

**GENETIC POLYMORPHISM AND AVERAGE LIFE EXPECTANCY
OF EXPOSED INDIVIDUALS AND THEIR OFFSPRING**

**ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРЕДСТОЯЩЕЙ ЖИЗНИ
У ОБЛУЧЕННЫХ ЛЮДЕЙ И ИХ ПОТОМКОВ**

V.I. Telnov, N.V. Sotnik

South-Ural Institute for Biophysics 456780, Ozersk town, Russian Federation
Tel.: (35171) 75406, fax: (35171) 72550, E-mail: telnov@fib1ko.chel-65.chel.su

В.И. Тельнов, Н.В. Сотник

Южно-Уральский институт биофизики, 456780, г. Озерск, Российская Федерация
Тел.: (35171) 75406, факс: (35171) 72550

Abstract

Average life expectancy (ALE) is a significant integrating indicator of the population health. It can be affected by many factors such as radiation and hereditary ones. A population-genetic analysis of the average life expectancy (ALE) was performed for nuclear workers at the Mayak Production Association exposed to external and internal radiation over a wide dose range and their offspring. A methodical approach was proposed to determine ALE for individuals with different genotypes and estimate ALE in the population based on genotype distribution. The analysis of a number of genetic markers revealed significant changes in the age-specific pattern of the Hp types in workers over 59 years. Such changes were caused by both radiation and non-radiation (cardiovascular pathology) factors. In the first case, ALE decreased as Hp 1-1 > Hp 2-2 > Hp 2-1 (radiation). In the second case, it decreased as Hp 1-1 > Hp-2-1 > Hp 2-2 (non-radiation). Analyses of genetic markers in the workers' offspring indicated significant shifts in distribution of the Hp types, especially an increase in the proportion of Hp 2-2 at doses from external g-rays over 2Gy to parents by the time of conception. Based on the non-radiation genotype differences in ALE in this group of offspring, the preliminary calculation of ALE was carried out, which indicated its reduction by 0.5 years in comparison with the control.

Key words: genetic polymorphism, genetic markers, average life expectancy, radiation exposure, non-radiation factors, exposed people, children of exposed people.

INTRODUCTION

Average life expectancy (ALE) is an important integrating indicator of the population health. Human life expectancy can be affected by many internal and environmental factors such as food diet, alcohol consumption, smoking, cardiovascular and other pathologies, occupational factors including those of radiation nature (Gavrilov L.A., Gavrilova N.S., 1986; Frolkis V.V., 1988; Voeykov V.L., 2002; Urlanis B.C., 1978). The role of genetic factors is of wide discussion now (Johnson T.E., 1997; Sell D.R., et al. 1996; Finch C.E., Tanzi R.E., 1997). Hereditary factors of stable characteristics being of main concern draw substantial attention. They, include genetic polymorphous systems that remain constant during the whole lifetime. It is known that about 30% of genes in the human genome are polymorphous, i.e. they are presented by two and more alleles (Altukhov Y.P., 1989). The critical role of hereditary polymorphism in various adaptive possibilities and different morbidity in humans is well known (Dolmatova I.Y., Rafikov Kh.C., 1990; Schwain B.K. et al., 1980). This problem is studied to rather less degree with respect to the average lifespan (Altukhov Y.P., 1998; Altukhov Y.P., Shermetyeva V.A., 2000; Muir A., Whitfield J.B., 1990).

ВВЕДЕНИЕ

Средняя продолжительность предстоящей жизни (СППЖ) является одним из важных интегративных показателей здоровья населения; на нее могут влиять многие внутренние и внешние факторы, такие как характер питания, употребление алкоголя, курение, сердечно-сосудистая и другая патология, профессиональные факторы, в том числе и радиационные (Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С., 1986; Фролькис В.В., 1988; Воейков В.Л., 2002; Урланис Б.Ц., 1978). Широко обсуждается роль генетических факторов (Johnson T.E., 1997; Sell D.R. et al., 1996; Finch C.E., Tanzi R.E., 1997). Особое внимание в этом отношении привлекают наследственные факторы, имеющие стабильные характеристики. К их числу, прежде всего, относятся генетические полиморфные системы, которые остаются постоянными на протяжении всей жизни. Как известно, около 30% генов в геноме человека полиморфны, то есть, представлены двумя и более аллелями (Алтухов Ю.П., 1989). Хорошо известно существенное значение наследственного полиморфизма в разных адаптационных возможностях и различной заболеваемости у людей (Долматова И.Ю., Рафиков Х.С., 1990; Schwain B.K. et al., 1980). В значительно меньшей степени эта проблема изучена в отношении продолжительности жизни (Алтухов Ю.П., 1998; Алтухов Ю.П., Шерметьева В.А., 2000; Muir A., Whitfield J.B., 1990).

