

Риск смерти от злокачественных новообразований в Уральской когорте потомков облученного населения

Д.А. Завьялов, Л.Ю. Крестинина

Уральский научно-практический центр радиационной медицины
Федерального медико-биологического агентства России, Челябинск, Россия

Целью данной работы является анализ смертности от всех солидных злокачественных новообразований у потомков родителей, облученных на Южном Урале, и оценка риска смерти потомков в зависимости от доз на гонады родителей, а также предварительная оценка риска смерти от рака отдельных локализаций в зависимости от гонадной дозы. Проблема трансгенерационных эффектов облучения половых клеток человека остается актуальной до настоящего времени. Имеются неоспоримые доказательства наличия таких эффектов у экспериментальных животных, но доказательства наличия таких эффектов у человека, несмотря на большое количество работ по теме, отсутствуют. Мировое научное сообщество и международные организации, в числе которых НКДАР и МКРЗ, трактуют этот вопрос как нерешенный, требующий дальнейших исследований. В 2022 г. в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины была сформирована Уральская когорта потомков населения, облученного на реке Тече и на территории Восточно-уральского радиоактивного следа. Важной особенностью данной когорты является исключение из неё потомков, облученных в постнатальном периоде. По данным на сентябрь 2023 г. численность когорты составила 31154 человека, а число человеко-лет за период наблюдения с 1950 по 2020 г. составило 1226380. Средняя доза на гонады матерей всех членов когорты составила 41 мГр, на гонады отцов – 35 мГр, средняя суммарная – 76 мГр. За весь период наблюдения в когорте зарегистрировано 3774 случая смерти от всех причин, включая 284 смерти от солидных злокачественных новообразований. Средний возраст членов когорты к концу периода наблюдения составил 42 года. Анализ риска смерти проводился с использованием Пуассоновской регрессии программой статистического пакета EPICURE. При анализе риска были протестированы три модели дозовой зависимости: линейная, квадратичная и линейно-квадратичная от дозы на гонады отца, на гонады матери и суммарной гонадной дозы. Анализ риска смерти от всех солидных злокачественных новообразований в когорте потомков не выявил статистически значимой зависимости от гонадной дозы родителей (были получены положительные, но статистически не значимые, величины риска смерти), что согласуется с результатами других исследований в популяциях человека. В то же время, в результате анализа впервые получена статистически значимая линейная зависимость риска смерти от солидных злокачественных новообразований у потомков с возрастом отца на момент рождения старше 45 лет в зависимости от дозы на гонады отца. Избыточный относительный риск смерти составил 8,09/Гр (95%ДИ: 0,51; 22,93), $p < 0,05$. Также впервые получено доказательство дозовой зависимости риска смерти от рака легкого у мужчин-потомков от дозы на гонады матери, гонады отца, и суммарной гонадной дозы. Величины избыточного относительного риска рака легкого и 95% доверительных интервалов, согласно линейной модели, составили 5,39/Гр (0,46 – 15,56) – от дозы на гонады отца, 4,36/Гр (0,15–13,48) – от дозы на гонады матери, и 3,95/Гр (0,55–12,14) – от суммарной гонадной дозы. Точечные оценки риска смерти от рака легкого на данном этапе отличаются широкими доверительными интервалами, и требуют дополнительных исследований с оценкой влияния возможных модификаторов эффекта, но с большой долей вероятности указывают на наличие дозовой зависимости данного эффекта. Увеличение периода наблюдения и достигнутого возраста в будущем приведет к увеличению случаев злокачественных новообразований и позволит получить более корректные оценки риска смерти в когорте потомков.

Ключевые слова: Уральская когорта потомков облученного населения, УКПОН, избыточный относительный риск смерти, солидные злокачественные новообразования, рак легких, доза на гонады.

Введение

Целью данной работы является анализ смертности от всех солидных злокачественных новообразований у потомков родителей, облученных на Южном Урале, и оценка риска смерти потомков в зависимости от доз на гонады родителей, а также предварительная оценка риска смерти от рака отдельных локализаций в зависимости от гонадной

дозы. До настоящего времени остаётся нерешенным вопрос об эффектах облучения половых клеток человека у потомков. Но несмотря на многолетнюю работу ученых всего мира, как отдельные публикации, так и обзоры литературы всё ещё показывают большую неопределённость в вопросе трансгенерационных эффектов облучения у людей. На данный момент есть доказательства того, что результатом облучения экспериментальных животных могут

Крестинина Людмила Юрьевна

Уральский научно-практический центр радиационной медицины

Адрес для переписки: 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: ludmila@urcrim.ru

быть различные мутации в половых клетках и радиационно-индуцированная нестабильность генома, которые способны вызывать разнообразные трансгенерационные эффекты у потомства [1, 2]. Публикация 103 МКРЗ и отчет НКДАР за 2013 год [3, 4], а так же два крупных обзора литературы по теме проведенных в прошлом десятилетии, один из которых проведен коллективом авторов из Англии и США во главе с М.Р. Little [5], а другой нашими коллегами из Южно-Уральского института биофизики [6], говорят о том, что на данный момент нет убедительных доказательств наличия таких эффектов у людей и этот вопрос требует дальнейших исследований.

Авторы исследования по оценке влияния облучения отцов ликвидаторов аварии на ЧАЭС на заболеваемость потомков первого поколения, не обнаружили влияния облучения отцов на заболеваемость. Кроме того, не было обнаружено статистически значимых рисков заболеваемости для большинства классов и рубрик заболеваемости [7]. Недавние исследования в японской когорте потомков лиц, выживших после атомных бомбардировок, также не показывают повышенного риска злокачественных новообразований (ЗНО) или других заболеваний из-за воздействия радиации на родителей. Тем не менее авторы акцентируют внимание на том, что наблюдение за когортой потомков следует продолжать в течение нескольких десятилетий [8, 9].

