8	8575,6	7802,6
	на 10 ⁵	19,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,7	0,0
10-14	абс.	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	чел.-лет	4722,3	4275,8	1990,1	1777,8	731,2	695,2	614,6	575,4	8058,3	7324,2
	на 10 ⁵	0,0	23,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	13,7
15+	абс.	49	41	9	8	0	4	0	0	58	53
	чел.-лет	28983,5	27054,5	11662,3	9810,6	3420,8	3203,2	1667,8	1394,3	45734,4	41462,7
	на 10 ⁵	169,1	151,5	77,2	81,5	0,0	124,9	0,0	0,0	126,8	127,8
Всего	абс.	50	42	9	8	0	4	0	0	59	54
	чел.-лет	45472,4	41912,9	17806,7	15296,7	5611,7	5288,5	3519,8	3163,6	72410,6	65661,7
	на 10 ⁵	110,0	100,2	50,5	52,3	0,0	75,6	0,0	0,0	81,5	82,2

«Грубые» показатели, отражая истинную заболеваемость изучаемой группы, не позволяют проводить сравнение с группой населения, избранной в качестве контроля. Коэффициенты для лиц мужского и женского пола, стандартизованные по возрасту, позволяют сравнивать их с региональными и национальными данными. Результаты сравнения заболеваемости солидными ЗНО в целом среди потомков матерей, преконцептивно облучённых на производстве, с региональным и национальным стандартом приведены в табл. 3.

Таблица 3

Стандартизованное отношение заболеваемости (СОЗ) солидными ЗНО среди потомков работниц ПО «Маяк»

Возраст, лет	Сравнение с региональным стандартом		Сравнение с национальным стандартом	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
0-14	0,85 (<0-3,76)*	0,47 (<0-2,06)	0,85 (<0-3,75)	0,97 (<0-4,29)
15 и старше	1,05 (0,81-1,35)	0,80 (0,61-1,04)	1,16 (0,89-1,49)	0,92 (0,69-1,19)
Всего	1,05 (0,80-1,34)	0,79 (0,60-1,03)	1,15 (0,88-1,47)	0,92 (0,68-1,18)

* – в скобках указан 95% доверительный интервал.

В сравнении с городским населением Челябинска отмечено недостоверное превышение солидных ЗНО у потомков мужского пола в возрастных группах от 15 лет и старше – СОЗ 1,05 (0,81-1,35). В то же время среди потомков женского пола такая тенденция не прослеживалась: СОЗ у женщин по сравнению с данными региональной статистики по сумме наблюдений было статистически незначимо ниже, составляя 0,79 (0,60-1,03).

При сравнении с национальным уровнем близкие к достоверности различия отмечены для солидных ЗНО среди потомков мужского пола старше 15 лет – 1,16 (0,89-1,49). Среди потомков женского пола статистически значимого превышения СОЗ для солидных раков в целом не выявлено – 0,92 (0,68-1,18).

Учитывая высокий удельный вес ЗНО щитовидной железы и центральной нервной системы у потомков облучённых матерей, дополнительно был проведён расчёт СОЗ для данных локализаций (табл. 4).

Сравнение с национальным стандартом выявило достоверное увеличение рака щитовидной железы для женщин старше 15 лет (потомков облучённых матерей): СОЗ составило 2,33 (1,00-4,51). Сравнение с региональным стандартом показало близкое к достоверному превышение тиреоидной онкопатологии для этой возрастной группы женщин: СОЗ 2,30 (0,99-4,44).

Таблица 4

Стандартизованное отношение заболеваемости ЗНО головного мозга и щитовидной железы среди потомков работниц ПО «Маяк»

Возраст, лет	Сравнение с региональным стандартом		Сравнение с национальным стандартом	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
ЗНО щитовидной железы				
0-14	0	0	0	0
15 и старше	1,05 (<0-4,61)*	2,30 (0,99-4,44)	1,77 (<0-7,79)	2,33 (1,00-4,51)**
Всего	1,04 (<0-4,59)	2,19 (0,94-4,24)	1,73 (<0-7,63)	2,31 (0,99-4,48)
ЗНО головного мозга				
0-14	0	0	0	0
15 и старше	3,51 (1,39-7,10)**	1,91 (0,59-4,43)	4,13 (1,64-8,37)**	3,58 (1,11-8,32)**
Всего	3,01 (1,20-6,11)**	1,59 (0,49-3,68)	3,35 (1,33-6,79)**	2,87 (0,89-6,66)

* – в скобках указан 95% доверительный интервал, ** – достоверные различия.