ALE indicates the life period duration of the given generation of either just born or being at the same age, with an assumption that mortality in each age-group will be the same in the course of their life as of the year when these calculations were carried out (Merkov A.M., Polyakov L.E., 1974). In other words, ALE indicates the year's individuals will live for in average upon the given age.

Lifespan reduction is one of the most negative consequences of radiation exposure (Moskalev Y.I., 1991). However, the literature data on lifespan estimation for the exposed individuals are rather limited. The population-genetic approach based on the ALE estimation for individuals with different genotypes promises certain prospects for studying this problem among nuclear workers. We have previously shown that natural reduction of population with different genotypes is also different (Telnov V.I., 1997). Thus, our study is focused on ALE estimation for exposed individuals and their offspring with different genotypes and determination of the contribution of radiation and non-radiation factors into its changes.

SUBJECT AND METHODS

The results analysis of the examination of 985 nuclear industry workers from the Mayak PA including 695 males and 290 females (a main group) aged 35-79 years, who were exposed to ionizing radiation on a wide dose range in the PA making, and 406 individuals including 286 males and 120 females (a control group) aged 25-55 years, who have no occupational exposure to ionizing radiation and still been living in this city, was performed. Due to the individual photo monitoring dosimetry data total external γ -radiation doses ranged 0,01 - 7,6 Gy for the persons under study. The biophysical studies results showed that 720 individuals had ^{239}Pu incorporation. In addition, 511 Mayak workers' children who were exposed to external γ -radiation in total doses 0,01-7,5 Gy at the time of conception (the main group), were also studied. The control group included 205 children, whose parents had no contact to occupational exposure to ionizing radiation sources.

Hp types were determined with use of the vertical electrophoresis in the 5% polyacrylamide gel. ALE value for individuals of the definite age was from the Ozersk town population mortality table, the latter is made by the population census data of 1989. To quantify age-specific shifts in distribution of genetic markers, the age elimination relative risks (RRAE) were estimated for individuals with the given Hp genotype at the n-age and older on the basis of the four-field table equation (Fleis J., 1989):

Показатель СППЖ - это число лет, которые в среднем предстоит прожить данному поколению родившихся или числу сверстников определенного возраста, если предположить, что на всем протяжении их жизни смертность в каждой возрастной группе будет такой, какой она была в том году, для которого производилось исчисление (Мерков А.М., Поляков Л.Е., 1974). То есть, число лет СППЖ указывает на то, сколько лет в среднем проживут еще лица, достигшие данного возраста.

Одним из наиболее неблагоприятных последствий действия радиации является сокращение продолжительности жизни облученных организмов (Москалев Ю.И., 1991). Вместе с тем, в литературе данные по оценке продолжительности жизни у облученных людей весьма ограничены. Определенные перспективы в изучении этой проблемы у работников атомной промышленности представляет популяционно-генетический подход, основанный на оценке СППЖ у людей с разными генотипами. Ранее нами было показано, что естественная убыль людей с разными генотипами неодинакова (Тельнов В.И., 1997). Исходя из этого, целью исследования явилась оценка СППЖ у облученных людей и их потомков с разными генотипами и определение вклада радиационных и нерадиационных факторов в ее изменение.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов обследования 985 работников ПО "Маяк" - 695 мужчин и 290 женщин (основная группа) - в возрасте от 35 до 79 лет, которые подверглись облучению в период становления предприятия в широком диапазоне доз, и 406 человек - 286 мужчин и 120 женщин (контрольная группа) - в возрасте 25-55 лет, не имевших контакта с профессиональным радиационным воздействием и проживающих в этом же городе. Суммарные дозы внешнего γ -облучения по данным индивидуального фотоконтроля у обследованных людей колебались от 0,01 до 7,6 Гр. По результатам биофизического обследования 720 человек имели инкорпорацию ^{239}Pu . Также были обследованы 511 детей работников ПО "Маяк", подвергшихся воздействию внешнего γ -облучения в суммарных дозах от 0,01 до 7,5 Гр на момент зачатия (основная группа). Контрольную группу составили 205 детей, родители которых не имели профессионального контакта с источниками ионизирующего излучения.

Определение типов Hp проводили с помощью вертикального электрофореза в 5% полиакриламидном геле. СППЖ для лиц определенного возраста получали из составленной ранее таблицы смертности жителей г. Озерска по данным переписи населения 1989 года. Для количественной оценки возрастных сдвигов в распределении генетических маркеров определяли относительный риск возрастной элиминации (RRBЭ) людей с данным генотипом Hp в возрасте n и более лет на основе формулы для четырехпольных таблиц (Флейс Дж., 1989):

$$RR_{AE} = \frac{P_a \times P_{c+d}}{P_c \times P_{a+b}}, \quad (1)$$

where P_a is given genotype proportion in the junior age-group individuals; P_b is given genotype proportion in the senior age-group individuals; P_c is a proportion of rest genotypes in the junior age-group individuals; P_d is a proportion of rest genotypes for individuals in the senior age-group.