Первые исследования эффектов у потомков облученного на Южном Урале населения проводились у потомков членов когорты реки Течи, меньшей численности, за меньший период наблюдения, и когорта включала потомков, которые сами могли получить постнатальное облучение [10, 11]. Уральская когорта потомков облученного населения (УКПОН) отличается тем, что включает в себя потомков родителей, облученных как на реке Тече, так и на ВУРСе, которые не были облучены в постнатальном периоде. Это позволяет отделить эффекты облучения половых клеток родителей от эффектов постнатального облучения. Сформированная когорта позволит оценивать влияние гонадных доз родителей на различные эффекты, среди которых онкологические и многофакторные заболевания, а также генетические заболевания и синдромы [12].

Материалы и методы

Характеристика УКПОН

С момента последней публикации [12] была обновлена информация о местах проживания, жизненном статусе и причинах смерти потомков, облученного населения. Территория наблюдения (ТН) за смертностью включала всю Челябинскую и Курганскую области. Период наблюдения был расширен на 2 года и составил 71 год, с 1950 по 2020 годы.

За 2023 год из аналитической когорты потомков (34548 человек), выбранных в соответствии с критериями, были исключены 3394 человека, которые после рождения не проживали на территории наблюдения за смертностью в период с 01.01.1950 по 31.12.2020 г. В итоге численность аналитической когорты на конец 2023 года составила 31154 человек, а число человеко-лет за период наблюдения с 1950 по 2020 г. составило 1226380.

Информация о жизненном статусе членов когорты

В таблице 1 представлен жизненный статус членов когорты потомков к концу 2020 г. За весь период наблюдения 3920 человек (около 13% от 31154 чел.) мигрировали с ТН,

19470 человек живы и проживают на ТН в 2020 г, 4424 человека (14,2% от всей когорты) умерли на ТН, 3340 человек потеряны из наблюдения. Причина смерти известна для 3774 из 4424 человек.

Демографические характеристики УКПОН

В таблице 2 представлены демографические характеристики членов аналитической когорты потомков облученных родителей и распределение смертей от солидных злокачественных новообразований по полу, национальности и году рождения, зарегистрированных на ТН за весь период наблюдения.

В когорте примерно одинаковое количество мужчин и женщин, а татар и башкир на 12% меньше, чем русских. Также следует отметить то, что большая часть когорты родилась между 1960 и 1990 годами. Из 3774 случаев смерти с известной причиной зарегистрировано 284 смерти от солидных ЗНО, при этом больше смертей среди мужчин, относительно женщин, у русских, относительно татар и башкир. Обращает на себя внимание, что ~55% всех смертей от ЗНО относятся к людям, родившимся с 1960 по 1969, составлявшим только 35% от всей когорты и которые к концу наблюдения могли достичь возраста 50-60 лет. Средний возраст членов когорты к концу периода наблюдения составил 42 года.

Дозовые характеристики УКПОН

Важным отличием УКПОН является исключение из неё потомков облученных постнатально. Это позволяет исследовать влияние только преконцептивного облучения на отдаленные последствия у потомков облученного населения. Для оценки зависимости риска здоровью от гонадной дозы родителей сотрудниками биофизической лаборатории были рассчитаны дозы на гонады матери и гонады отца на дату рождения ребенка. Расчет проводился с использованием дозиметрической системы TRDS-2016 [13]. Родители потомков являются членами Уральской когорты аварийно облученного населения (УКАОН), следовательно, для них справедливы все закономерности дозовых характеристик УКАОН, т.е. их облучение имеет хронический комбинированный характер, в диапазоне малых и средних доз до 1 Гр, с низкой мощностью дозы.

В таблице 3 представлены средняя медианная и максимальная дозы на гонады родителей. В целом доза на гонады матери у потомков немного выше, чем доза на гонады отца. Средняя доза на яичники матерей всех членов УКПОН составила 40,5 мГр, на яички отцов – 35,1 мГр, средняя суммарная 75,6 мГр. Медианная доза значительно ниже средней во всех дозовых группах, так доза на яичники матери 5 мГр, доза на яички отца 4 мГр, суммарная 18,9 мГр.

Максимальные дозы облучения не превышают 1 – 1,2 Гр. Средние, медианные, и максимальные дозы для мужчин и женщин практически не отличаются. Средние и медианные дозы на татар и башкир больше, чем для русского населения.

Описание случаев смерти

Повозрастное распределение случаев смерти показано в таблице 4. Видно, что наименьший процент смертей от ЗНО в УКПОН в возрастных группах до 30 лет. Наблюдается рост смертности от ЗНО после 30 лет и до 60 с максимумом от 50 до 59 лет.

Таблица 1

Жизненный статус членов УКПОН

[Table 1]

Vital status for the UCEPO*members]

Жизненный статус к 31.12.2020 [Vital status as of 31.12.2020]	Число человек [Person number]	%
Жив на ТН [Alive, living in catchment area]	19470	62,5
Умер на ТН, в том числе: [Dead in catchment area, including:]	4424	14,2
причина смерти известна [known cause of death]	3774	85,3
причина смерти не известна [unknown cause of death]	650	14,7
Потерянные из наблюдения [Lost to follow-up]	3340	10,7
Всего на ТН к 31.12.2020 [Total in catchment area]	27234	87,4
Мигранты за пределы Челябинской и Курганской областей [Migrants who left the Chelyabinsk and Kurgan regions]	3920	12,6
Всего в аналитической когорте [Total in analytical cohort]	31154	100

[*UCEPO – Urals Cohort of Exposed Population Offspring]

