

# Риск онкологических заболеваний репродуктивных органов у женщин Уральской когорты аварийно-облученного населения: 1956–2019

Л.Ю. Крестинина, С.С. Силкин

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

*Целью работы является получение прямых оценок избыточного относительного риска заболеваний злокачественными новообразованиями репродуктивных органов у женщин Уральской когорты аварийно-облученного населения при хроническом облучении в диапазоне доз, не превышающих 1. Материалы и методы: численность аналитической когорты женщин Уральской когорты аварийно-облученного населения составила 26 076 человек, период наблюдения за онкологической заболеваемостью ограничена 5 районами Челябинской области, г. Челябинском и г. Озёрском. За 65 лет на территории наблюдения за заболеваемостью зарегистрирован 601 случай злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. Средняя кумулятивная доза на матку для женщин аналитической когорты составила 42 мГр, максимальная – 988 мГр. В исследовании применён регрессионный анализ с использованием простой параметрической модели избыточного относительного риска. Значимость результатов оценивалась методом максимального правдоподобия с 95% вероятностью. Анализ проведён с использованием статистического пакета «Epicure». Результаты: анализ риска выявил статистически значимую линейную зависимость избыточного относительного риска заболеваний злокачественными новообразованиями шейки матки и суммарно всех репродуктивных органов от дозы, накопленной в стенках матки. В работе оценено влияние модифицирующих факторов, доступных для анализа, на величину риска. Не выявлена зависимость риска заболеваний злокачественными новообразованиями тела матки от дозы на матку и яичников от дозы на яичник. Возможность получения значимых величин риска развития злокачественных новообразований отдельных органов и систем появилась с увеличением численности анализируемой популяции в результате объединения лиц, облученных на Южном Урале в 2 радиационных авариях, в 1 когорту, что увеличило статистическую силу исследования. Оценка избыточного относительного риска злокачественных новообразований репродуктивных органов в данной когорте проведена впервые. Данная когорта обладает большим потенциалом для дальнейших исследований с целью получения прямых оценок радиационного риска онкологических и неонкологических заболеваний в результате хронического облучения в диапазоне доз до 1 Гр.*

**Ключевые слова:** Уральская когорта аварийно-облученного населения (УКАОН), избыточный относительный риск, репродуктивные органы, рак шейки матки, облучённое население.

## Введение

В 1950–1960-е гг. на Южном Урале произошли две крупные радиационные аварии, связанные с деятельностью ПО «Маяк». Первая обусловлена загрязнением реки Течи в результате сброса жидких радиоактивных отходов, пик которых пришёлся на 1951 г., вторая – взрыв в хранилище жидких радиоактивных отходов на территории ПО «Маяк» в конце сентября 1957 г., в результате которого образовался Восточно-Уральский радиоактивный след (ВУРС). Радиоактивное загрязнение реки Течи и населённых пунктов (НП) на ВУРСе привели к хроническому облучению населения, проживающего на загрязнённых территориях, в диапазоне доз до 1 Гр

[1–3]. Изучение отдалённых эффектов на здоровье при хроническом облучении населения является весьма актуальной задачей в связи с неоднозначными результатами проводившихся исследований и сложностью механизмов развития ответной реакции организма на облучение на разных уровнях (от популяционного до генетического).

С 1950-х гг. в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины (УНПЦ РМ) ведётся активное наблюдение за облучённым населением. С целью изучения эффектов ионизирующего излучения на здоровье населения в центре поэтапно были созданы регистры населения, облученного в НП на реке Тече и в НП на территории ВУРСа, и сформированы 2 когорты – когорта реки Течи

**Крестинина Людмила Юрьевна**

Уральский научно-практический центр радиационной медицины

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

(КРТ) и когорты ВУРСа (КВУРС). Разработка в УНПЦ РМ единых методов наблюдения и единой дозиметрической системы для расчёта индивидуальных доз способствовали объединению населения, облученного на Южном Урале в 2 радиационных авариях, и созданию Уральской когорты аварийно-облученного населения (УКАОН) [4]. Увеличение численности когорты и, как следствие, статистической силы исследования, повысили вероятность получения значимых оценок избыточного относительного риска (ИОР) для органоспецифических злокачественных новообразований (ЗНО), в частности, ЗНО женских репродуктивных органов, анализируемых в данной статье.

ЗНО женских репродуктивных органов занимают одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости как в России, так и в мире [5]. Самыми распространёнными локализациями являются шейка матки (ШМ), тело матки (ТМ), яичник. Основными факторами риска развития ЗНО шейки матки являются хронические воспалительные процессы (цервицит), генитальные инфекции (папилломавирусная инфекция), ранние беременность и роды, разрывы и травмы шейки в процессе родов, наследственная предрасположенность и курение [6]. Для возникновения и развития ЗНО тела матки основную роль играют нарушения менструального цикла, ранняя менархе, гормональные дисфункции, бесплодие, гиперплазия эндометрия, возраст, ожирение и диабет [6, 7]. В качестве основных факторов риска развития ЗНО яичников выделяют возраст, поздние первые роды (после 35 лет), нарушения менструального цикла, поздний климакс (старше 55 лет), воспалительные процессы яичника (сальпингоофориты), кисты и эндометриоз [5–7].

Воздействие ионизирующего излучения является фактором риска для возникновения и развития ЗНО большинства локализаций, в том числе и женских репродуктивных органов [8].

**Цель исследования** – получение прямых оценок радиогенного риска заболеваний ЗНО женских репродуктивных органов в УКАОН за период с 1956 по 2019 г.

## Материалы и методы

### Описание когорты

Доступ к данным об онкологической заболеваемости ограничен периодом и территорией наблюдения. Начало наблюдения ограничено 1956 г., когда появилась официальная регистрация всех онкозаболеваний в Челябинской области. Сбор информации о ЗНО до появления электронных регистров на постоянной основе проводился исследователями на территории 5 районов Челябинской области (Каслинский, Кунашакский, Красноармейский, Аргаяшский и Сосновский), по которым протекала река Теча и которые включали территорию ВУРСа, а также г. Челябинска и г. Озерска (города основной миграции населения из сельских районов). Эта территория определена как территория наблюдения за заболеваемостью (ТНЗ). В связи с этим при формировании аналитической субкогорты из общего числа женщин УКАОН были исключены 1694 женщины, умершие, мигрировавшие или заболевшие до 01.01.1956 г., а также 7162 женщины, не проживавшие на ТНЗ в течение всего периода наблюдения с 01.01.1956 г. по 31.12.2019 г. (большую часть которых составили женщины, облучённые в прибрежных сёлах реки Течи в Курганской области).

В итоге численность аналитической субкогорты для анализа радиогенного риска заболеваний ЗНО женских репродуктивных органов составила 26 076 человек.