Статистически значимое превышение ЗНО головного мозга выявлено для потомков обоих полов старше 15 лет в сравнении с национальным стандартом: СОЗ у мужчин составило 4,13 (1,64-8,37), у женщин – 3,58 (1,11-8,32). Показатель СОЗ среди мужчин в возрастной группе старше 15 лет также был достоверно выше региональных данных – 3,51 (1,39-7,10).

Несмотря на значимые различия солидных ЗНО среди потомков матерей, подвергшихся прекоцептивному облучению на производстве, от региональных и национальных данных, мы интерпретируем полученные результаты с большой осторожностью. Специфические канцерогенные факторы до сих пор остаются неясными, и факт материнского прекоцептивного облучения не может считаться основным для индукции онкопроцесса из-за высокой вероятности совокупного влияния огромного количества факторов нерадиационной природы, которые трудно учесть и невозможно вычлениить. Радиационный фактор, возможно повлиявший на канцерогенез среди потомков облучённых матерей, мог быть представлен не только родительским прекоцептивным облучением, но и воздействовать на самого потомка. В исследуемой группе среди 131 онкобольшого первичными раками почти 40% (52 из 131) потомков работниц атомного предприятия впоследствии сами стали персоналом ПО «Маяк», подвергаясь профессиональному контакту с ионизирующим излучением. Кроме того, все потомки являлись резидентами ЗАТО Озёрска, расположенного в зоне влияния ПО «Маяк», подвергаясь техногенному хроническому радиационному воздействию за счёт проживания в городе. Установлено, что прирост частоты всех солидных раков на территориях, подвергшихся радиационному воздействию, может составлять до 3% [23]. Таким образом, полиэтиологичность неоплазм не позволяет рассматривать фактор материнского прекоцептивного облучения как явный триггер канцерогенеза

у потомков. Тем не менее, выявленные изменения частоты и структуры солидных ЗНО, более ранний возраст проявления рака у потомков облучённых матерей не исключают значимой роли преконцептивного облучения в канцерогенезе, что требует дальнейшего наблюдения и исследования зависимости доза-эффект.

Выводы

Сравнительный анализ заболеваемости солидными раками потомков работниц ПО «Маяк», подвергшихся пролонгированному преконцептивному радиационному воздействию на производстве, показал:

1. Значительные гендерные различия в структуре первичных солидных ЗНО: среди потомков мужского пола наиболее частыми онкологическими подклассами были ЗНО органов пищеварения, органов дыхания, ЗНО костей, соединительной ткани и кожи с преобладанием рака кожи; среди потомков женского пола ведущие позиции занимали подкласс ЗНО костей, соединительной ткани, кожи и молочной железы с преобладанием протокового рака молочной железы, ЗНО органов пищеварения, мочеполовых органов и щитовидной железы.
2. Удельный вес рака щитовидной железы среди всех ЗНО у потомков-женщин составил 10,9%, значительно превышая данные по региону и по России.
3. Доля ЗНО центральной нервной системы у потомков облучённых матерей значительно превышала национальный и региональный уровни. Отмечен ранний возраст манифестации злокачественных неоплазм нервной системы (38 лет) при отсутствии случаев детского рака.
4. Средний возраст потомков при выявлении первичных солидных раков составил 46,6 лет, что может свидетельствовать об омоложении контингента онкобольных среди потомков преконцептивно облучённых матерей.
5. Выявлено достоверное увеличение рака щитовидной железы для женщин старше 15 лет у потомков облучённых матерей в сравнении с национальным стандартом: СОЗ 2,33 (1,00-4,51).
6. Отмечено значимое превышение ЗНО головного мозга для потомков старше 15 лет в сравнении с национальным стандартом: СОЗ среди мужчин – 4,13 (1,64-8,37), среди женщин – 3,58 (1,11-8,32) и в сравнении с региональным стандартом для мужчин старше 15 лет: СОЗ 3,51 (1,39-7,10).