Таблица 2

Демографические характеристики аналитической УКПОН

[Table 2]

Demographic characteristics of the analytical UCEPO]

Характеристики когорты [Cohort characteristics]	Число человек [Person number]		Смерти от солидных ЗНО [Solid cancer deaths]	
	n	%	n	%
Всего [Total]	31154	100,0	284	100
Мужчины [Male]	15767	50,6	153	54
Женщины [Female]	15387	49,4	131	46
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	13691	43,9	128	45,3
Русские [Russians]	17463	56,1	156	54,7
Год рождения [Year of birth]				
1950-1959	2107	6,8	50	17,6
1960-1969	11145	35,8	157	55,3
1970-1979	10770	34,6	56	19,7
1980-1989	6472	20,8	20	7,0
1990-1999	611	2	1	0,4
2000-2009	43	0,1	0	0
2010-2019	6	0	0	0

Случаи смерти от новообразований (НО) включают 284 солидных ЗНО или 87,9% от всех НО, 35 смертей (10,8%) от гемобластозов и 3 случая смерти (1%) от доброкачественных опухолей, опухолей in situ или неопределенного и не уточненного характера.

Структура причин смерти от солидных ЗНО разных локализаций представлена в таблице 5. В группу «другие ЗНО» были объединены солидные ЗНО с малым количеством случаев, например, опухоли щитовидной железы, костей, сердца и т.п. и ЗНО без указанной локализации.

Среди женщин преобладают смерти от ЗНО молочной железы 20,6%. Вторые по смертности раки шейки матки 14,5%. На третьем месте ЗНО яичника и придатков, и ЗНО желудка – по 9,9%. Среди мужчин преобладают смерти от ЗНО органов дыхания – 21,6%, затем от ЗНО желудка и мочевыделительной системы, 11,8% и 9,8% соответственно. Во всей УКПОН наибольшее число случаев смерти от ЗНО органов дыхания – 13,7%, на втором месте – рака желудка 10,9%, на третьем- ЗНО мочевыделительной системы, а также печени и поджелудочной железы (по 6,7%).

Таблица 3

Дозовые характеристики когорты

[Table 3]

Dose characteristics of the cohort]

Характеристики когорты [Cohort characteristics]	Накопленная поглощенная доза [cumulative absorbed dose]		
	Средняя [Mean]	Медианная [Median]	Максимальная [Maximum]
Доза на гонады матери, мГр [Dose to the mother's gonads, mGy]			
Вся когорта [Whole cohort]	40,5	5,0	1144,7
Мужчины [Males]	40,2	5,0	1144,7
Женщины [Females]	40,8	5,0	916,7
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	56,3	11,3	651,9
Русские [Russians]	27,0	3,0	1144,7
Доза на гонады отца, мГр [Dose to the father's gonads, mGy]			
Вся когорта [Whole cohort]	35,1	4,0	1099,2
Мужчины [Males]	34,1	3,6	1099,1
Женщины [Females]	36,1	4,3	1099,2
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	49,1	8,3	644,9
Русские [Russians]	23,1	1,3	1099,2
Суммарная доза, мГр [Combined gonadal dose of parents, mGy]			
Вся когорта [Whole cohort]	75,6	18,9	1241,1
Мужчины [Males]	74,3	18,3	1211,2
Женщины [Females]	76,9	19,5	1241,1
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	105,4	72,9	1185,5
Русские [Russians]	50,1	15,0	1241,1

Таблица 4

Повозрастное распределение случаев смерти от солидных ЗНО в УКПОН

[Table 4]

Age distribution of deaths from solid cancers in UCEPO]

Возрастная группа, лет [Age group, years]	Смертей от всех причин [Deaths from all causes]	Смертей от солидных ЗНО [Deaths from solid cancers]	Доля умерших от солидных ЗНО от всех смертей в когорте, % [Proportion of solid cancer deaths out of all deaths in the cohort, %]
0-9	884	16	1,8
10-19	187	4	2,1
20-29	507	17	3,4
30-39	829	41	4,9
40-49	789	82	10,4
50-59	518	105	20,3
60-69	60	19	31,7
Всего [Total]	3774	284	7,5

Таблица 5

Структура причин смерти от солидных ЗНО по локализациям у потомков облучённого на Южном Урале населения

[Table 5]

Structure of solid cancer deaths by sites in descendants of the population exposed to radiation in the Southern Urals

Локализация новообразований [Malignancies sites]	Число случаев (%) [Cases (%)]		
	Мужчины [Males]	Женщины [Females]	Всего [Total]
Полость рта, язык, носоглотка [Oral cavity, tongue, nasopharynx]	8 (5,2)	1 (0,8)	9 (3,2)
Пищевод [Esophagus]	4 (2,6)	2 (1,5)	6 (2,1)
Желудок [Stomach]	18 (11,8)	13 (9,9)	31 (10,9)
Толстая кишка [Colon]	7 (4,6)	11 (8,4)	18 (6,3)
Прямая кишка [Rectum]	10 (6,5)	4 (3,1)	14 (4,9)
Печень и желчные протоки, поджелудочная железа [Liver and bile ducts, pancreas]	14 (9,1)	5 (3,8)	19 (6,7)
Трахея, бронхи, лёгкие [Trachea, bronchi, lungs]	33 (21,6)	6 (4,6)	39 (13,7)
Молочная железа [Breast]	0	27 (20,6)	27 (9,5)
Тело матки, матки неуточнённые [Corpus uteri, uterus, unspecified]	0	7 (5,3)	7 (2,5)
Шейка матки [Cervix]	0	19 (14,5)	19 (6,7)
Яичник и придатки [Ovary and appendages]	0	13 (9,9)	13 (4,6)
Мужские половые органы [Male genital organs]	5 (3,3)	0	5 (1,8)
Мочевыделительная система [Urinary system]	15 (9,8)	4 (3,1)	19 (6,7)
Головной мозг, нервная система [Brain, nervous system]	11 (7,2)	11 (8,4)	22 (7,7)
Другие ЗНО [Other malignancies]	28 (18,3)	8 (6,1)	36 (12,7)
Всего [Total]	153 (100)	131 (100)	284 (100)

Статистические методы

Для оценки дозовой зависимости смертности в УКПОН от доз на гонады родителей были использованы программы DATAB и AMFIT статистического пакета EPICURE. Анализ проводился в соответствии с методикой [14]. Статистические методы, используемые для анализа рисков в УКПОН, не отличаются от анализа рисков в УКАОН и более подробно описаны в прошлых публикациях [15, 16].