В таблице 1 представлены демографические характеристики женской субкогорты УКАОН. Как и все население Южного Урала, женщины субкогорты представлены

Таблица 1

**Демографические характеристики женской субкогорты за 1956–2019 гг.**

[Table 1

**Demographic characteristics of the female subcohort for 1956–2019]**

Категории [Categories]	Русские [Russians]		Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]		Всего [Total]	
	Человек [Persons]	%	Человек [Persons]	%	Человек [Persons]	%
Возраст на начало облучения, лет [Age at exposure beginning, years]						
< 10	4950	30	3518	38	8468	32
10–19	2560	15	1749	19	4309	17
20–39	4911	29	2348	25	7259	28
40–59	2922	17	1155	12	4077	16
60 >	1371	8	592	6	1963	8
Факт переселения [Resettlement]						
Переселённые [Resettled]	6826	41	3823	41	10649	41
Непереселённые [Non-resettled]	9888	59	5539	59	15427	59
Авария, приведшая к облучению [Accident of exposure]						
Только река Теча [Techa only]	9356	56	4529	48	13885	53
Река Теча+ВУРС [Techa +EURT]	775	5	375	4	1150	4
Только ВУРС [EURT only]	6583	39	4458	48	11041	42
Всего [Total]	16714	100	9362	100	26076	100
%	64		36		100	

3 основными национальностями: русские женщины составляли 64% (16 714 человек) изучаемой субкогорты, татары и башкиры – 36% (9362 человека), женщины других национальностей представлены менее 1%. В субкогорте на момент начала наблюдения преобладают молодые женщины в возрасте до 20 лет (45% русских и 57% татар и башкир). Переселённые в чистые населённые пункты составили 41%, непереселявшиеся – 59%. Из общего числа субкогорты 53% женщин были облучены на реке Тече, а 42% – на территории ВУРСа. Чуть более 4% женщин получили облучение в результате 2 аварий.

*Жизненный статус*

Жизненный статус членов женской субкогорты УКАОН к концу наблюдаемого периода представлен в таблице 2.

Таблица 2  
**Жизненный статус членов женской субкогорты УКАОН на 31.12. 2019 г.**

[Table 2  
**Vital status of SUPER cohort members as of 31.12.2019]**

Жизненный статус [Vital status]	Человек [Persons]	
	n	%
Жив [Alive]	5194	20
Умер, всего, в том числе: [Total died, including]	11 996	46
причина смерти известна [cause of death is known]	10 786	90
причина смерти неизвестна [cause of death is unknown]	1210	10
Потеряны до 2019 г. [Lost from follow-up before 2019]	2580	10
Всего на ТНЗ [Total persons on the catchment area]	19 770	76
Мигрировали с ТНЗ [Migrants]	6306	24
Всего [Total]	26 076	100

На конец 2019 г. известно, что 20% (5194 человека) членов когорты живы на ТНЗ, 10% (2580 человек) являются потерянными из наблюдения, 46% (11 996 человек) умерли, из них для 90% причина смерти документально подтверждена, 24% (6306 человек) к концу наблюдения мигрировали с ТНЗ.

*Случаи ЗНО*

Сбор информации о случаях ЗНО в течение 40-летнего периода проводился с использованием разных источников информации на бумажных носителях, а с 2006 г. путём сопоставления электронного областного ракового регистра с регистром облученного населения в УНПЦ РМ. Основным источником о случаях заболевания ЗНО в течение всего периода наблюдения, начиная с 1956 г., являлись извещения о впервые выявленном ЗНО, фиксируемые в областном Челябинском онкодиспансере. Дополнительными источниками служили данные экспертных советов по установлению причинной связи заболевания с облучением, данные клинического отделения УНПЦ РМ из архивных медицинских документов и с текущего приёма, медицинские выписки из других лечебных учреждений Челябинской области, данные регистра

причин смерти и данные ракового регистра облученных, созданного и поддерживаемого в УНПЦ РМ, начиная с 1950-х гг. Часть случаев ЗНО, особенно в ранний период наблюдения, имеет информацию только на основании свидетельств о смерти. Половина (52%) случаев ЗНО имеют информацию из 2 и более источников, что позволяет контролировать качество данных.

Общее число ЗНО женских репродуктивных органов, зарегистрированных на ТНЗ за период с 1956 по 2019 г., включённых в анализ, составило 601 случай. Число человеко-лет под наблюдением на ТНЗ за период с 1956 по 2019 г. составило 972 726. Распределение случаев ЗНО по локализации в зависимости от достигнутого возраста и национальности представлено в таблице 3.

Самыми распространёнными ЗНО женской репродуктивной системы являются ЗНО шейки матки – 283 случая (47%), на втором месте по частоте – ЗНО тела и неутонченной части матки – 174 случая (29%), на третьем – ЗНО яичника (118 случаев, 20%). Из общего числа (601 случай) ЗНО женских репродуктивных органов 435 (72%) ЗНО зарегистрировано у русских женщин, составляющих 64% всей субкогорты. Наиболее частыми ЗНО у русских женщин являлись ЗНО шейки матки, составляющие 51% от 435 ЗНО. В группе женщин татарской и башкирской национальностей доля ЗНО шейки матки составляла только 37%, а доля ЗНО тела матки и неутонченных частей – 38% (для сравнения – у русских женщин доля ЗНО тела матки и неутонченных частей составляла 25%).

По данным таблицы 3 можно видеть, что до 20-летнего возраста не наблюдалось ни одного случая ЗНО, в возрасте от 20 до 40 лет было зарегистрировано всего 53 случая, из которых 40 ЗНО (75%) приходилось на ЗНО шейки матки. Более 91% ЗНО репродуктивных органов зарегистрированы в возрасте старше 40 лет.

*Верификация ЗНО*

В таблице 4 представлены данные о доступной информации о подтвержденности ЗНО репродуктивных органов за 65-летний период наблюдения членов когорты.

Можно видеть, что в среднем за 65 лет доля морфологической подтвержденности составила 69%. Учитывая, что информация на часть диагнозов была получена ретроспективно, этот показатель за столь длительный период наблюдения можно считать удовлетворительным. Мы предполагаем, что фактически доля подтвержденности была выше, так как диагнозы, зарегистрированные в онкодиспансере при жизни, должны были иметь гистологическое подтверждение, но бумажная документация на них не сохранилась. Доля диагнозов только на основании свидетельств о смерти составила 13%. Основная доля этих случаев приходилась на первые 20 лет, что могло быть связано как с худшей диагностикой в 1950-е гг. в сельской местности, так и с потерей части информации.

*Дозовые характеристики*

В 2016 г. для расчёта доз облучения людей, проживавших в НП на реке Тече и территории ВУРС, была разработана единая дозиметрическая система TRDS-2016 [9–11]. Эта система включает комплекс программ, которые позволяют рассчитать дозы облучения 23 органов тела человека с учётом компонентов внешнего и внутреннего облучения на основе истории проживания, пола и воз-

Случаи ЗНО женской репродуктивной системы по национальности и достигнутому возрасту

Таблица 3

[Table 3]

Female reproductive system cancers by nationality and attained age]

Характеристики [Characteristics]	Человек [Persons]	Локализация ЗНО репродуктивных органов [Cancer sites of reproductive organs]				
		Всего [Total]	Тело матки и неуточненных частей [Body uterus and unspecified parts]	Шейка матки [Cervix]	Яичник [Ovary]	Плацента, другие женские репродуктивные органы [Placenta, other female genital organs]
Русские [Russians]	16 714	435	111	221	87	16
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	9362	166	63	62	31	10
Достигнутый возраст, лет [Attained age, years]						
< 20	11 685	0				
20–39	7514	53	5	40	6	2
40 >	6877	548	169	243	112	24
Всего [Total]	26 076	601	174	283	118	26
%	100	100	29	47	20	4