Работа выполнена в рамках Государственного контракта № 11.307.18.2 по теме НИР «Определение критериев и оценка условий безопасной работы персонала на предприятиях ядерно-топливного цикла и проживания населения вблизи них».

Литература

1. **Соленова Л.Г.** Факторы онкологического риска у детей и подходы к профилактике их воздействия //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2011. Т. 90, № 4. С. 120-126.
2. **Paris L., Giardullo P., Leonardi S., Tanno B., Meschini R., Cordelli E., Benassi B., Longobardi M.G., Izzotti A., Pulliero A., Mancuso M., Pacchierotti F.** Transgenerational inheritance of enhanced susceptibility to radiation-induced medulloblastoma in newborn Ptch1^{+/−} mice after paternal irradiation //Oncotarget. 2015. V. 3. N 6. P. 36098-36112.
3. **Suman S., Kumar S., Moon B.H., Fornace A.J., Kallakury B.V.S., Datta K.** Increased transgenerational intestinal tumorigenesis in offspring of ionizing radiation exposed parent APC1638N/+ mice //J. Cancer. 2017. V. 8, N 10. P. 1769-1773.
4. **Johnson K.J., Alexander B.H., Doody M.M., Sigurdson A.J., Linet M.S., Spector L.G., Hoffbeck W., Simon S.L., Weinstock R.M., Ross J.A.** Childhood cancer in the offspring born in 1921-1984 to US radiologic technologists //Br. J. Cancer. 2008. V. 99, N 3. P. 545-550.
5. **Little M.P., Goodhead D.T., Bridges B.A., Bouffler S.D.** Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents //Mutat. Res. 2013. V. 753, N 1. P. 50-67.
6. **Grant E.J., Furukawa K., Sakata R., Sugiyama H., Sadakane A., Takahashi I., Utada M., Shimizu Y., Ozasa K.** Risk of death among children of atomic bomb survivors after 62 years of follow-up: a cohort study //Lancet Oncol. 2015. V. 16, N 13. P. 1316-1323.
7. **Евтушенко Н.Н., Волосников Д.К., Аклеев А.В.** Физическое развитие детей первого года жизни, родители которых подвергались хроническому радиационному воздействию //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. Т. 89, № 6. С. 52-57.
8. **Найдич В.И.** Основные результаты научных исследований в области радиобиологии за 2017 год //Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58, № 3. С. 320-336.
9. **Соснина С.Ф., Окатенко П.В.** Неинфекционная патология у детей работников предприятия атомной промышленности //Медицинский академический журнал. 2017. Т.17, № 3. С. 68-76.
10. **Фомин Е.П., Окатенко П.В., Кошурникова Н.А.** Опыт ретроспективного создания канцер-регистра для населения г. Озерска и анализ показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями на его основе за период с 1948 по 2005 гг. //Вопросы радиационной безопасности. 2007. № 4. С. 54-62.
11. **Петрушкина Н.П., Кошурникова Н.А., Кабирова Н.Р., Окатенко П.В., Хохряков В.В.** Оценка радиационного риска для населения, проживающего вблизи предприятия атомной промышленности. Сообщение 1. Методические подходы к оценкам радиационного риска. Состав Детского Регистра //Вопросы радиационной безопасности. 1996. № 2. С. 46-50.
12. **Василенко Е.К.** Дозиметрия внешнего облучения работников ПО «Маяк»: приборы, методы, результаты //Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия /под ред. М.Ф. Киселёва, С.А. Романова. Челябинск: Челябинский дом печати, 2009. Ч. 1. С. 51-100.
13. Статистическая классификация болезней, травм и причин смерти (адаптированный вариант МКБ-9 для использования в СССР). Издание 2-е. Москва, 1986. 97 с.
14. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр, том 1 (часть 2). М.: Медицина, 1995. 633 с.
15. **Давыдов М.И., Аксель Е.М.** Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. М: Медицинское информационное агентство, 2003. 296 с.
16. **Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.** Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2012. 260 с.
17. **Важенин А.В., Тюков Ю.А., Пшиченко С.В.** Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, организация онкологической помощи населению Челябинской области в 2014 г.