RR_{AE} indicates what chances the given genotype individual-carrier have to drop out the population upon attaining the n -age. At the same time, $RRAE$ is 1 for all genotypes in the population; at an increase of it the age elimination rises, and falls with its decrease.

ALE for individuals with the given genotype, who attained the n -age, ALE_{NG} , was estimated through the following equation proposed by us:

$$ALE_{NG} = \frac{ALE_N}{RR_{AE}}, \quad (2)$$

where ALE_N is ALE for individuals in the general population who have attained the n -age.

Total ALE for individuals with the given genotype (ALE_{TG}) was found with the equation:

$$ALE_{TG} = n_{years} + ALE_{NG} \quad (3)$$

ALE for individuals from the total population with the known genotype distribution (ALE_{PG}) was estimated with the equation:

$$ALE_{PG} = (ALE_{TGi} P_j), \quad (4)$$

where ALE_{TGi} is ALE for individuals with the given genotype, P_j is a frequency of the given population genotype.

RESULTS AND DISCUSSION

We have revealed earlier several age-specific peculiarities of the distribution estimate of genetic markers of the nuclear industry facility workers under examination (Telnov V.I., 1997). They were characterized with different trends in age-specific alterations of Hp genotypes in individuals at their 60 years and older exposed to relatively low (decrease in individual quota with the 2-2 genotype) and rather high doses of ionizing radiation (decrease of individual quota with the 2-1 genotype). For the latter group, a significant relationship of the age-specific alterations with exposure to total external γ -irradiation doses over 4Gy and/or ^{239}Pu incorporation over 1.48 kBq was revealed. An increase in the Hp 1-1 frequency was common for the age-specific pattern of the Hp genetic system among exposed individuals to relatively low and high doses. Table 1 shows value distribution of Hp genotypes, $RRAE$, and ALE

$$RR_{BЭ} = \frac{P_a \times P_{c+d}}{P_c \times P_{a+b}} \quad (1)$$

где P_a - доля данного генотипа у лиц младшей возрастной группы, P_b - доля данного генотипа у лиц старшей возрастной группы, P_c - доля остальных генотипов у лиц младшей возрастной группы, P_d - доля остальных генотипов у лиц старшей возрастной группы.

$RR_{BЭ}$ показывает каковы шансы носителя данного генотипа выбыть из популяции по достижении возраста n лет. При этом $RR_{BЭ}$ всех генотипов в популяции равен 1, при его увеличении возрастная элиминация повышается, при уменьшении - снижается.

СППЖ для людей с данным генотипом, достигших возраста n лет, ($СППЖ_{NG}$) определяли по предложенной нами формуле:

$$СППЖ_{NG} = \frac{СПЖ_N}{RR_{BЭ}} \quad (2)$$

где $СППЖ_N$ - СППЖ для лиц в общей популяции, достигших возраста n лет.

Общую (полную) СППЖ для людей с данным генотипом ($СППЖ_{OG}$) определяли по формуле:

$$СППЖ_{OG} = n_{лет} + СППЖ_{NG} \quad (3)$$

СППЖ для людей из общей популяции с известным распределением генотипов ($СППЖ_{PG}$) определяли по формуле:

$$СППЖ_{PG} = (СППЖ_{OGi} \times P_j) \quad (4)$$

где $СППЖ_{OGi}$ - СППЖ для людей с данным генотипом, P_j - частота данного генотипа в популяции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее при оценке распределения генетических маркеров у обследованных работников предприятия атомной промышленности нами были выявлены определенные возрастные особенности (Тельнов В.И., 1997). Они заключались в различной направленности возрастных изменений генотипов Hp у людей 60 и более лет, облученных в относительно малых (снижение доли лиц с генотипом 2-2) и более значительных дозах (снижение доли лиц с генотипом 2-1). При этом в последней группе установлена достоверная зависимость возрастных изменений от внешнего γ -облучения в суммарных дозах более 4Гр или (и) инкорпорации ^{239}Pu более 1,48 кБк. Общим для возрастной динамики генетической системы Hp у людей, облученных в относительно малых и значительных дозах, было повышение частоты Hp 1-1. В таблице 1 представлено распределение генотипов Hp, $RR_{BЭ}$ и показатели СППЖ у людей 60 и более лет, подвергшихся от-

for individuals aged 60 being exposed to relatively low radiation doses (total external g-irradiation doses up to 1Gy; and ²³⁹Pu incorporation, not more than 1.48 kBq). One should note that ALE for individuals, having attained 60 years old, was 15.6 years in general city population.

носителем меньшему радиационному воздействию (суммарные дозы внешнего g-облучения до 1 Гр или (и) инкорпорация ²³⁹Pu не более 1,48 кБк). Отметим, что СППЖ для лиц, достигших возраста 60 лет в общей популяции города (СППЖН), составила 15,6 лет.