Методы верификации диагнозов ЗНО женской репродуктивной системы

Таблица 4

[Table 4]

Cancer verifying methods of the female reproductive system]

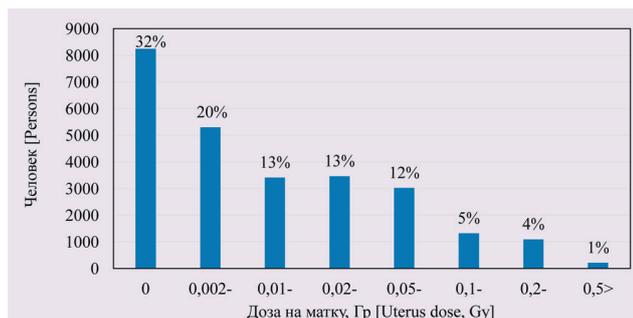
Вид подтверждения [Confirmation type]	Морфологическое [Morphological]		Инструментальное [Instrumental]		Клиническое [Clinical]		Только свидетельство о смерти [Death certificate only]		Всего, [Total], %	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Локализация [Cancer site]										
Шейка матки [Cervix]	195	69	0	0	56	20	32	11%	283	100
Тело матки, неуточнённая часть матки [Uterus body, unspecified parts]	123	71	0	0	18	10	33	19	174	100
Яичник [Ovary]	76	64	6	5	21	18	15	13	118	100
Плацента, другие женские репродуктивные органы [Placenta, other female reproductive]	22	85	0	0	3	12	1	4	26	100
Всего [Total]	416	69	6	1	98	16	81	13	601	100

раста каждого человека. Доза рассчитывается для 8 радионуклидов (<sup>90</sup>Sr, <sup>89</sup>Sr, <sup>137</sup>Cs, <sup>95</sup>Zr, <sup>95</sup>Nb, <sup>144</sup>Ce, <sup>103</sup>Ru, <sup>106</sup>Ru). Система учитывает параметры метаболизма, связанные с возрастом и размерами тела человека, а также различия в рационе питания и режимах поведения [12–15].

Индивидуальная доза на матку и яичники рассчитывается по годам, начиная с даты вступления в когорту и до даты смерти (для умерших) или до года получения последней информации о жизненном статусе человека. При анализе заболеваемости доступна доза, накопленная к дате диагноза. Также в зависимости от выбранного минимального латентного периода для реализации ЗНО может быть выбрана доза за 2, 5, 10 лет и др. до даты реализации рака. Динамика накопления индивидуальной дозы зависела от истории проживания на загрязнённых территориях и особенно от

начального периода облучения. К 1965 г. члены когорты накопили более 90%, а к 1980 г. – уже 99% дозы, накопленной в 2015 г. На рисунке 1 представлено распределение членов женской субкогорты по дозовым категориям.

По графику можно видеть, что 90% членов когорты получили дозу менее 100 мГр и только 1% (213 человек) – дозу свыше 500 мГр. Средняя доза облучения на матку у женщин всей субкогорты за весь период наблюдения составила 42 мГр, медианная – около 10 мГр, максимальная – 988 мГр, на яичник средняя – около 45 мГр, медианная – 10,4 мГр, максимальная – 1099 мГр. Дозы на матку и яичник были достаточно близки. ИОР заболеваний ЗНО матки, шейки матки и всех репродуктивных органов рассчитывался в зависимости от дозы на матку, а ИОР заболеваний ЗНО яичника – от дозы на яичник.



**Рис. 1.** Распределение членов женской субкогорты по дозовым группам

**[Fig. 1.** Female distribution by dose categories]

*Статистические методы, стратификация данных*

Для многофакторного анализа использовалась простая параметрическая модель ИОР.

Модель имела вид:

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

где

$\lambda(a,d,z)$  – общий риск заболеваний ЗНО в зависимости от достигнутого возраста ( $a$ ), дозы ( $d$ ) и других факторов ( $z$ );

$z_0$  – другие факторы, которые могут влиять на базовые уровни ( $\lambda_0$ );

$z_1$  – факторы, которые могут модифицировать ИОР.

Избыточный риск описывается как произведение функции дозового ответа  $p(d)$  на функцию модификации эффекта ( $\varepsilon(z_1)$ ).

Для расчётов применялись программы DATAV и AMFIT статистического пакета EPICURE [16].

С помощью программы DATAV для анализа риска заболеваемости ЗНО женских репродуктивных органов, ЗНО шейки матки, тела матки и неопределённых частей и ЗНО яичника были построены сложно-структурированные таблицы человек-лет и случаев, стратифицированные по следующим параметрам: по национальности (русские, татары и башкиры); факту переселения (переселён, не переселён); году рождения членов когорты (до 1931 г. или позже); календарному периоду (с 1956 г. по 5-летним интервалам по 2019 г.); возрасту на начало облучения (5 категорий: 0-, 10-, 20-, 40-, 60 и более лет); достигнутому возрасту (6 категорий: 0-, 20-, 30-, 40-, 50-, 60 и более лет); территории наблюдения (6 категорий); аварии, в результате которой было облучение (3 категории: только река Теча, обе аварии, только ВУРС); количеству родов (3 категории: 0–2, 3 и более, не известно); наличию доброкачественных новообразований женских репродуктивных органов (да, нет, не известно); наличию предраковых заболеваний (да, нет, не известно); наличию эндокринных и иммунологических расстройств (нет, да, не известно); наличию родственников 1 линии родства со случаями ЗНО репродуктивных органов (есть, нет, не известно); сельский/городской житель (городской – если после миграции из сельской местности проживал в городе 10 и более лет); индекс массы тела (4 категории: <16, 16–30, 30>, не известно); и по дозовым категориям от дозы на матку или яичник (8 категорий: 0-, 0,002-, 0,01-, 0,02-, 0,05-, 0,1-, 0,2-, 0,5> Гр); и с такими же дозовыми

категориями для доз с 2-, 5-, 10- и 15-летними минимальными латентными периодами.

К предраковым заболеваниям женских репродуктивных органов были отнесены воспалительные заболевания репродуктивных органов (РО) (рубрики МКБ-9: 617, 620.0-620.3, 621.0, 621.2-621.3, 622.0-622.2, 622.7, 623.7, 624.0, 624.6). Выбор МКБ 9-го пересмотра обусловлен длительным периодом наблюдения за членами когорты. За это время сменилось 3 пересмотра МКБ (с 7-го по 10-й). На протяжении самого продолжительного периода диагноза кодировались по МКБ-9.

К доброкачественным новообразованиям РО женщин были отнесены заболевания согласно соответствующему списку в МКБ-9 (рубрики 218-221, 233.1-233.3, 234.8-234.9).

Оценка базовых уровней заболевания ЗНО репродуктивных органов вычисляется программой AMFIT пакета EPICURE. Программа позволяет количественно оценить одновременное влияние различных факторов на показатели заболеваемости ЗНО независимо от дозы и оценить их статистическую значимость. При последующей оценке дозовой зависимости уровней заболеваемости ЗНО для различных групп членов когорты учитывается влияние выявленных статистически значимых факторов на базовые уровни.

Для расчётов непосредственно величин ИОР заболеваний ЗНО РО также применялась программа AMFIT, в которой использовались стратифицированные таблицы человекo-лет и случаев, построенные с помощью программы DATAV.