Первый этап анализа данных проводится с помощью программы DATAB. Все данные преобразуются в формат сводных таблиц, в которых случаи и человеко-годы стратифицируются по различным параметрам. В ходе данного анализа данные стратифицировались по следующим группам: пол, национальность (татары и башкиры или русские), территория наблюдения (6 категорий), достигнутый возраст (8 категорий по 10 лет), возраст на начало облучения (6 категорий по 10 лет), период наблюдения (8 категорий), дозовые категории, для дозы на гонады отца, матери или их суммарной дозы (8 категорий с начальными дозами 0; 0,002; 0,01; 0,02; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5 > Гр), наличие рака у родственников (есть или нет).

Перед расчетом избыточного относительного риска (ИОР) смерти от ЗНО проводился анализ базовых уровней смертности от нерадиационных факторов. Для оценки дозовой зависимости использовался регрессионный анализ с Пуассоновским распределением по простой параметрической модели ИОР, с помощью программы AMFIT. Статисти-

ческая значимость и доверительные интервалы оценены методом максимального правдоподобия с 95% значимостью.

Результаты и обсуждение

Зависимость базовых уровней от нерадиационных факторов

Во время анализа влияния нерадиационных факторов на базовые уровни смертности в когорте тестировались различные сочетания параметров, наиболее значимое сочетание включалось в модель. Тестировали влияние следующих параметров: пол, национальность, наличие рака у родственников, возраст матери и отца на момент рождения ребёнка (до 45 лет и более для отца и до 35 лет и более для матери), период наблюдения (до 1986 и после), логарифмическая зависимость от достигнутого возраста.

Анализ влияния нерадиационных факторов на базовые уровни смертности от солидных ЗНО у потомков, показал статистически значимое влияние следующих параметров: национальность, наличие рака у родственников, период наблюдения, достигнутый возраст. Различия в базовых уровнях состояли в следующем: смертность ниже у татар и башкир, ниже после 1986 г, смертность растёт с достигнутым возрастом.

При анализе риска ЗНО легких значимое влияние на базовые уровни смертности оказывали только пол (смертность была выше у мужчин) и достигнутый возраст (увеличение показателей смертности от ЗНО лёгких с увеличением возраста).

Дозовая зависимость смертности от солидных ЗНО в УКПОН

После оценки базовых уровней смертности от нерадиационных факторов и включения их в модель, были протестированы линейная, квадратичная и линейно-квадратичные зависимости показателей смерти от солидных ЗНО от материнской гонадной дозы, от отцовской гонадной дозы и от суммарной дозы на гонады родителей.

При подборе модели, наилучшим образом, описывающей дозовую зависимость, сравнивались рассчитанные программой параметры: «отклонение», 95% доверительные интервалы, их диапазон, и p -значение. Результаты оценки дозовой зависимости смертности от солидных ЗНО в УКПОН от дозы на гонады родителей представлены в таблице 6.

Анализ риска смерти от солидных ЗНО у потомков облученных родителей не выявил линейной зависимости от материнской, отцовской и суммарной гонадной дозы ($p > 0,5$ во всех случаях). Добавление к линейной модели квадратичного компонента дозы также не улучшало подгонку модели ($p > 0,5$), (данные в таблице не представлены из-за отсутствия информативности). При использовании квадратичной модели также не было выявлено зависимости ИОР от материнской, отцовской и суммарной гонадной дозы ($p > 0,5$; $p = 0,21$ и $p > 0,5$ соответственно).

Таким образом, можно констатировать, что на данный момент не получено доказательств зависимости величины риска смерти от всех солидных ЗНО от материнской, отцовской и суммарной дозы на гонады родителей. При этом наименьшая вероятность ошибки ($P = 0,21$) наблюдалась при оценке риска смерти от солидных ЗНО от отцовской гонадной дозы, на что надо обратить внимание при будущих исследованиях.

Такой результат можно связать, с малым количеством смертей от солидных ЗНО в данный момент, по причине относительно молодого среднего возраста членов когорты. Средний возраст когорты к концу периода наблюдения составляет 42 года, и только начинает приближаться к возрасту максимальной реализации случаев ЗНО (после 50-60 лет).

Кроме оценки риска смерти от всех солидных ЗНО в зависимости от гонадной дозы родителей, была предпринята попытка оценить дозовую зависимость риска смерти от ЗНО отдельных локализаций от доз на гонады родителей. Предварительный анализ был проведен для локализаций солидных ЗНО с наибольшим количеством смертей, среди них – ЗНО легких, желудка, молочной железы, шейки матки и толстой кишки. Оценка дозовой зависимости для указанных локализаций производилась по такой же методике, что и для всех солидных ЗНО. Данные по большинству из них здесь не приводятся в связи с отсутствием статистической значимости. На данном этапе были получены статистически значимые оценки дозовой зависимости только для ЗНО легких (таблица 7).