ALE FOR INDIVIDUALS WITH DIFFERENT HP GENOTYPES, HAVING ATTAINED 60 YEARS OLD AND BEING EXPOSED TO LOW DOSES

TABLE 1

ОЦЕНКА СППЖ У ЛЮДЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ В МАЛЫХ ДОЗАХ, С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ НР, ДОЖИВШИХ ДО ВОЗРАСТА 60 ЛЕТ

ТАБЛИЦА 1

Age-groups	n	Hp genotypes		
		1-1	2-1	2-2
1. < 60 years	1015	13.2%	48.7%	38.1%
2. ≥ 60 years	99	21.2%	49.5%	29.3%
RR _{AE}		0.73	0.99	1.21
ALE _{NG} , years		21.4	15.8	12.9
ALE _{NG} - ALE _N , years		+5.8	+0.2	-2.7
ALE _{TG} , years		81.4	75.8	72.9

Note: "+" here and further, an increase in ALE_{NG}, "-" its reduction; other notes in the text.

Примечание: здесь и далее знак "+" указывает на увеличение СППЖНГ, а знак "-" - на ее сокращение; остальные пояснения в тексте.

Table 2 presents the genotype distribution of Hp, RRAE and ALE for individuals over 60 years exposed to significant radiation impact (total external γ-irradiation doses over 1Gy; and those from ²³⁹Pu incorporation, over 1.48 kBq).

В таблице 2 представлено распределение генотипов Нр, RРвэ и СППЖ у людей 60 и более лет, подвергшихся значительному радиационному воздействию (суммарные дозы внешнего γ-облучения более 1Гр и (или) инкорпорация ²³⁹Pu более 1,48 кБк).

ALE FOR INDIVIDUALS WITH DIFFERENT HP GENOTYPES, HAVING ATTAINED 60 YEARS OLD AND BEING EXPOSED TO RATHER HIGH DOSES

TABLE 2

ОЦЕНКА СППЖ У ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ НР, ДОЖИВШИХ ДО 60 ЛЕТ, ОБЛУЧЕННЫХ В ЗНАЧИТЕЛЬНЫХ ДОЗАХ

ТАБЛИЦА 2

Age-groups	n	Hp genotypes, %		
		1-1	2-1	2-2
1. < 60 years	1015	12.9	49.3	37.8
2. ≥ 60 years	129	20.1	41.1	38.8
RR _{AE}		0.75	1.18	0.98
ALE _{NG} , years		20.8	13.2	15.9
ALE _{NG} - ALE _N , years		+5.2	-2.4	+0.3
ALE _{TG} , years		80.8	73.2	75.9

Tables 1 and 2 show that the reduction of ALE value is observed for individuals with Hp 2-2, who attained the age over 60 years old and were exposed to low doses, and for individuals with Hp 2-1, who attained the age over 60 years old and were exposed to significant doses. In both cases ALE was maximal for individuals with genotype Hp 1-1.

Из данных, представленных в таблицах 1 и 2 видно, что сокращение СППЖ наблюдается у людей облученных в малых дозах с генотипом Нр 2-2, достигших возраста 60 и более лет, а также у облученных в значительных дозах людей с генотипом Нр 2-1, достигших возраста 60 и более лет. При этом в том и другом случаях СППЖ у людей с генотипом 1-1 была максимальной.

The further analysis of age-specific alterations was performed to determine the possible contribution of radiation factor into the ALE changes for individuals from the senior age-group, who were exposed to relatively low doses. Table 3 demonstrates that the genotype distribution of Hp, RRAE and ALE were similar for these individuals over a range of total external g-irradiation doses 0.01 - 1Gy and/or over a range of ²³⁹Pu incorporation levels from 0 to 1.48 kBq.

Для оценки возможного вклада радиационного фактора в изменение СППЖ у лиц старшей возрастной группы, облученных в относительно малых дозах, был проведен дальнейший анализ возрастных изменений с учетом доз внешнего и внутреннего облучения. Как видно из табл. 3, распределение генотипов Нр, RРВЭ и показатели СППЖ были практически одинаковыми у этих лиц в диапазоне суммарных доз внешнего гамма-облучения от 0,01 до 1Гр) или (и) в диапазоне уровней инкорпорации ²³⁹Pu 0-1,48 кБк.