Достоверность результатов и доверительные интервалы (ДИ) оценивались методом максимального правдоподобия с 95% вероятностью.

**Результаты анализа риска**

*Оценка базовых уровней заболеваемости ЗНО репродуктивных органов*

С помощью программы AMFIT было выявлено влияние доступных нерадиационных факторов на базовые уровни заболеваемости ЗНО репродуктивных органов, которое отличалось для разных локализаций. При анализе заболеваемости ЗНО шейки матки выявлено влияние на базовые уровни национальности (выше у русского населения), года рождения членов когорты (выше у лиц, родившихся после 1931 г.); достигнутого возраста (увеличивается с возрастом), а также календарного периода (выше после 1990 г.).

Для ЗНО тела матки значимое влияние на базовые уровни оказывали: достигнутый возраст (заболеваемость увеличивалась с увеличением возраста), год рождения членов когорты (у родившихся после 1931 г. риск ЗНО матки увеличивался), количество родов (3 и более родов уменьшало риск ЗНО матки), национальная принадлежность и календарный период.

Для ЗНО яичников значимое влияние на базовые уровни оказывали национальная принадлежность, год рождения членов когорты (до 1931 г. или после); достигнутый возраст.

При анализе заболеваемости ЗНО всех РО оценка параметров для включения в модель расчёта базовых уровней показала статистически значимое влияние на величину коэффициентов заболеваемости ЗНО РО при одновременном включении в расчёт следующие

ших параметров: национальности (выше у русского населения), года рождения членов когорты (выше после 1931 г.), достигнутого возраста и количества родов (выше у малорожавших).

Общие тенденции были следующие: базовые показатели (независимые от дозы) были выше у русского населения (особенно для ЗНО ШМ), у лиц, родившихся после 1931 г., у лиц, достигших 50-летнего возраста.

*Дозовая зависимость*

Как отмечено выше, анализ риска заболевания ЗНО всех РО, ЗНО шейки матки и тела матки у женщин УКАОН был проведён в зависимости от дозы на матку, для ЗНО яичников – от дозы, накопленной в яичниках.

С помощью программы AMFIT было проведено тестирование вида дозовой зависимости для заболеваний ЗНО всех РО (табл. 5), для ЗНО ШМ (табл. 6), а также ЗНО тела матки и неуточнённых частей матки и ЗНО яичника.

Было получено, что наилучшим образом дозовая зависимость описывалась линейной моделью как для ЗНО всех РО, так и для отдельных локализаций (см. табл. 5 и 6).

При оценке ИОР заболевания ЗНО всех РО с помощью линейной модели дозовая зависимость была значимой (P=0,017). Добавление к линейной модели квадратичного компонента не улучшало подгонку модели, различие было незначимым (P>0,5) как и само значение (P=0,06).

Квадратичная модель описывала дозовую зависимость значимо (P=0,013). При этом точечная величина ИОР/Гр была в 2 раза выше, а диапазон ДИ был в 2 раза шире (4,95 против 2,12), и параметр «Отклонение» был больше, чем при линейной модели.

В таблице 6 представлены аналогичные показатели для ИОР ЗНО шейки матки. Рассчитанные величины ИОР для ЗНО шейки матки были также значимы при использовании как линейной (p=0,013), так и квадратичной модели (p=0,02).

При анализе ИОР заболеваемости ЗНО всех репродуктивных органов и ЗНО ШМ сравнение моделей показало, что линейная модель лучше квадратичной описывает дозовую зависимость (доверительный интервал значения ИОР уже, а параметр «Отклонение» меньше для линейной модели относительно квадратичной) (см. табл. 5 и 6).

Значимой дозовой зависимости заболеваемости ЗНО матки и яичника при использовании любых моделей не наблюдалось, поэтому сравнение моделей для этих локализаций в таблицах не приводится.

Тестирование влияния различного минимального латентного периода на значимость и величину ИОР при использовании периода отставания в 2, 5 и 10 лет не показало значимых различий ни в величине ИОР/Гр (1,17; 1,16; 1,34 соответственно), ни в значении р-величины (0,015; 0,018; 0,01 соответственно), ни в различии вели-

**Тестирование разных моделей дозовой зависимости: оценки риска для ЗНО всех женских РО**

Таблица 5

**Testing different dose dependence models: cancer risk values for all female reproductive organs]**

[Table 5

Модель [Model]	ИОР/Гр [ERR/Gy]	95% ДИ [95% CI]	Избыток [Excess]	P	Параметр модели: Отклонение [Model parameter: Deviation]	Атрибутивный риск,% [Attributable risk]
Линейная [Linear]	1,16	0,18; 2,40	30,0	0,017	6481,742	5,0
Квадратичная [Quadratic]	2,46	0,31; 5,26	15,6	0,013	6482,086	2,6
Линейно-квадратичная [Linear-quadratic]	1,54		26,9	0,06	6499,695	4,5
Линейный компонент [Linear component]	0,87	-1,74; 3,86				
Квадратичный компонент [Quadratic component]	0,67	nf <0*; 6,85				

nf\* – граница 95% ДИ не может быть вычислена в связи с большой неопределённостью [nf\* (not found) 95% confidence interval bounds cannot be calculated due to large uncertainty]

Таблица 6

**Тестирование разных моделей дозовой зависимости: оценки риска ЗНО шейки матки**

**Testing different dose dependence models: risk value for cervical cancer]**

[Table 6

Модели [Models]	ИОР/Гр [ERR/Gy]	95% ДИ [95% CI]	Избыток [Excess]	P	Параметр модели: Отклонение [Model parameter: Deviation]	Атрибутивный риск,% [Attributable risk]
Линейная [Linear]	1,80	0,32; 3,82	21,4	0,0128	3430,395	7,6
Квадратичная [Quadratic]	3,82	0,49; 8,44	11,86	0,0199	3431,172	4,2
Линейно-квадратичная [Linear-quadratic]	1,39		22,65	0,045	3430,378	8

Модели [Models]	ИОР/Гр [ERR/Gy]	95% ДИ [95% CI]	Избыток [Excess]	P	Параметр модели: Отклонение [Model parameter: Deviation]	Атрибутивный риск, % [Attributable risk]
Линейный компонент [Linear component]	2,10	nf * < 0; 7,09	22,72			
Квадратичный компонент [Quadratic component]	- 0,74	nf < 0; 9,97				

nf\* – граница 95% ДИ не может быть вычислена в связи с большой неопределённостью [nf\* (not found) 95% confidence interval bounds cannot be calculated due to large uncertainty]

чины отклонения (параметр «Deviation»). В связи с этим мы использовали общепринятый 5-летний латентный период для расчёта величины ИОР ЗНО всех локализаций репродуктивных органов у женщин УКАОН для лучшего сопоставления величин ИОР при сравнении с другими исследованиями. Таким образом, для анализа была использована линейная модель с 5-летним минимальным латентным периодом.

Анализ заболеваемости всех РО у женщин УКАОН показал статистически значимую линейную дозовую зависимость. Величина ИОР заболевания ЗНО женских РО составила 1,16/Гр (95% ДИ: 0,18–2,4);  $p=0,017$ .