Зависимость смертности от ЗНО легкого от дозы на гонады матери хорошо описывалась как линейной, так и квадратичной моделью, но относительная ширина доверительного интервала указывает на лучшую подгонку линейной модели. Зависимость от дозы на гонады отца значимо описывалась только линейной моделью. Зависимость от суммарной дозы значимо описывается обеими моделями, но при использовании ширины доверительного интервала,

соотнесенного к величине риска, лучшая значимость наблюдалась при линейной модели. Необходимо также отметить, что различия между величинами риска, описанными разными моделями не были статистически значимыми.

Таким образом, для анализа риска смерти от ЗНО легких в УКПОН зависимость от всех доз на гонады родителей можно оценивать с использованием линейной модели.

Необходимо отметить, что при своей статистической значимости диапазон доверительных интервалов величин ИОР очень широкий, что говорит о наличии неопределенности, которая может быть связана с недостаточным количеством случаев на данном этапе исследований или с влиянием неучтенных факторов. Продолжение наблюдения за когортой с увеличением возраста членов когорты и числа человеко-лет поможет понять истинные зависимости эффекта и дозы.

Модификация дозового ответа

Несмотря на отсутствие на данном этапе статистически значимой дозовой зависимости смерти от всех солидных ЗНО в УКПОН и высокую неопределенность в оценке ИОР для отдельных локализаций ЗНО, мы проверили величины ИОР у членов когорты в зависимости от доступных нерадиационных факторов, в связи с возможной модификацией дозового ответа. Модификация ответа вычислялась на основе линейной модели для всех гонадных доз. В качестве модификаторов дозового ответа были использованы: пол, национальность, наличие рака у родственников, возраст отца и матери на момент рождения ребенка, оценка ранней смертности (до 1 года), а также влияние достигнутого возраста (точки 5, 20, 50 лет). Статистически значимая величина ИОР смерти от всех солидных ЗНО была получена только для потомков с возрастом отца на момент рождения старше 45 лет в зависимости от гонадной дозы отца, ИОР составил 8,09 (95%ДИ: 0,51; 22,93), $p < 0,05$. Все остальные расчеты в зависимости от дозы на гонады матери или суммарной дозы, так и в других группах, не показали статистически значимых результатов и здесь не приводятся.

Значимые оценки риска смерти от ЗНО легких были получены в отдельных группах по полу, национальности, наличию рака у родственников, возрастам отца. Хотя на данном этапе оценки риска всё ещё сохраняют долю неопределенности, о чем говорит ширина доверительных интервалов, уже сейчас можно наблюдать некоторые тенденции в изменении дозового ответа в зависимости от отдельных факторов.

Были получены статистически значимые оценки ИОР смерти от рака легкого в группе мужчин, с максимальным ИОР 5,87/Гр (95%ДИ: 0,35; 18,27), $p < 0,05$ при использовании дозы на гонады отца. Для доз на гонады матери и суммарной дозы получены также статистически значимые, но меньшие значения (соответственно 4,69/Гр и 4,02/Гр). Отличия внутри групп по полу не значимы.

Различия в этнических группах оказались не значимы, но в группе русских был получен значимый показатель ИОР смерти от рака легкого от суммарной дозы 9,08/Гр (95%ДИ: 1,59; 28,41), $p < 0,05$.

Риск смерти от рака легкого был выше у членов когорты, с наличием рака у родственников первой линии родства. ИОР/Гр у лиц с раком у родственников составил 6,57/Гр (95%ДИ: 0,91; 18,64) в зависимости от гонадной дозы матери, $p < 0,05$. Зависимость от суммарной дозы была ниже 5,17/Гр (95%ДИ: 0,86; 15,36). При этом отличия между группами не значимы.

Таблица 6

ИОР смерти от солидных ЗНО в УКПОН от дозы на гонады родителей

[Table 6]

ERR values of solid cancer deaths in UCEPO depending on the dose to the parental gonads]

Модель [Model]	ИОР/Гр (95% ДИ) [ERR/Gy, 95% CI]	Отклонение [Deviance]	P
Доза на гонады матери [Maternal gonadal dose]			
Линейная [Linear]	0,28 (-1,03;1,59)	2797,498	> 0,5
Квадратичная [Quadratic]	0,73 (-2,07;3,52)	2797,4	> 0,5
Доза на гонады отца [Paternal gonadal dose]			
Линейная [Linear]	0,32 (-1,07;1,71)	2797,398	0,28
Квадратичная [Quadratic]	1,57 (-1,52;4,66)	2796,119	0,21
Суммарная доза на гонады родителей [Combined gonadal dose of parents]			
Линейная [Linear]	0,26 (-0,63;1,15)	2797,283	0,5
Квадратичная [Quadratic]	0,55 (-0,8;1,9)	2796,664	0,31

Таблица 7

ИОР смерти от ЗНО легких в УКПОН от дозы на гонады родителей

[Table 7]

ERR values of mortality from lung cancer in UCEPO depending on the dose to the parental gonads (linear and quadratic models)]

Модель [Model]	ИОР/Гр (95% ДИ) [ERR/Gy, 95% CI]	Отклонение [Deviance]	p
Доза на гонады матери [Maternal gonadal dose]			
Линейная [Linear]	4,36 (0,15; 13,48)	501,764	0,038
Квадратичная [Quadratic]	9,81 (0,35; 31,55)	501,672	0,036
Доза на гонады отца [Paternal gonadal dose]			
Линейная [Linear]	5,39 (0,46; 15,56)	500,928	0,023
Квадратичная [Quadratic]	11,18 (0,41; 35,98)	501,623	0,126
Суммарная доза на гонады родителей [Combined gonadal dose of parents]			
Линейная [Linear]	3,95 (0,55; 12,14)	499,555	0,011
Квадратичная [Quadratic]	5,08 (0,62; 15,56)	499,487	0,01

Зависимость ИОР от возраста родителей наблюдалась только в группе с возрастом отца старше 45 лет в зависимости от дозы на гонады отца, но оценка в данном случае имела очень высокий уровень неопределённости (95%ДИ: 13,38; 179,1) и как в случае с остальными оценками также требует дальнейших исследований.