TABLE 3

ALE FOR INDIVIDUALS WITH DIFFERENT HP GENOTYPES AGED 60 YEARS OLDER AND OVER,
WHO WERE EXPOSED TO RELATIVELY LOW DOSES OF VARIOUS EXPOSURE LEVELS

ТАБЛИЦА 3

ОЦЕНКА СППЖ У ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ НР 60 И БОЛЕЕ ЛЕТ, ОБЛУЧЕННЫХ В ОТНОСИТЕЛЬНО МАЛЫХ ДОЗАХ, ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Group	n	Hp genotypes, %		
		1-1	2-1	2-2
1. Comparisons (< 60 years)	1015	13.2%	48.7%	38.1%
2. ≥60 years; doses from γ-rays, 1-49 cGy; and/or ²³⁹ Pu, 0 - < 0.74 kBq; RR _{AE} ALE _{NG} , years ALE _{NG} - ALE _N , years ALE _{TG} , years	55	20.8% 0.74 21.1 +5.5 81.1	48.7% 0.97 16.1 +0.5 76.1	38.1% 1.22 12.8 -2.8 72.8
3. ≥60 years; doses from γ-rays, 50-100 cGy; and/or ²³⁹ Pu, 0.74-1.48 kBq RR _{AE} ALE _{NG} , years ALE _{NG} - ALE _N , years ALE _{TG} , years	44	22.2% 0.71 22.0 +6.3 82.0	48.2% 1.01 15.4 -0.2 75.4	29.6% 1.20 13.0 -2.6 73.0

The similar analysis was carried out for individuals from the senior group (over 60 years old) with significant radiation doses. Table 4 shows reducing of ALE for individuals with Hp 2-1, who were exposed to total external irradiation dose from over 4Gy and/or ²³⁹Pu incorporation over 1.48 kBq, in comparison with a group of individuals being exposed to lower radiation doses.

Подобный анализ был проведен и в старшей возрастной группе (≥60 лет) при значительном радиационном воздействии. Как видно из таблицы 4, при суммарной дозе внешнего гамма-облучения более 4Гр или (и) инкорпорации ²³⁹Pu больше 1,48 кБк установлено сокращение СППЖ у людей с генотипом Нр 2-1 по сравнению с группой лиц, получивших меньшее радиационное воздействие (таблица 4).

TABLE 4

ALE FOR INDIVIDUALS WITH DIFFERENT HP GENOTYPES AGED 60 YEARS OLD AND OVER,
WHO WERE EXPOSED TO SIGNIFICANT DOSES AT VARIOUS EXPOSURE LEVELS

ТАБЛИЦА 4

ОЦЕНКА СППЖ У ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ НР 60 И БОЛЕЕ ЛЕТ, ОБЛУЧЕННЫХ В ЗНАЧИТЕЛЬНЫХ ДОЗАХ, ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Group	n	Hp genotypes*		
		1-1	2-1	2-2
1. Comparisons (< 60 years)	1015	13.2%	48.7%	38.1%
2. ≥60 years; doses from γ-rays, 1-4 Gy; and/or ²³⁹ Pu ≤1.48 kBq RR _{AE} ALE _{NG} , years ALE _{NG} - ALE _N , years ALE _{TG} , years	65	18.5% 0.80 19.5 +3.9 79.5	47.7% 1.02 15.3 -0.3 75.3	33.8% 1.10 14.2 -1.4 74.2
3. ≥ 60 years; doses from γ-rays > 4Gy; and/or ²³⁹ Pu > 1.48 kBq RR _{AE} ALE _{NG} , years ALE _{NG} - ALE _N , years ALE _{TG} , years	64	21.9% 0.72 21.7 +6.1 81.7	34.4% 1.34 11.6 -4.0 71.6	43.8% 0.89 17.5 +1.9 77.5

Note: *given in %.

Примечание: *представлены в %.

The information on cardiovascular pathology and diabetes mellitus, which make a significant contribution into the population mortality in some developed countries, was obtained from medical records in order to clarify specific causes of the genotype age-related elimination in individuals under examination (Kositsky G.I., 1987; Masovetsky A.G., Velikov V.K., 1987). Individuals with different Hp genotypes were compared due to radiation (total external γ-exposure doses and/or from ²³⁹Pu incorporation) and main biological factors (age-gender-specific composition). We have previously revealed deviations in the genotype distri-

Для выяснения некоторых конкретных причин возрастной элиминации генотипов у обследованных людей из медицинской документации была получена информация о сердечно-сосудистой патологии и сахарном диабете, вносящих существенных вклад в смертность населения в развитых странах (Косицкий Г.И., 1987; Мазовецкий А.Г., Великов В.К., 1987). Лица с разными генотипами Нр были сопоставимы по радиационным (суммарные дозы внешнего гамма-облучения или (и) инкорпорация ²³⁹Pu) и основным биологическим факторам (возрастно-половой состав). Ранее нами были обнаружены отклонения в распределении генотипов Нр в

bution of Hp toward reduction in the 2-2 homozygotes and some increase in the 1-1 homozygotes among individuals over 59 years suffering with diabetes mellitus, hypertension and those survived myocardial infarction (Telnov V.I., 1997).

Table 5 shows the distribution of Hp genotypes in individuals of 60 years old and over being diagnosed with the above-mentioned diseases. Relative risks, ALE values, and changes of ALE indices were determined for such diseases (with respect to the lifespan in the control group), for which at the same time age-specific dynamics was found (table 6).