В таблице 7 представлены человеко-годы, наблюдаемые случаи ЗНО репродуктивных органов у женщин УКАОН, а также рассчитанные по модели избыточные и

базовые случаи и атрибутивный риск в зависимости от дозовых категорий. Атрибутивный риск рассчитан как отношение избыточных случаев к сумме всех (избыточных и базовых) случаев, рассчитанных по модели.

Можно видеть, что в наибольшей дозовой группе атрибутивный риск составил около 41%, а во всей когорте за весь период наблюдения – 5%, что предполагает, что 30 из 601 ЗНО женских РО могли быть связаны с радиационным воздействием.

ИОР заболеть ЗНО шейки матки за весь период наблюдения для женщин УКАОН составил 1,80/Гр, 95% ДИ: 0,32–3,82;  $p<0,013$  (см. табл. 6).

В таблице 8 представлены наблюдаемые и избыточные случаи ЗНО шейки матки и атрибутивный риск в зависимости от дозовых категорий.

Таблица 7

**Атрибутивный риск, наблюдаемые и избыточные случаи ЗНО всех репродуктивных органов по дозовым категориям**

[Table 7]

**Attributable risk, observed and excess cases of cancer reproductive organs by dose categories]**

Средняя доза в группе, Гр [Mean dose, Gy]	Человеко-лет [Person-years]	ЗНО РО [Cancers of reproductive organs]	Рассчитанные по линейной модели [Calculated by linear model]		
			Избыточные ЗНО [Excess cancers]	Базовые ЗНО [background cancers]	Атрибутивный риск, % [Attributable risk]
0,001	247 503	160	0,13	159,62	0,1
0,005	121 733	90	0,63	97,43	0,6
0,015	101 940	104	1,64	92,60	1,7
0,030	96 521	95	3,09	92,14	3,2
0,075	102 805	72	5,88	68,02	8,0
0,136	40 069	33	4,48	28,94	13,4
0,323	33 261	40	10,33	26,88	27,8
0,601	5221	7	3,76	5,44	40,8
Всего	749 053	601	30	571	5,0

Таблица 8

**Атрибутивный риск, наблюдаемые и избыточные случаи ЗНО шейки матки по дозовым категориям**

[Table 8]

**Attributable risk, observed and excess cases of cervical cancer by dose categories]**

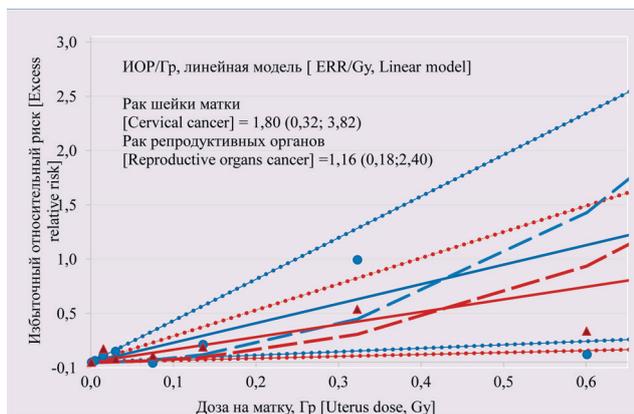
Средняя доза в группе, Гр [Mean dose, Gy]	Человеко-лет [Person-years]	ЗНО шейки матки [Cervical cancer]	Рассчитанные по линейной модели		
			Избыточные ЗНО [Excess of cancers]	Базовые ЗНО [Background cancers]	Атрибутивный риск, % [Attributable risk]
0,001	247 503	74	0,1	74,4	0,1
0,005	121 733	43	0,4	42,4	1,0

Средняя доза в группе, Гр [Mean dose, Gy]	Человеко-лет [Person-years]	ЗНО шейки матки [Cervical cancer]	Рассчитанные по линейной модели		
			Избыточные ЗНО [Excess of cancers]	Базовые ЗНО [Background cancers]	Атрибутивный риск, % [Attributable risk]
0,015	101 940	49	1,3	46,1	2,7
0,030	96 521	47	2,2	42,7	4,9
0,075	102 805	28	3,7	28,2	11,7
0,136	40 069	14	2,9	12,0	19,4
0,323	33 261	25	7,8	12,9	37,7
0,601	5221	3	3,0	2,8	51,8
Всего	749 053	283	21,4	261,6	7,6

Атрибутивный риск в дозовых категориях рассчитан по модельным данным аналогично описанному выше методу.

Из таблицы 8 видно, что 21 из 283 случаев ЗНО шейки матки мог быть обусловлен воздействием радиации. Общий атрибутивный риск заболеть ЗНО шейки матки у женщин УКАОН составил 7,6%. В наибольшей дозовой группе (свыше 500 мГр) радиационно-обусловленные случаи могли составить около 52%.

На рисунке 2 наглядно представлена дозовая зависимость заболеваемости ЗНО шейки матки (голубой цвет) и всех ЗНО репродуктивных органов (красный цвет), согласно разным моделям. Можно видеть, что линейная (сплошная линия) и квадратичная (большой пунктир) модели, а также точечные оценки риска в дозовых группах все лежат внутри диапазона доверительных интервалов (мелкий штрих) линейной модели, как для ЗНО ШМ, так и для всех РО.



**Рис. 2.** Дозовая зависимость заболеваемости ЗНО шейки матки (голубой цвет) и всех репродуктивных органов (красный цвет), описанная линейной моделью (толстая линия) с доверительными интервалами (мелкий пунктир), квадратичной моделью (жирный пунктир) и непараметрическими оценками в дозовых группах (точки и треугольники)

**[Fig. 2.** Cancer incidence dose dependence of the cervix (blue color) and all reproductive organs (red color), described by linear model (bold linear) with confidence intervals (small dotted linear), quadratic model (bold dotted line) and non-parametric estimates in dose groups (points and triangles)]

Анализ риска заболевания ЗНО тела матки и неуточнённых частей матки не выявил значимой линейной зависимости от дозы на матку. Величина ИОР была положительной, но незначимой ( $p=0,312$ ) и составила 0,86/Гр (95% ДИ: -0,62; 3,2). При добавлении квадратичного компонента, улучшения модели не наблюдалось ( $p=0,22$ ), и число избыточных случаев становилось отрицательным. Оценка ИОР с использованием квадратичной модели также была незначима. ИОР составил 2,67/Гр (95% ДИ: <-1; 8,55). Применение для расчёта минимальных латентных периодов 2 года и 10 лет значимость не увеличивало ( $p = 0,26$  и  $P > 0,5$  соответственно).

Анализ риска заболевания ЗНО яичника не выявил какой-либо (линейной, квадратичной или линейно-квадратичной) значимой зависимости от дозы на яичник. Величина ИОР при использовании всех моделей была отрицательной и незначимой ( $P > 0,5$ ).

*Модификация ИОР нерадиационными факторами*

В работе была также оценена возможная модификация величины риска заболевания ЗНО всех РО или ШМ нерадиационными факторами, доступными в данном исследовании (табл. 9).

Риск заболевания ЗНО всех репродуктивных органов, суммарно зависящий от дозы, чаще наблюдался у русского населения. Значимый риск развития ЗНО шейки матки, связанный с облучением, выявлен у татар и башкир. У переселённого населения, получившего большие дозы облучения, значимые риски наблюдались как для заболеваемости ЗНО шейки матки, так и всех РО вместе.