- Челябинск: ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава Челябинской области, 2015. 77 с.
18. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE User's Guide. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993. 330 p.
  19. **Серенко А.Ф., Церковный Г.Ф.** Злокачественные новообразования (статистические материалы по СССР). М: Медицина, 1974. 188 с.
  20. **Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В.** Злокачественные новообразования в России: обзор статистической информации за 1993-2013 гг. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. 511 с.
  21. **Lohi O., Jahnukainen K., Huttunen P., Taskinen M., Taskinen S., Pakarinen M., Koivusalo A., Rintala R., Kanerva J., Grönroos M., Heikinheimo M., Vettenranta K.** Solid tumors in children //Duodecim. 2014. V. 130, N 20. P. 2050-2059.
  22. **Соснина С.Ф., Мартиненко И.А., Фомин Е.П., Важенин А.В.** Анализ онкологической заболеваемости населения города Озёрска за период с 1948 по 2010 гг. //Здоровье населения промышленных моногородов: программа и материалы междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, 23-24 апреля 2014 г. Челябинск: Издательство «АБРИС», 2014. С. 91-98.
  23. **Иванов В.К., Дрынова Н.Н., Власов О.К., Щукина Н.В., Эфендиев В.А.** Отдалённые радиологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС для населения Брянской области: солидные раки //Радиация и риск. 2008. Т. 17, № 4. С. 23-45.

Consequences of maternal preconceptional exposure: solid cancers in offspring in the first generation

Sosnina S.F., Okatenko P.V.

Southern Urals Biophysics Institute, FMBA, Ozersk

Preconceptional exposure of parents is considered as a potential carcinogenic factor for offspring. This paper presents comparative analysis of the incidence of solid cancers in the offspring of female workers of the Production Association "Mayak", subjected to prolonged preconceptional radiation exposure in their workplace. We carried out retrospective analysis in the group of offspring born in 1949-2004, including 4303 children from 2691 mothers. We traced the vital status and cancer incidence of offspring until December 31, 2014. The number of person-years of the follow-up cohort amounted to 138072.3. We analyzed the structure of solid cancers, "rough" and standardized by age and sex incidence rates. For comparative analysis of cancer incidence the method of indirect standardization was used, we applied regional and national standards, the module AMFIT of EPICURE software. The range of accumulated preconceptional doses of external gamma radiation of mothers was 0.01-5062.64 mGy with an average dose to the whole body 387.07 mGy, the dose to the gonads – 299.72 mGy. One third of mothers had accumulated preconceptional doses of internal alpha radiation to the gonads with the highest dose to ovaries of 102.52 mGy. For 65 years (from 1949 to 2014) 116 cases of solid malignant neoplasms were diagnosed in the cohort of offspring of female workers of Mayak PA. The average age of the first cancer cases at diagnosis was 46.6 years. Incidence rates of solid cancers diagnosed among the offspring of both sexes and thyroid cancer among women exceeded the rates of the national and regional statistics. There was a significant increase in thyroid cancer incidence among women older than 15 years in comparison with national data – 2.33 (1.00-4.51). Malignant brain tumors in the offspring of both sexes older than 15 years significantly exceeded the national standard: among men – 4.13 (1.64-8.37), among women – 3.58 (1.11-8.32) and the regional standard among men older than 15 years – 3.51 (1.39-7.10). Conclusion: We assume that maternal preconceptional radiation exposure plays a certain role in the development of oncopathology in children, which requires continued monitoring of the cohort of the Mayak Production staff offspring.