Необходимо отметить, что точечные оценки риска смерти от рака легкого на данном этапе имеют широкие доверительные интервалы и являются предварительными, при этом дозовая зависимость имеет достаточную статистическую значимость. Неопределенность оценок на данном этапе связана с относительно молодым возрастом членов когорты, а также с возможной модификацией неучтенными факторами. Для уменьшения неопределенности величины риска рака легкого необходимо продолжение наблюдения за когортой и повторный анализ при достижении потомками возраста максимальной реализации ЗНО.

Заключение

В УКПОН впервые была проведена оценка отдаленных эффектов облучения для риска смерти от всех солидных

ЗНО, в зависимости от доз на гонады родителей, и для отдельных локализаций ЗНО.

В результате анализа риска смерти от всех солидных ЗНО в зависимости от гонадных доз родителей, не было выявлено статистически значимого эффекта для всех членов когорты (получены положительные значения величин риска смерти, но статистически не значимые). Данные результаты согласуются с полученными в недавних исследованиях у потомков членов когорты LSS [8], у потомков ликвидаторов Чернобыльской аварии [7] и с выводами МКРЗ и НКДАР по данному вопросу [3-4].

В то же время, была выявлена значимая зависимость смертности от всех солидных ЗНО от дозы на гонады отца у потомков с возрастом отца на момент рождения старше 45 лет – ИОР/Гр 8,09 (95%ДИ: 0,51; 22,93), $p < 0,05$. Похожие результаты наблюдались при оценке канцерогенных эффектов в когорте потомков ПО «Маяк», где была установлена достоверная связь онкосмертности с дозами прекоцептивного облучения, полученными отцами – работниками ПО «Маяк» – в течение шести месяцев до зачатия [17].

При оценке риска смерти от ЗНО легких была получена статистически значимая дозовая зависимость, (которая лучше описывалась линейной моделью): а) в зависимости от гонадной дозы отца, ИОР/Гр составил 5,39 (95%ДИ: 0,46; 15,56), $p=0,023$; б) от гонадной дозы матери, ИОР/Гр составил 4,36 (95%ДИ: 0,15; 13,48), $p=0,038$; в) от суммарной гонадной дозы родителей: ИОР/Гр 3,95 (95%ДИ: 0,55; 12,14), $p=0,011$. Анализ модификации эффекта показал увеличение риска ЗНО легкого у потомков, если возраст отца был старше 45 лет, в зависимости от гонадной дозы отца (статистически значимое увеличение). При этом доверительный интервал показывал большую неопределенность оценок. Аналогичная тенденция к увеличению величины риска ЗНО легкого наблюдалась у русского населения относительно татар и башкир в когорте потомков, а также у потомков, имеющих родственников первой линии с диагнозом ЗНО (различия не значимы). Подобный эффект наблюдали в когорте потомков (F1) работников ПО Маяк [17], где также отмечалось влияние гонадной дозы в сочетании с возрастом отца на риск смерти от ЗНО.

Таким образом, несмотря на наличие доли неопределенности в точечных оценках риска смерти от рака легкого, в исследовании получены важные результаты, доказывающие дозовую зависимость смерти от солидных ЗНО у мужчин и смерти от рака легкого у мужчин, связанные с гонадными дозами родителей.

Необходимо подчеркнуть, что, УКПОН имеет большой потенциал для изучения отдаленных последствий на здоровье потомков облученного населения в будущем, связанный с увеличением возраста потомков, и реализацией случаев заболеваний и смертей, связанных с возрастом и оценкой влияния неучтенных факторов риска на данном этапе (в частности курения), что уменьшит существующие неопределенности.

Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Завьялов Д.А. – анализ риска, обсуждение результатов, написание статьи.

Крестинина Л.Ю. – дизайн исследования, анализ риска, интерпретация данных, подготовка разделов статьи.

Благодарности

Выражаем благодарность сотрудникам биофизической лаборатории УНПЦ РМ (М.О. Дегтевой, Е.А. Шишкиной, Е.И. Толстых) за расчет оценок индивидуальных доз для членов когорты потомков, а также сотрудникам отдела Базы данных «Человек» УНПЦ РМ под руководством Старцева Н.В. за обновление данных о местах проживания, жизненном статусе и причинах смерти членов когорты потомков облученного населения, а также сотрудникам эпидемиологической лаборатории и лично Епифановой С.Б. за подготовку аналитических файлов.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об источнике финансирования

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года».