Показатели избыточного риска для ЗНО шейки матки и всех РО суммарно были значимы у населения, облученного на реке Тече, что можно связать с большими дозами у жителей прибрежных сел. Величина ИОР для облученных только на ВУРСе (при исключении из группы лиц, получивших облучение и на ВУРСе, и на реке Тече), была незначима и имела большие неопределённости, что связано с тем, что средняя доза в группе составляла всего 11 мГр. Значимые риски от облучения наблюдались также у сельского населения, в группе нерожавших женщин или имеющих менее 3 родов.

Зависимость избыточного риска ЗНО репродуктивных органов от возраста представлена в таблице 10. Значимый риск развития ЗНО как шейки матки, так и всех

Величины ИОР в различных группах женской субкогорты

Таблица 9

[Table 9]

Risk values by different groups of female subcohort

Параметры (число ЗНО РО/ШМ) [Parameters, (cancers number of reproductive organs/Cervix)]	ИОР/Гр [ERR/Gy]	95% ДИ [95% CI]	Атрибутивный риск, % [Attributable risk]	ИОР/Гр [ERR/Gy]	95% ДИ [95% CI]	Атрибутивный риск, % [Attributable risk]
Локализация ЗНО [Cancer sites]	Все женские репродуктивные органы [All reproductive organs]			Шейка матки [Cervix]		
Все женщины, [All females] (601/283)	1,16	0,18; 2,40	5,0	1,80	0,32; 3,82	7,6
Национальность [Nationality]						
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs], (166/62)	1,00	-0,79;3,69	5,6	4,00	0,26; 10,93	19,6
Русские [Russians], (435/221)	1,21	0,10;2,68	4,6	1,29	-0,17;3,42	5,1
Факт переселения [Resettlement]						
Переселенные [Resettled], (257/124)	1,16	0,18;2,40	9,3	1,79	0,32;3,79	14,2
Непереселенные [Non-resettled], (344/159)	0,57	nf **<0; 5,27	0,9	-1,40	-6,85;6,13	-2,2
Календарный период [Calendar period]						
< 1990 (339/221)	1,0	-0,09;2,46	4,5	1,39	-0,07;3,48	6,1
1990 > (262/62)	1,49	-0,16;3,77	6,0	4,14	0,02;11,77	14,7
Авария, приведшая к облучению [Accident of exposure]						
Все облучённые на реке Тече [All, exposed on the Techa], (413/196)	1,15	0,17;2,39	6,7	1,80	0,32;3,83	10,3
Только ВУРС [EURT only], (188/87)	3,38	-2,99;12,21	3,0	2,42	-7,29;18,97	1,8
Городской/сельский житель [Urban/rural]						
Сельский [Rural], (467/235)	1,38	0,30;2,77	6,1	1,83	0,25; 4,00	7,6
Городской [Urban], (134/48)	-0,07	nf <0;2,48	-0,3	1,66	nf <0; 6,4	7,2
Количество родов [Number of births]						
Роды <3 и нерожавшие [Childbirth <3 and nulliparous], (304/137)	1,9	0,32;4,09	7,1	3,05	0,68;6,47	10,5
Роды 3 и > [Childbirth 3 and >], (212/115)	0,17	-0,87;1,78	1,0	0,39	nf<0;2,74	2,1
Неизвестно [Unknown], (85/31)	2,53	-0,45;7,95	6,8	3,34	-0,56;10,43	11,5

nf\* – граница 95% ДИ не может быть вычислена в связи с большой неопределённостью. [nf\* (not found) 95% confidence interval bounds cannot be calculated due to large uncertainty]

Таблица 10

Влияние возраста на величину риска ЗНО

[Table 10]

Age effect on the risk of cancer

Локализация ЗНО [Cancer sites]	Все женские репродуктивные органы [All reproductive organs]		Шейка матки [Cervix]	
Параметры (число ЗНО РО/ШМ) [Parameters, (cancers number of reproductive organs/cervix)]	ИОР/Гр [ERR/Gy]	(95% ДИ ) [95% CI]	ИОР/Гр [ERR/Gy]	(95% ДИ ) [95% CI]
Возраст начала облучения, лет [Age at the beginning of exposure, years]				
10	1,4	0,05; 3,50	2,72	0,26;6,95
40	0,93	nf*; 2,92	1,22	nf <0;3,94

Локализация ЗНО [Cancer sites]  Параметры (число ЗНО РО/ШМ) [Parameters, (cancers number of reproductive organs/cervix)]	Все женские репродуктивные органы [All reproductive organs]		Шейка матки [Cervix]		
	ИОР/Гр [ERR/Gy]	(95% ДИ ) [95% CI]	ИОР/Гр [ERR/Gy]	(95% ДИ ) [95% CI]	
	Достигнутый возраст, лет [Attained age, years]				
30	0,58	nf <0;5,51	0,85	nf <0; 5,52	
50	0,98	0,01;2,41	2,07	0,40;4,40	

nf\* (not found) – граница 95% ДИ не может быть вычислена в связи с большой неопределённостью. [nf\* (not found) 95% confidence interval bound cannot be calculated due to the large uncertainty]

РО наблюдался у лиц, получивших облучение в раннем возрасте (10 лет) и у лиц, достигших возраста 50 лет.

### Обсуждение

Анализ риска развития ЗНО репродуктивных органов у женщин УКАОН проведён впервые. Получение значимых оценок ИОР в отдельных группах членов когорты и разных локализаций ЗНО стало возможным в связи с увеличением статистической силы исследования. Это связано с увеличением численности анализируемой популяции при объединении населения, облученного в 2 радиационных авариях на Южном Урале (на реке Тече и на ВУРСе) в 1 когорту. Ранее значимые результаты мы могли получать только при анализе всех солидных ЗНО вместе. В настоящем исследовании получена статистически значимая величина ИОР развития ЗНО шейки матки. При этом точечные оценки ИОР выше, чем во всей субкогорте, наблюдаются в группе татар и башкир; в период после 1990 г.; у женщин, рожавших менее 3 раз; у начавших облучаться в 10 лет и у достигших возраста 50 лет (см. табл. 9, 10). При этом ДИ значений ИОР в этих группах и во всей субкогорте перекрываются, и значимых различий мы не наблюдаем. Значимые величины ИОР заболевания ЗНО шейки матки были получены также в группах переселённого населения, у облученных на реке Тече, у сельского населения. Но в группах сравнения величины ИОР были незначимы и корректного сравнения на данном этапе получить не удалось. При этом точечная оценка и доверительные интервалы ИОР в последних группах были сопоставимы с таковыми во всей женской субкогорте. В данном исследовании мы также впервые пытались оценить величину ИОР в категориях с наличием предраковых заболеваний, доброкачественных заболеваний, заболеваний с иммунными нарушениями и эндокринными патологиями. В анализе для каждого из указанных показателей были сформированы 3 категории: 1) есть заболевание; 2) есть информация, но нет заболевания; 3) нет информации. ИОР рассчитывался для всех 3 категорий в каждой из указанных групп заболеваний. На данном этапе все величины ИОР в этих группах имели большую неопределённость и были незначимы, они не указаны в таблицах в связи с малой информативностью.