сторону снижения гомозигот 2-2 и некоторого повышения числа гомозигот 1-1 среди людей старше 59 лет, страдающих сахарным диабетом, гипертонической болезнью и перенесших инфаркт миокарда (Тельнов В.И., 1997).

В таблице 5 представлено распределение генотипов Hp у людей 60 и более лет с выделенными заболеваниями. Для этих заболеваний, при которых обнаружилась возрастная динамика, были определены относительный риск, СППЖ, а также изменение СППЖ относительно продолжительности жизни для контрольной группы (таблица 6).

DISTRIBUTION OF Hp GENOTYPES IN INDIVIDUALS AGED 60 YEARS OLD AND OVER WITH VARIOUS DISEASES

TABLE 5

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ Hp У ЛЮДЕЙ В ВОЗРАСТЕ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ТАБЛИЦА 5

Disease	Age, years	n	Hp genotypes, %		
			1-1	2-1	2-2
Control	< 60	404	13.4	48.0	38.6
Myocardial infarction	≥ 60	29	24.1	51.7	24.1
Hypertension	≥ 60	63	20.6	50.8	28.6
Diabetes	≥ 60	33	21.2	57.6	21.2

TABLE 6

RELATIVE RISKS (RR) FOR AGE ELIMINATION, AVERAGE LIFE EXPECTANCY (ALE), AND ALE CHANGES FOR INDIVIDUALS-CARRIERS OF HP GENOTYPES AGED 60 YEARS AND OVER WITH DIFFERENT DISEASES

ТАБЛИЦА 6

ОЦЕНКА ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА (RR) ВОЗРАСТНОЙ ЭЛИМИНАЦИИ, СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ПРЕДСТОЯЩЕЙ ЖИЗНИ (СППЖ) И ИЗМЕНЕНИЙ СППЖ У НОСИТЕЛЕЙ ГЕНОТИПОВ Hp В ВОЗРАСТЕ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Disease	Index	Hp genotypes, %		
		Hp 1-1	Hp 2-1	Hp 2-2
Myocardial infarction	RR	0.67	0.93	1.38
	ALE	23.3	16.8	11.3
	ALE changes, years	+7.7	+1.2	-4.3
Hypertension	RR	0.75	0.95	1.24
	ALE	20.7	16.4	12.6
	ALE changes, years	+4.9	+0.8	-3.0
Diabetes	RR	0.74	0.83	1.47
	ALE	21.1	18.9	10.6
	ALE changes, years	+5.5	+3.2	-5.0

Thus, having based on the obtained results, we can indicate two types of ALE changes for individuals with different genotypes, i.e. radiation and non-radiation ones. Non-radiation type is characterized with the ALE reduction in the following order: Hp 1-1 > Hp 2-1 > Hp 2-2 (see tables 1 and 3); and radiation type is characterized with the ALE reduction as Hp 1-1 > Hp 2-2 > Hp 2-1 (see tables 2 and 4).

Следовательно, на основании полученных результатов можно говорить о двух вариантах различий СППЖ у людей с разными генотипами - нерадиационном и радиационном. Нерадиационный вариант характеризуется сокращением СППЖ в порядке Hp 1-1 > Hp 2-1 > Hp 2-2 (см. таблицы 1 и 3), а радиационный - сокращением СППЖ в порядке Hp 1-1 > Hp 2-2 > Hp 2-1 (см. таблицы 2 и 4).

Genetic structure analysis in the Mayak workers' children performed by the above-mentioned genetic markers has revealed significant changes in genotype distribution of Hp and alleles in individuals, whose parents had received total external γ -irradiation doses (gonad doses) over 2Gy by the conception time (table 7). These changes were characterized with a significant increase in the 2-2 homozygotes and Hp2 allele frequency. At the same time, they did not depend on an antenatal ionizing radiation dose and non-radiation factors. The results testify to a gametal selection toward the 2-2 homozygotes in the overexposed individuals' families.

При анализе генетической структуры детей работников ПО "Маяк" по названным выше генетическим маркерам были установлены существенные изменения в распределении генотипов и аллелей Hp у лиц, чьи родители получили к моменту зачатия суммарные дозы внешнего γ -облучения, то есть гонадные дозы, более 2Гр (таблица 7). Эти изменения характеризовались достоверным увеличением числа гомозигот 2-2 и частоты аллели Hp2. При этом они не зависели от дозы антенатального облучения и нерадиационных факторов. Полученные результаты свидетельствуют о наличии гаметического отбора в семьях переобученных людей в сторону гомозигот 2-2.