Key words: *preconceptional radiation exposure, maternal exposure, solid tumors, the offspring of the irradiated mothers, cancer incidence standardized by age and sex, Mayak PA.*

Sosnina S.F.* – Researcher, C. Sc., Med.; **Okatenko P.V.** – Head of Computer and Software Support Group. SUBI.

*Contacts: 19 Ozersk road, Ozersk, Chelyabinsk region, Russia, 456780. Tel.: +7(35130) 7-66-27, e-mail: sosnina@subi.su.

References

1. **Solenova L.G.** Faktory onkologicheskogo riska u detey i podkhody k profilaktike ikh vozdeystviya [Cancer risk factors in children and approaches to the prevention of their effects]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo – Pediatrics. Journal Named after G.N. Speransky*, 2011, vol. 90, no. 4, pp. 120-126.
2. **Paris L., Giardullo P., Leonardi S., Tanno B., Meschini R., Cordelli E., Benassi B., Longobardi M.G., Izzotti A., Pulliero A., Mancuso M., Pacchierotti F.** Transgenerational inheritance of enhanced susceptibility to radiation-induced medulloblastoma in newborn Ptch1^{+/-} mice after paternal irradiation. *Oncotarget*, 2015, vol. 3, no. 6, pp. 36098-36112.
3. **Suman S., Kumar S., Moon B.H., Fornace A.J., Kallakury B.V.S., Datta K.** Increased transgenerational intestinal tumorigenesis in offspring of ionizing radiation exposed parent APC1638N/+ mice. *J. Cancer*, 2017, vol. 8, no. 10, pp. 1769-1773.
4. **Johnson K.J., Alexander B.H., Doody M.M., Sigurdson A.J., Linet M.S., Spector L.G., Hoffbeck W., Simon S.L., Weinstock R.M., Ross J.A.** Childhood cancer in the offspring born in 1921-1984 to US radiologic technologists. *Br. J. Cancer*, 2008, vol. 99, no. 3, pp. 545-550.
5. **Little M.P., Goodhead D.T., Bridges B.A., Bouffler S.D.** Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat. Res.*, 2013, vol. 753, no. 1, pp. 50-67.
6. **Grant E.J., Furukawa K., Sakata R., Sugiyama H., Sadakane A., Takahashi I., Utada M., Shimizu Y., Ozasa K.** Risk of death among children of atomic bomb survivors after 62 years of follow-up: a cohort study. *Lancet Oncol.*, 2015, vol. 16, no. 13, pp. 1316-1323.
7. **Evtushenko N.N., Volosnikov D.K., Akleyev A.V.** Fizicheskoye razvitiye detey pervogo goda zhizni, roditeli kotorykh podvergalis' khronicheskomu radiatsionnomu vozdeystviyu [Physical development of children of the first year of life whose parents were exposed to chronic radiation exposure]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo – Pediatrics. Journal Named after G.N. Speransky*, 2010, vol. 89, no. 6, pp. 52-57.
8. **Naydich V.I.** Osnovnyye rezul'taty nauchnykh issledovaniy v oblasti radiobiologii za 2017 god [The main results of scientific research in the field of radiobiology for 2017]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2018, vol. 58, no. 3, pp. 320-336.
9. **Sosnina S.F., Okatenko P.V.** Neinfektsionnaya patologiya u detey rabotnits predpriyatiya atomnoy promyshlennosti [Non-infectious pathology in children of female workers of nuclear industry enterprise]. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal – Medical Academic Journal*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 68-76.
10. **Fomin E.P., Okatenko P.V., Koshchurnikova N.A.** Opyt retrospektivnogo sozdaniya kantser-registra dlya naseleniya g. Ozerska i analiz pokazateley zaboilevayemosti zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami na ego osnove za period s 1948 po 2005 gg. [The experience of the retrospective creation of a cancer registry for the population of Ozersk and the analysis of the incidence rates of malignant neoplasms based on it for the period from 1948 to 2005]. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti – Questions of Radiation Safety*, 2007, no. 4, pp. 54-62.
11. **Petrushkina N.P., Koshchurnikova N.A., Kabirova N.R., Okatenko P.V., Khokhryakov V.V.** Otsenka radiatsionnogo riska dlya naseleniya, prozhivayushchego vblizi predpriyatiya atomnoy promyshlennosti. Soobshcheniye 1. Metodicheskiye podkhody k otsenkam radiatsionnogo riska. Sostav Detskogo Registra [Radiation risk assessment for the population living near the nuclear industry. Report 1. Methodical approaches to radiation risk assessments. Composition of the Children's Register]. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti – Questions of Radiation Safety*, 1996, no. 2, pp. 46-50.
12. **Vasilenko E.K.** Dozimetriya vneshnego oblucheniya rabotnikov PO «Mayak»: pribory, metody, rezul'taty [Dosimetry of external exposure of Mayak PA workers: devices, methods, results]. *Istochniki i efekty*