Расчёт величины риска ЗНО всех РО также показал значимую дозовую зависимость ИОР/Гр = 1,16 (95% ДИ: 0,18–2,4). Значимые величины ИОР были получены и в отдельных группах – у русского населения (при этом в группе татар и башкир ИОР был незначим, в отличие от ИОР ЗНО шейки матки) и в группе переселённых жен-

щин (с величиной риска, аналогичной для всех женщин). Значимый показатель наблюдался у облученных на реке Тече женщин; у проживавших в сельской местности и у женщин, рожавших менее 3 раз. Величина риска в этих группах не имела значимых отличий от таковой у всех женщин.

При сравнении полученных результатов с аналогичными исследованиями дозовой зависимости ЗНО репродуктивных органов, проводившимися в японской когорте [8], можно отметить, что в когорте LSS значимая дозовая зависимость была выявлена только для рака тела матки (ИОР/Гр=0,73, 95% ДИ: 0,03–1,87), которая зависела от возраста и была максимальной при начале облучения в возрасте от 11 до 15 лет. Величина ИОР/Гр ЗНО ШМ в японской когорте была незначима и составила 0,08 (-0,17; 0,42) [8].

Для понимания причин данных различий требуется дальнейшее изучение возможного влияния на эффект дополнительных модифицирующих факторов и более детальное исследование зависимости данных показателей от возрастных особенностей и разных исходных уровней заболеваемости ЗНО репродуктивных органов в разных популяциях, а также разного влияния острого и хронического облучения, мощности дозы.

Дальнейшее увеличение периода наблюдения и человеко-лет под риском поможет уменьшить неопределённости и увеличить значимость величин риска в отдельных группах по возрасту и другим нерадиационным факторам.

### Заключение

Статистически значимый ИОР заболеваемости ЗНО, зависимый от дозы, был получен для ЗНО шейки матки (ИОР/Гр = 1,8, 95% ДИ: 0,32; 3,82) и для всех органов репродуктивной системы женщин – 1,16 (95% ДИ: 0,18; 2,40). Зависимость имела линейный характер.

Наблюдалась модификация дозового эффекта следующими нерадиационными факторами: более высокий ИОР ЗНО всех репродуктивных органов наблюдался у русского населения, а для ЗНО шейки матки дозовая зависимость была более выражена у татар и башкир. Более высокие риски наблюдались у переселённого населения; у лиц, облученных на реке Тече; у сельского населения; в период после 1990 г. Увеличенный риск развития ЗНО репродуктивных органов в зависимости от возраста наблюдался у получивших облучение в более раннем возрасте (10 лет) и у достигших возраста 50 лет. В возрастных группах других категорий риск был не значим. Более

высокий риск заболеть ЗНО, зависимый от дозы, наблюдался в группе женщин, имеющих менее 3 родов, включая нерожавших.

Полученные результаты будут хорошим дополнением знаний и количественных оценок риска ЗНО женских репродуктивных органов при длительном облучении в диапазоне доз ниже 1 Гр и преимущественно в низких дозах.

#### Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Крестинина Л.Ю. – анализ риска, дизайн статьи, написание статьи.

Силкин С.С. – подготовка данных к анализу, участие в анализе риска, обсуждение результатов, написание разделов статьи.

#### Благодарности

Работа выполнена в рамках выполнения НИР по Государственному заданию. Авторы приносят благодарность коллективу отдела Базы данных «Человек» под руководством Н.В. Старцева, за обновление данных по жизненному статусу, местам проживания и причинам смерти членов когорты и коллективу эпидемиологической лаборатории за обновление информации, верификацию данных о случаях заболеваний ЗНО у облученного населения и подготовку данных к анализу. Авторы признательны коллективу биофизической лаборатории и лично М.О. Дегтевой за предоставление индивидуальных доз на репродуктивные органы женщин для проведения анализа.

#### Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Сведения об источнике финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России в рамках реализации государственного заказа по теме «Риски развития органоспецифических новообразований при хроническом облучении в Уральской когорте аварийно-облученного населения».

#### Литература

1. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи. Под ред. А.В. Акеева. Челябинск: Книга, 2016. 400 с.
2. Последствия техногенного радиационного воздействия и проблемы реабилитации Уральского региона. Под ред. С.К. Шойгу. М.: Комтехпринт, 2002. 287с.
3. Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 года на ПО «Маяк». Под ред. А.В. Акеева и М.Ф. Киселева. М.: ФУ «Медбиоэкстрем» при Минздраве РФ, 2001. 294 с.
4. Силкин С.С., Крестинина Л.Ю., Старцев В.Н., Акеев А.В. Уральская когорта аварийно-облученного населения // Медицина экстремальных ситуаций. 2019. № 3. С. 393–402.
5. Минаков С.Н. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы и женских половых органов (шейки матки, тела матки, яичников) в Московской области в 2015 году // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7, № 1. С. 67–69. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-67-69.
6. Мороз Г.С. Злокачественные новообразования женских половых органов у лиц, подвергшихся переоблучению в условиях производства // Бюллетень радиационной медицины. 1978. Т. 4. С. 37–40.
7. Козаченко В.П. Рак женских половых органов; профилактика, диагностика, лечение // Сибирский онкологический журнал. 2002. Т. 3–4. С. 21–23.
8. Utada M., Brenner A.V., Preston D.L., et al. Radiation risks of uterine cancer in atomic bomb survivors: 1958–2009 // JNCI Cancer Spectrum. 2018. Vol. 2, № 4. P. 1–6. DOI: 10.1093/jncics/pky081.
9. 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. 378–387. DOI: 10.1097/HP.0000000000001067.
10. Дегтева М.О., Толстых Е.И., Воробьева М.И., и др. Дозиметрическая система реки Теча: настоящее и будущее // Вопросы радиационной безопасности. 2006. № 1. С. 81–95.
11. Shagina N.B., Vorobiova M.I., Degteva M.O., et al. Reconstruction of the contamination of the Techa River in 1949–1951 as a result of releases from the “MAYAK” Production Association // Radiation Environmental Biophysics. 2012. Vol. 51. P. 349–366.
12. Tolstykh E.I., Degteva M.O., Peremyslova L.M., et al. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: Strontium-90 // Health Physics. 2011. Vol. 101, № 1. P. 28–47.
13. Tolstykh E.I., Degteva M.O., Peremyslova L.M., et al. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: 137Cs // Health Physics. 2013. Vol. 104, № 5. P. 481–498.
14. Tolstykh E.I., Peremyslova L.M., Degteva M.O., Napier B.A. Reconstruction of radionuclide intakes for the residents of East Urals Radioactive Trace (1957–2011) // Radiation Environmental Biophysics. 2017. Vol. 56. P. 27–45. DOI 10.1007/s00411-016-0677-y.
15. Shagina N.B., Tolstykh E.I., Degteva M.O., et al. Age and gender specific biokinetic model for strontium in humans // Journal of Radiological Protection. 2015. Vol. 35, № 1. P. 87–127.
16. Preston D.L., Lubin J., Pierce D., McConney. Epicure Users Guide. Seattle, Washington: Hirosoft International Company, 1993.

Поступила: 19.12.2022 г.

**Крестинина Людмила Юрьевна** – кандидат медицинских наук, заведующая эпидемиологической лабораторией Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России. **Адрес для переписки:** 454141, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: ludmila@urcrm.ru

ORCID<sup>®</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0497-5879>

**Силкин Станислав Сергеевич** – младший научный сотрудник эпидемиологической лаборатории Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России, Челябинск, Россия.