Литература

1. Дуброва Ю.Е. Индукция мутаций в половых клетках человека и мышей // Генетика. 2016. Т. 52, № 1. С. 24–36. DOI: 10.7868/S0016675816010033.
2. Ослина Д.С., Рыбкина В.Л., Азизова Т.В. Передача радиационно-индуцированной геномной нестабильности от облученных родителей потомкам // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67, № 4. С. 10–18. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-10-18.
3. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2013 Report. Volume II. Scientific annex B: Effects of radiation exposure of children. New York, 2013. 284 p.
4. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер с англ. / Под общей ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. М.:ООО ПКФ «Алана», 2009. 344 с.
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 // Mutation Research. 2013. Vol. 753, № 1. P. 50–67. DOI: 10.1016/j.mrrev.2013.04.001.
6. Соснина С.Ф., Сокольников М.Э. Наследуемые эффекты у потомков, связанные с вредным воздействием на родителей (Обзор литературы) // Радиационная гигиена. 2019. Т. 12, № 3. С. 84–95. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-3-84-95.
7. Кочергина Е.В., Горский А.И., Чекин С.Ю. и др. Радиационно-эпидемиологическое исследование заболеваемости потомков первого поколения участников ликвидации последствий аварии на чернобыльской атомной электростанции // Радиация и риск. 2021. Т. 30, № 1. С. 110–130. DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-1-110-130.
8. Ozasa K., Grant E.J., Kodama K. Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring // Journal of epidemiology. 2018. Vol. 28, № 4. P. 162–169. DOI: 10.2188/jea.JE20170321.
9. Ozasa K., Cullings H.M., Ohishi W., et al. Epidemiological studies of atomic bomb radiation at the Radiation Effects Research Foundation // International Journal of Radiation Biology. 2019. Vol. 95, № 7. P. 879–891. DOI: 10.1080/09553002.2019.1569778.
10. Kossenko M.M., Ostroumova Y., Akleyev A., et al. Mortality in the offspring of individuals living along the radioactively contaminated Techa River: a descriptive analysis // Radiation and Environmental Biophysics. 2000. Vol. 39, № 4. P. 219–225. DOI: 10.1007/s004110000074.
11. Аклеев А.В., Киселев М.Ф. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. 2. изд., испр. и доп. М.: Медбиоэкстрем, 2001. 530 с.
12. Крестинина, Л.Ю., Шалагинов С.А., Старцев Н.В. Уральская когорта потомков облученного населения // Вопросы радиационной безопасности. 2022. № 4 (108). С. 86–94.
13. Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I., et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D Code for Reconstruction of Deterministic Estimates of Dose From Environmental Exposures // Health Physics. 2019. Vol. 117, № 4, P. 378–87. DOI: 10.1097/HP.0000000000001067.
14. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. Epicure Users Guide. Seattle, Washington: Hirosoft International Company, 1993.
15. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д. и др. Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте аварийно-облученного населения: 1956–2017 // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13, № 3. С. 6–17. DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17.
16. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С. Риск смерти от солидных злокачественных новообразований в Уральской когорте аварийно-облученного населения: 1950–2019 // Радиационная гигиена. 2023. Т. 16, № 1. С. 19–31. DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-19-31.

17. Тельнов В.И., Кабиров Н.Р., Окотенко П.В. Оценка влияния радиационных и нерадикационных факторов на канцерогенный риск у потомков (F1, дети) работников ПО

"Маяк", подвергшихся прекоцептивному облучению // Вопросы радиационной безопасности. 2020. № 1 (97). С.76-86.

Поступила: 24.11.2023

Завьялов Данила Александрович – младший научный сотрудник, Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России, Челябинск, Россия

ORCID: 0009-0005-8754-1655

Крестинина Людмила Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующая эпидемиологической лабораторией, Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России.

Адрес для переписки: 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: ludmila@urcrm.ru

ORCID: 0000-0003-0497-5879

Для цитирования: Завьялов Д.А., Крестинина Л.Ю. Риск смерти от злокачественных новообразований в Уральской когорте потомков облученного населения // Радиационная гигиена. 2024. Т. 17, № 3. С. 39–48. DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-3-39-48

Cancer mortality risk in the Urals Cohort of Exposed Population Offspring

Danila A. Zavyalov, Lyudmila Yu. Krestinina

Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency, Chelyabinsk, Russia

The objective of the study is to analyze solid cancer mortality and estimate the risk value of solid cancer mortality in the offspring of parents irradiated in the Southern Urals, depending on the dose to the parents' gonads as well as to conduct a preliminary assessment of the mortality risk from cancer of individual locations depending on the gonadal dose. The issue of the transgenerational effects of the human gonad exposure is still very important. There exists conclusive evidence of the presence of such effects in experimental animals. However, there is no proof of the existence of these effects in humans despite a great number of research on this subject. International scientific community and international organizations, UNSCEAR and ICRP being among them, regard this issue as the one that has not been solved yet and requires further studies. Urals Cohort of offspring of the population exposed on the Techa River and on the territory of the East Ural radioactive trace was established in the Urals research Center for Radiation medicine in 2022. The key feature of the cohort is the exclusion of the offspring with postnatal exposure. The size of the cohort as of September 2023 is 31,154 persons. The number of person-years over the whole follow-up period from 1950 through 2020 is 1 226 380. Mean dose to the gonads of mothers of all the cohort members is 41 mGy, to those of the fathers' – 35 mGy, mean combined gonad dose is 76 mGy. Over the whole follow-up period 3,774 deaths from all causes including 284 deaths from solid cancers were registered in the cohort. The mean age of the cohort members at the end of the follow-up period was 42 years. The risk of death was analyzed using Poisson regression by the programs of the EPICURE statistical software package. Three models of dose dependence were tested: linear, quadratic, and linear-quadratic models of paternal gonadal dose, maternal gonadal dose, and total gonadal dose. Mortality risk analysis of all solid cancers in the offspring cohort showed no statistically significant effect with parental gonadal dose (we have obtained positive although statistically insignificant values of solid cancers mortality risk) which is consistent with the results of other studies in human populations. At the same time, the analysis for the first time obtained a statistically significant linear dependence of the solid cancer mortality risk in offspring with father's age over 45 years depending on the dose to the father's gonads. The excess relative risk of death was 8.09/Gy, (0.51-22.93), $p < 0.05$. Also, for the first time, evidence of dose dependence of the mortality risk of lung cancer in male offspring on maternal gonadal dose, paternal gonadal dose, and combined gonadal dose was obtained. The values of excess relative risk of lung cancer and 95% confidence intervals according to the linear model were 5.39/Gy (0.46; 15.56) from paternal gonad dose, 4.36/Gy (0.15; 13.48) from maternal gonad dose, and - 3.95/Gy (0.55; 12.14) from combined gonad dose. Point risk estimates of lung cancer at this stage are characterized by wide confidence intervals and require additional studies to assess the influence of possible effect modifiers, but with a high degree of probability indicate the presence of dose dependence of this effect. Increasing the follow-up period and attained age, will increase the number of cancers in the future and will reduce dose response uncertainties and provide more accurate estimates of the risk of death in the offspring cohort.