- oblucheniya rabotnikov PO «Mayak» i naseleniya, prozhivayushchego v zone vliyaniya predpriyatiya, pod red. M.F. Kiseleva, S.A. Romanova [Sources and effects of irradiation of workers of the PA Mayak and the population living in the zone of influence of the enterprise. Eds.: M.F. Kiselev, S.A. Romanov]. Chelyabinsk: Chelyabinsk printing house, 2009, part 1, pp. 51-100.
13. *Statisticheskaya klassifikatsiya bolezney, travm i prichin smerti (adaptirovanny variant MKB-9 dlya ispol'zovaniya v SSSR)* [Statistical classification of diseases, injuries and causes of death (adapted version of the ICD-9 for use in the USSR)]. Edition 2. Moscow, 1986. 97 p.
  14. *Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya bolezney i problem, svyazannykh so zdorov'yem. Desyatyy peresmotr, tom 1 (chast' 2)* [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, Vol. 1]. Moscow, Medicina, 1995. 633 p.
  15. **Davydov M.I., Aksel' E.M.** Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii i stranakh SNG v 2001 g. [Malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2001]. Moscow: Medical information agency, 2003. 296 p.
  16. **Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V.** Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 godu (zabolevayemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality)]. Moscow, FGBU MNIOI named after P.A. Gertsen of Rosmedtechnologies, 2012. 260 p.
  17. **Vazhenin A.V., Tyukov Yu.A., Pshichenko S.V.** Zabolevayemost' i smertnost' ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy, organizatsiya onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Chelyabinskoy oblasti v 2014 g. [Morbidity and mortality from malignant tumors, organization of cancer care to the population of the Chelyabinsk region in 2014]. Chelyabinsk, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Chelyabinsk Region, 2015. 77 p.
  18. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE User's Guide. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993. 330 p.
  19. **Serenko A.F., Tserkovnyy G.F.** Zlokachestvennyye novoobrazovaniya (statisticheskiye materialy po SSSR) [Malignant neoplasms (statistical materials on the USSR)]. Moscow, Medicina, 1974. 188 p.
  20. **Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinskiy V.V.** Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii: obzor statisticheskoy informatsii za 1993-2013 gg. [Malignant neoplasms in Russia: review of statistical information for 1993-2013]. Moscow, FGBU MNIOI named after P.A. Gertsen, 2015. 511 p.
  21. **Lohi O., Jahnukainen K., Huttunen P., Taskinen M., Taskinen S., Pakarinen M., Koivusalo A., Rintala R., Kanerva J., Grönroos M., Heikinheimo M., Vettenranta K.** Solid tumors in children. *Duodecim*, 2014, vol. 130, no. 20, pp. 2050-2059.
  22. **Sosnina S.F., Martinenko I.A., Fomin E.P., Vazhenin A.V.** Analysis of cancer incidence of the population of the city of Ozersk for the period from 1948 to 2010. *Health of population in industrial cities: Proc. interdisciplinary scientific-practical conference with international participation*, Chelyabinsk, ABRIS, 2014, pp. 91-98. (In Russian).
  23. **Ivanov V.K., Drynova N.N., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Efendiyev V.A.** Delayed radiological consequences of the Chernobyl accident in population of the Bryansk oblast: solid cancers. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2008, vol. 17, no. 4, pp. 23-45. (In Russian).