FREQUENCY OF HP GENOTYPES AND ALLELES IN THE OFFSPRING DEPENDING ON PARENTS' TOTAL EXPOSURE DOSE BY THE CONCEPTION MOMENT

ТАБЛИЦА 7

ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ГАПТОГЛОБИНА У ПОТОМКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУММАРНОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОЙ РОДИТЕЛЯМИ К МОМЕНТУ ЗАЧАТИЯ

Groups of children	Parents' exposure doses	n	Hp genotypes			Alleles	
			1-1	2-1	2-2	Hp ¹	Hp ²
1	Control (0)	205	13.7%	50.7%	35.6%	0.389	0.611
2	Main including:	511	13.7%	44.2%	42.1%	0.358	0.642
3	less 2Gy	371	14.3%	46.4%	39.3%	0.375	0.625
4	over 2Gy	140	12.1%	38.6%*	49.3%*	0.314	0.686
Total		716	$X^2_{1-2}=$ $X^2_{1-3}=1.05$ $X^2_{1-4}=6.43^b$ $X^2_{3-4}=4.11^a$			$X^2_{1-2}=$ $X^2_{1-3}=0.21$ $X^2_{1-4}=3.85^b$ $X^2_{3-4}=2.97^a$	

Note: Xn-m indicates differences in the distribution of genotypes and alleles between corresponding groups; * significant changes ($p < 0.05$) in frequency of genotypes versus the control; ap<0.1; bp<0.05.

Примечание: Xn-m различия в распределении генотипов и аллелей между соответствующими группами; * достоверные различия ($p < 0,05$) в частоте генотипов по отношению к контролю; ap<0,1; bp<0,05.

Having based on the non-radiation type of ALE changes in individuals with different Hp genotypes and data from table 7, we performed comparative estimations of ALE were carried out for the offspring of exposed and non-exposed individuals with use of Eq. (4). Table 8 demonstrates that ALE was reduced by 0.18 years in the group of exposed individuals' offspring in comparison with non-exposed individuals. At that, ALE was reduced by 0.07 years in the offspring group, whose parents had total external γ -irradiation doses from less than 2Gy by the conception time. ALE was reduced by 0.5 years in the group of offspring, whose parents had received total external γ -irradiation doses 2Gy. Therefore, these findings testify to genetic polymorphism critical role of differences in the life expectancy for individuals with different genotypes. It is obvious that non-radiation factor, particularly cardiovascular and other pathologies (non-radiation ALE changes) results in reduction of ALE for individuals with Hp 2-2 at low radiation doses. The ALE reduction for individuals with Hp 2-1 at significant radiation doses (radiation type of ALE changes) can be explained with the excess morbidity and mortality of oncoidiseases, which confirms the population-genetic observation results that indicated a higher carcinogenic risk for individuals-carriers of the given genotype in comparison with the others (Beckman G. et al. 1986; Mitchell R.J. et al. 1988).

Исходя из нерадиационного варианта изменения СППЖ у людей с разными генотипами Hp и данных таблицы 7, мы выполнили сравнительную оценку СППЖ у потомков облученных и необлученных людей с использованием формулы 4. Как видно из таблицы 8, по сравнению с СППЖ потомков необлученных людей, во всей группе потомков облученных СППЖ меньше на 0,18 года. При этом в группе потомков, чьи родители к моменту их зачатия получили суммарные дозы внешнего γ -облучения менее 2Гр, СППЖ была уменьшена на 0,07 года, а в случае превышения дозы 2Гр - практически на 0,5 года. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значении генетического полиморфизма в неодинаковой ожидаемой продолжительности жизни людей, имеющих разные генотипы. Очевидно, что причиной сокращения СППЖ у людей с генотипом Hp 2-2 при воздействии малых доз являются нерадиационные факторы, в частности сердечно-сосудистая и другая патология (нерадиационный вариант изменения СППЖ). Сокращение СППЖ у людей с генотипом Hp 2-1 при значительном радиационном воздействии (радиационный вариант) может быть объяснено повышенной заболеваемостью и последующей смертностью от онкологических заболеваний, что согласуется с результатами популяционно-генетических наблюдений, свидетельствующих о более высоком канцерогенном риске у носителей этого генотипа по сравнению с другими (Beckman G. et al. 1986; Mitchell R.J. et al. 1988).

TABLE 8

ALE FOR EXPOSED AND NON-EXPOSED INDIVIDUALS' OFFSPRING

ТАБЛИЦА 8

ОЦЕНКА СППЖ У ПОТОМКОВ ОБЛУЧЕННЫХ И НЕОБЛУЧЕННЫХ ЛЮДЕЙ

Groups of children	Parents' exposure doses *	n	ALE, years	
			Total	Changes
1	Control (0)	205	75.53	-
2	Main including:	511	75.35	- 0.18
3	less 2Gy	371	75.46	- 0.07
4	over 2Gy	140	75.05	- 0.48

Note: * at the conception time.

Примечание: * - на момент зачатия

The analysis has revealed significant shifts in the H_p type distribution of genetic markers in the nuclear workers' offspring, especially an increased proportion of H_p 2-2 at parents' external g-irradiation doses over 2Gy by the conception time. Based on the non-radiation type of genotypic differences in ALE, the preliminary ALE calculations were performed for this offspring group, which revealed the ALE reduction by 0.5 years versus the control.