Key words: Urals Cohort of Exposed Population Offspring (UCEPO), excess relative risk of mortality, solid cancer, lung cancer, exposed population.

Lyudmila Yu. Krestinina

Urals Research Center for Radiation Medicine

Адрес для переписки: 68А Vorovsky street, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: ludmila@urcrm.ru

Authors' personal contribution

Zavyalov D.A. – risk analysis, discussion of results, writing the article, preparing drawings.

Krestinina L.Yu. – study design, risk analysis, data interpretation, preparation of sections of the article.

Acknowledgments

We express our gratitude to the staff of the biophysical laboratory of the Ural Research Center for Radiation Medicine (M.O. Degteva, E.A. Shishkina, E.I. Tolstykh) for calculating estimates of individual doses for offspring cohort members, as well as to the staff of the Human Database department under the leadership of N.V. Startsev for updating data on residence history, vital status and causes of mortality for offspring cohort members as well as to the employees of the epidemiological laboratory and personally S.B. Epifanova. for preparing the data for analysis.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Sources of funding

The work was carried out within the framework of the Federal target program «Ensuring nuclear and radiation safety for 2016–2020 and for the period until 2030».

References

1. Dubrova YuE. Mutation Induction in the Mouse and Human Germline. *Genetika = Genetics*. 2016;52(1): 24-36. DOI: 10.1134/S1022795416010038. (In Russian).
2. Oslina DS, Rybkina VL, Azizova TV. Transmission of Radiation-Induced Genome Instability from Irradiated Parents to their Offspring. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(4): 10-18. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-10-18. (In Russian).
3. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2013 Report. Volume II. Scientific annex B: Effects of radiation exposure of children. New York; 2013. 284 p.
4. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Annals of the ICRP*. 2007;37 (2-4). (In Russian).
5. Little MP, Goodhead DT, Bridges BA, Bouffler SD. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutation Research*. 2013;753(1): 50–67. DOI: 10.1016/j.mrrev.2013.04.001.
6. Sosnina SF, Sokolnikov ME. Heritable effects in offspring associated with harmful exposure to parents (Literature review). *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2019;12(3): 84-95. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-3-84-95.
7. Kochergina EV, Gorski AI, Chekin SYu, Korelo AM, Tumanov KA, Zelenskaya NS, et al. General morbidity among children of chernobyl cleanup workers: radiation epidemiological study. *Radiatsiya i risk = Radiation and risk*. 2021;30(1): 110-130. (In Russian) DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-1-110-130.
8. Ozasa K, Grant EJ, Kodama K. Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring. *Journal of epidemiology*. 2018;28(4): 162–169 DOI: 10.2188/jea.JE20170321.
9. Ozasa K, Cullings HM, Ohishi W, Hida A, Grant EJ. Epidemiological studies of atomic bomb radiation at the Radiation Effects Research Foundation. *International Journal of Radiation Biology*. 2019;95(7): 879-891. DOI: 10.1080/09553002.2019.1569778.
10. Kossenko MM, Ostroumova Y, Akleyev A, Startsev N, Degteva M, Granath F, et al. Mortality in the offspring of individuals living along the radioactively contaminated Techa River: a descriptive analysis. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2000;39(4): 219-225. DOI: 10.1007/s004110000074.
11. Akleyev AV, Kiselev MF. Medical-biological and ecological impacts of radioactive contamination of the Techa River. 2nd ed. Moscow: Medbioekstrem; 2001. 530 p. (In Russian).
12. Krestinina LYu, Shalaginov SA, Startsev NV. Urals cohort of exposed population offspring. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti = Issues of radiation safety*. 2022;4(108): 86-94. (In Russian).
13. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Shagina NB, Volchkova AY, et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures. *Health Physics*. 2019;117(4): 378-387.
14. Preston D, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. *Epicure Users Guide*. Seattle, Washington: Hirosoft International Company; 1993.
15. Krestinina LYu, Silkin SS, Mikryukova LD, Epifanova SB, Akleyev AV. Solid cancer incidence risk in the Ural cohort of the accidentally exposed population: 1956–2017. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2020;13(3): 6-17. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17.
16. Krestinina LYu, Silkin SS. Solid cancer mortality risk in the Southern Urals populations exposed to radiation cohort: 1950–2019. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2023;16(1): 19-31. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-19-31.
17. Telnov VI, Kabirova NR, Okatenko PV. Assessment of the effect of radiation and non-radiation factors on cancer risk in offspring (F1, children) of Mayak PA workers exposed to preconception radiation. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti = Issues of radiation safety*. 2020;1(97): 76-86. (In Russian).

Received: November 24, 2023

Danila A. Zavyalov – researcher of epidemiological laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

ORCID: 0009-0005-8754-1655

For correspondence: Lyudmila Yu. Krestinina – Candidate of Medical Sciences, head of the epidemiological laboratory of Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia (68A, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: ludmila@urcrm.ru)

ORCID: 0000-0003-0497-5879

For citation: Zavyalov D.A., Krestinina L.Yu. Cancer mortality risk in the Urals Cohort of Exposed Population Offspring. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2024. Vol. 17, No. 3. P.39-48. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-3-39-48