ORCID<sup>®</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4412-4481>

Для цитирования: Крестинина Л.Ю., Силкин С.С. Риск онкологических заболеваний репродуктивных органов у женщин Уральской когорты аварийно-облученного населения: 1956–2019 // Радиационная гигиена. 2023. Т. 16, № 1. С. 91-103. DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-91-103

## Cancer incidence risk of female reproductive organs in the Southern Urals Populations Exposed to Radiation Cohort: 1956–2019

Lyudmila Yu. Krestinina, Stanislav S. Silkin

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

*The objective of the study is to obtain direct estimates of the excess relative risk of the reproductive organ cancer in women from the cohort of the Southern Urals population exposed to radiation under chronic exposure in the dose range not exceeding 1 Gy. Materials and Methods: The analytical cohort of the Southern Urals population exposed to radiation of women included 26,076 individuals with a follow-up period of 65 years (1956 to 2019) and 749,053 person-years at risk. The cancer incidence catchment area is limited to five districts of the Chelyabinsk region, the city of Chelyabinsk and the city of Ozyorsk. Over a 65 year-period 601 cases of the reproductive organ cancers have been registered in the incidence catchment area. The average cumulative dose to the uterus for women in the analytical cohort was 42 mGy; the maximum dose was 988 mGy. A regression analysis with a simple parametric model of the excess relative risk was used in the study. The significance of the results was assessed by the maximum likelihood method with 95% probability. Calculations were performed with the statistical software package "Epicure". Results: The risk analysis revealed a statistically significant linear dependence of the excess relative risk of the cervical cancer incidence and that of all reproductive organ cancers in total on the dose accumulated in the walls of the uterus. The paper assesses the influence of modifying factors available for analysis on the magnitude of the risk. No dependence of either uterine body cancer risk on the dose to the uterus or ovary cancer risk on the dose to the ovaries was revealed. The possibility of obtaining significant risk values of the development of site-specific cancers appeared with an increase in the size of the analyzed population as a result of combining people exposed in the Southern Urals in two radiation accidents into one cohort, which increased the statistical power of the study. Assessment of the excess relative risk of the reproductive organ cancer in this cohort was carried out for the first time. This cohort has a great potential for further research to obtain direct estimates of the radiation risk of cancer and non-cancer diseases due to chronic exposure in the dose range up to 1 Gy.*

**Key words:** Southern Urals Population Exposed to Radiation cohort (SUPER), excess relative risk, reproductive organs, cervical cancer, exposed population

### Authors' personal contribution

Krestinina L.Yu. – risk analysis, article design, article writing. Silkin S.S. – preparing data for analysis, participation in risk analysis, discussing the results, article writing.

### Acknowledgments

The work was carried out as part of the implementation of research work under the State order. The authors are grateful to the staff of the Department of the Database "Man", led by Startsev N.V., for updating the data on the vital status, places of residence, and causes of death of the cohort members and the staff of the epidemiological laboratory for updating the information, verifying the data on cases of malignant neoplasms in an exposed population, preparing data for analysis. The

authors are grateful to the staff of the Biophysical Laboratory and personally to M.O. Degteva for providing individual doses to the reproductive organs of women for analysis.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Sources of financing

The work was carried out with the financial support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, as part of the implementation of the state order on the topic "Risks of the development of organ-specific neoplasms during chronic exposure in the Ural cohort of the emergency-exposed population".

Lyudmila Yu. Krestinina

Urals Research Center for Radiation Medicine

Address for correspondence: Vorovsky Str., 68-A, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: ludmila@urcrm.ru

Reference

1. Consequences of radioactive contamination of the Techa River. Ed. by Akleev AV. Chelyabinsk; 2016. 400 p. (In Russian).
2. Consequences of anthropogenic radiation exposure and rehabilitation problems of the Ural region. Ed. by Shoygu SK. Moscow; 2002. 287 p. (In Russian).
3. Ecological and medical consequences of the 1957 radiation accident at Mayak PA. Ed. by Akleyev AV, Kiselev MF. Moscow: Medbioekstrem; 2001. 294 p. (In Russian).
4. Silkin SS, Krestinina LYu, Startsev VN, Akleev AV. Ural cohort of emergency-irradiated population. *Medicine of Extreme Situations = Meditsina ekstremalnykh situatsiy*. 2019;21(3): 393-402. (In Russian).
5. Minakov SN. Morbidity and mortality from breast cancer and female genital organs (cervix, uterus, ovaries) in the Moscow region in 2015. *Malignant tumours*. 2017;(1):67-69. (In Russian).
6. Moroz GS. Gynecological malignant neoplasms in occupationally overexposed to ionizing radiation individuals. *Byulleten radiatsionnoy meditsiny = Radiation Medicine Bulletin*. 1978;4: 37-40. (In Russian).
7. Kozachenko VP. Gynecological cancers: prevention, diagnostics, treatment. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2002;(3-4):21-3. (In Russian).
8. Utada M, Brenner AV, Preston DL, Cologne JB, Sakata R, Sugiyama H, et al. Radiation risks of uterine cancer in atomic bomb survivors: 1958-2009. *JNCI Cancer Spectrum*. 2018;2(4): 1-6. DOI: 10.1093/jncics/pky081.
9. 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. doi: 10.1097/HP.0000000000001067.
10. Degteva MO, Tolstykh EI, Vorobiova MI, Shagina NB, Anspaugh LR, Napier BA, et al. Techa river dosimetric system: present and future. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti = Issues of radiation safety*. 2006;(1): 81-95. (In Russian).
11. Shagina N, Vorobiova MI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shishkina EA, Anspaugh LR, et al. Reconstruction of the contamination of the Techa River in 1949-1951 as a result of releases from the "MAYAK" Production Association. *Radiation Environmental Biophysics*. 2012;51(4): 349-366.
12. Tolstykh EI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shagina NB, Shishkina EA, Krivoschapov VA, et al. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: Strontium-90. *Health Physics*. 2011;101(1): 28-47.
13. Tolstykh EI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shagina NB, Vorobiova MI, Anspaugh LR, et al. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: <sup>137</sup>Cs. *Health Physics*. 2013; 104(5):481-498.
14. Tolstykh EI, Peremyslova LM, Degteva MO, Napier BA. Reconstruction of radionuclide intakes for the residents of East Urals Radioactive Trace (1957-2011). *Radiation Environmental Biophysics*. 2017;56(1): 27-45. DOI:10.1007/s00411-016-0677-y.
15. Shagina NB, Tolstykh EI, Degteva MO, Anspaugh LR, Napier BA. Age and gender specific biokinetic model for strontium in humans. *Journal of Radiological Protection*. 2015;35(1): 87-127. doi: 10.1088/0952-4746/35/1/87.
16. Preston DL, Lubin J, Pierce D, McConney. *Epicure Users Guide*. Seattle, Washington: Hirosoft International Company; 1993.

Received: December 19, 2022

**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  <https://orcid.org/0000-0003-0497-5879>

**Stanislav S. Silkin** – junior researcher of epidemiological laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

ORCID  <https://orcid.org/0000-0002-4412-4481>

**For citation: Krestinina L.Yu., Silkin S.S. Cancer incidence risk of female reproductive organs in the Southern Urals Populations Exposed to Radiation Cohort: 1956-2019. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 91-103. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-91-103**