REFERENCES

Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М.: Наука, 1989, 328 с.
[*Altukhov Y.P.* Genetic processes in the populations. M.: Science, 1989, 328 p.]

Алтухов Ю.П. Аллозимная гетерозиготность, скорость полового созревания и продолжительность жизни. Генетика, 1998; 34(7): 908-919.
[*Altukhov Y.P.* Allozyme heterozygosity, pubescence rate and life expectancy. Genetics, 1998; 34(7): 908-919]

Алтухов Ю.П., Шереметьева В.А. Гетерозиготность генома и долголетие человека. Доклады академии наук, 2000; 371(5): 710-713.
[*Altukhov Y.P., Sheremet'yeva V.A.* Genomic heterozygosity and human life expectancy. Theses of Science Academy, 2000; 371(5): 710-713]

Воейков В.Л. Био-физико-химические аспекты старения и долголетия. Успехи геронтологии, 2002; вып. 9: 261-277.
[*Voeykov V.L.* Bio-physical-chemical aspects of aging and life expectancy. Successes of Gerontology, 2002; Issue 9: 261-277]

Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1986, 167 с.
[*Gavrilov L.A., Gavrilova N.S.* Lifespan Biology. M.: Science, 1986, 167 p.]

Долматова И.Ю., Рафиков Х.С. Использование генетико-биохимических подходов к оценке адаптации человека в условиях химического производства. Второй Всес. съезд мед. ген.: Тез. докл. М.: Минздрав СССР, 1990, с.133.
[*Dolmatova I.Y., Rafikov Kh.S.* Application of genetic-biochemical approaches to estimation of human adaptation in terms of chemical production. Second Union Congress on Medical Genetics: Theses. M.: USSR Health Department, 1990, p.133]

Мазовецкий А.Г., Великов В.К. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1987, 288 с.
[*Mazovetsky A.G., Velikov V.K.* Sugar Diabetes. M.: Medicine, 1987, 288 p.]

Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. Л.: Медицина, 1974. 384 с.
[*Merkov A.M., Polyakov L.E.* Sanitary Statistics. L.: Medicine, 1974, 384 p.]

Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991, 464 с.
[*Moscalev Y.I.* Late Consequences of Ionizing Radiation. M.: Medicine, 1991, 464 p.]

В результате анализа генетических маркеров выявлены существенные сдвиги в распределении типов H_p у потомков работников, в частности повышение доли типа H_p 2-2 при дозах внешнего гамма-облучения более 2Гр, полученных родителями к моменту зачатия. На основании нерадиационного варианта генотипических различий в СППЖ для этой группы потомков проведен предварительный расчет СППЖ, который свидетельствует об ее уменьшении на 0,5 лет по сравнению с контролем.

Косицкий Г.И. (Ред.) Превентивная кардиология. М.: Медицина, 1987, 512 с.
[*Kositsky G.I.* (Ed.) Preventive Cardiology. M.: Medicine, 1987, 512 p.]

Тельнов В.И. Возрастная динамика распределения генетических маркеров в облученной популяции. Генетическая система гаптоглобина. Генетика, 1997; 33(10): 1406-1413.
[*Telnov V.I.* Age-specific pattern of genetic markers distribution in the exposed population. Genetic haptoglobin system. Genetics, 1997; 33(10): 1406-1413]

Урланис Б.Ц. Эволюция продолжительности жизни. М.: Статистика, 1978, 309 с.
[*Urulanis B.C.* Evolution in the Life Expectancy. M.: Statistics, 1978, 309 p.]

Флейс Дж. Статистические методы для изучения долей и пропорций. М.: Финансы и статистика, 1989, 319 с.
[*Fleis J.* Statistical Methods to Study Fractions and Proportions. M.: Finances and Statistics, 1989, 319 p.]

Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука, 1988, 239 с.
[*Frolkis V.V.* Aging and Enhancing of the Life Expectancy. L.: Science, 1988, 239 p.]

Beckman G. et al. Haptoglobin groups and lung cancer. Hum. Hered., 1986; 36(3): 123-133.

Finch C.E., Tanzi R.E. Genetics of aging. Science, 1997; 278(17): 407-411.

Johnson T.E. Genetic influences on aging. Experimental Gerontology, 1997; 32(1/2): 11-22.

Mitchell R.J. et al. Association between two serum protein haptoglobin, transferring, and leukemia. Hum. Hered., 1988; 38(3): 144-150.

Muir A., Whitfield J.B. Alpha-1-antitrypsin (protease inhibitor) phenotypes and longevity. Hum. Hered., 1990; 40(1): 22-28.

Sell D.R. et al. Longevity and the genetic determination of collagen glycoxidation kinetics in mammalian senescence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Biochemistry, 1996; 93: 485-490.

Schwain B.K. et al. Genetic variation in serum protein in relation to disease. Med. Biol., 1980; 58(5): 246-263.