

ИЗУЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

УДК [57+61]:539.1.04

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ПОТОМСТВА ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

© 2009 г. А. М. Лягинская*, А. Р. Туков, В. А. Осипов, А. П. Ермалицкий, О. Н. Прохорова
ФГУ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Исследована частота и структура врожденных пороков развития (ВПР) у детей ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, подвергшихся внешнему γ -облучению в дозах до 25 сГр. Всего обследовано 2379 новорожденных, у которых выявлено 318 ВПР. Полученные результаты сопоставлены с ранее опубликованными данными о рождении детей с ВПР в семьях отцов, подвергшихся облучению в связи с профессиональной деятельностью на предприятиях атомной промышленности, аварийному облучению, облучению в результате взрывов атомных бомб в Японии, и обсуждены с позиций основных положений радиационной генетики. Общая частота ВПР, частота 21 формы ВПР, учитываемых в Международном регистре ВПР, и частота 9 форм наиболее тяжелых ВПР с высоким вкладом мутационной компоненты у детей ликвидаторов достоверно выше, чем в среднем по Российской Федерации. Выявлена зависимость частоты ВПР у детей от доз облучения отцов-ликвидаторов. Зависимость частоты ВПР от времени до зачатия, прошедшего после работы, носит дугообразный характер с пиком подъема через 2–3 года и снижением через 6–7 лет.

Врожденные пороки развития (ВПР), малые дозы радиации, ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, профессиональное облучение, аварийное облучение, облучение при взрыве атомных бомб, генетические эффекты.

Врожденные пороки развития (ВПР) представляют собой структурные дефекты, которые имеют место при рождении и не зависят от времени диагностирования: в период новорожденности или позже в постнатальном периоде жизни. Врожденные пороки у человека встречаются примерно у 6–7% новорожденных. Однако дети с пороками развития – это лишь часть выживших из значительно большего числа эмбрионов с ВПР, которые погибли на одной из стадий внутриутробного развития. По этиологии ВПР обусловлены:

- генными мутациями – 5–6%;
- хромосомными аномалиями – 5–6%;
- внешне-средовыми и материнскими факторами – 5–6%;
- многофакторные – 50%;
- неясной этиологии – 30%.

Примерно 45% всех ВПР могут быть связаны с генетическими повреждениями половых клеток, а 10–11% из них четко связаны с конкретными повреждениями генома половых клеток [1–3].

Повреждения генома половых клеток, проявляющиеся в виде генных мутаций и хромосомных аномалий, реализуются в потомстве врожденными пороками развития, хромосомными болезнями

и летальностью как в период внутриутробного развития, так и в постнатальный период жизни.

Показатели частоты ВПР в значительной мере зависят от времени их выявления, диагностических критериев и методов выявления. В настоящее время разработаны стандартизированные системы регистрации ВПР для оценки их распространенности в тех или иных странах или на отдельных территориях, и проведения сравнительного анализа.

Наиболее распространенным подходом к оценке частоты ВПР является учет всех возможных форм ВПР у детей первого года жизни или регистрируемых при рождении в соответствии с МКБ-10. Этот подход позволяет проводить сравнительный анализ между отдельными группами населения.

Другим распространенным методом является регистрация ВПР по правилам Международного регистра “EUROCAT”, согласно которому учету подлежат 21 нозологическая форма наиболее тяжелых аномалий, которые отличаются простотой диагностики. Третьим методом является регистрация 9 форм наиболее тяжелых и “легко” регистрируемых ВПР. К таким ВПР отнесены: анэнцефалия, спинномозговая грыжа, расщепление губы или нёба, полидактилия, редукционные пороки конечностей, атрезия пищевода, атрезия ануса, синдром Дауна и множественные врожденные пороки развития (МВПР). Эти ВПР выявляются с высокой точностью и частотой

*Адресат для корреспонденции: 123182 Москва, ул. Живописная, 46, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; тел./факс: (499) 193-45-73; 193-11-11; e-mail: fmbc-fmba@bk.ru.

1 : 10000. Этот метод позволяет проводить сравнительный анализ их распространенности в популяции с мировыми данными [4].

Генетические последствия действия ионизирующего излучения на половые клетки достаточно полно изучены в опытах на животных. Оценка генетических последствий воздействия радиации на человека остается до настоящего времени предметом для обсуждения.

Цель настоящего исследования — оценка частоты и структуры ВПР, как показателя генетических эффектов в первом поколении детей, отцы которых участвовали в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986—1987 гг., получили дозы внешнего облучения до 25 сГр и более и дополнительное внутреннее облучение.

ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ ДАННЫХ ПО РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЧАСТОТЕ ВПР У ПОТОМСТВА ОБЛУЧЕННЫХ ОТЦОВ

Наиболее корректные оценки генетических последствий у человека могут быть получены при исследовании потомства отцов, поскольку мужские половые клетки в отличие от женских участвуют в формировании нового организма только своим генетическим материалом [2].

Данные о последствиях воздействия ионизирующего излучения на геном половых клеток человека весьма ограничены. Основное число исследований относится к определению радиационно-индуцированной частоты ВПР у потомства, поскольку преобладающую часть генетических расстройств составляют врожденные уродства и многофакторные не регулярно наследуемые хромосомные болезни [5]. В последние годы все шире используется метод индикации генетических повреждений генома половых клеток родителей путем цитогенетической индикации нестабильности генома в лимфоцитах потомства вследствие трансгенерационной передачи потомству повреждений генома родителей.

Основными материалами по исследованию генетических последствий облучения у человека до последнего времени являлись данные обследования больших контингентов лиц, подвергшихся облучению при взрыве атомных бомб в Японии [6—12]. Опубликованы неоднозначно оцениваемые данные об увеличении случаев ВПР, мертворожденности и смертности детей, отцы которых пережили облучение от взрывов атомных бомб в дозах 100—150 сГр.

Незначительное увеличение смертности детей в течение 17 лет отмечено в работах [6, 7]. Полученные данные позволили вычислить дозу, удваивающую спонтанную частоту мутаций, равную 0.46 Гр для мужчин при однократном облучении и 1.38 Гр — при хроническом облучении. Облучение

отцов при взрыве атомной бомбы привело к статистически значимому увеличению репродуктивных потерь в виде повышенной смертности детей от ВПР [8]. Радиационные потери составили 1% на 1 р гонадной дозы.

Опубликованы данные об увеличении в семьях облученных отцов смертности детей от ВПР, достоверные в одних исследованиях [8] и недостоверные в других [9—10]. В исследованиях трансгенерационной передачи нестабильности генома детям от родителей, переживших атомную бомбардировку Хиросимы и Нагасаки, выявлена статистически недостоверная более высокая частота рождения детей с хромосомными аномалиями [10—11].

Данные по генетическим эффектам профессионального облучения мужчин немногочисленны. Выявлено учащение выкидышей у жен и ВПР у детей врачей-рентгенологов при зачатии в сроки, близкие к предшествующему облучению [13—15]. Установлена связь с дозой облучения частоты выкидышей (относительный риск 1.67), ВПР (относительный риск 10.0), мертворождений (относительный риск 7.0) и стерильности (относительный риск 4.5) [15].

Высокий риск ВПР у новорожденных персонала торпедных реакторных судов выявлен в Норвегии. Повышенный риск ВПР, ассоциированный с работой отцов, составил 4.0. Риск мертворождаемости — 4.1 [16].

Доказательные данные о связи генетических эффектов у человека при облучении в низких дозах приведены в работе [17]. Выявлено статистически значимое увеличение мертворождаемости детей с ВПР нервной трубки. Установлена положительная связь между мертворождениями и облучением отцов. Относительный риск увеличения мертворождаемости составил 1.24 при облучении отца в дозе 100 и более мЗв [17].

Повышение случаев мертворождаемости в семьях отцов — работников ядерного предприятия в Селлафилде, показано в работе [18]. Положительная связь была найдена между вероятностью смерти на 28-й нед жизни плода и общей дозой облучения отца. Сделан вывод о том, что увеличение риска смертности плода на 28-й нед жизни является следствием повреждений генетических структур в половых клетках, приводящих к летальности плода [18].

Достоверная связь увеличения частоты ВПР у детей с облучением отцов, работавших на радиационно опасных производствах завода в Хенфорде (США), установленная в исследованиях [17], была подтверждена в другой работе [18]. Распространенность ВПР (в основном нервной трубки) у детей работников основных производств была в 1.3 раза выше, чем в контрольной группе: 80.4 и

Таблица 1. Показатели ранней младенческой смертности в зависимости от доз облучения отцов — персонала ПО “Маяк”, работавших на предприятии в период 1949–1959 гг. [20]

Дозовая группа, сГр	Показатель					
	мертворождения		младенческая смертность		перинатальные потери	
	абс.	на 1000	абс.	на 1000	абс.	на 1000
До 5	13	10.4 ± 1.7	31	25.5 ± 2.7	26	20.7 ± 2.4
5–100	18	14.7 ± 2.1	32	27.6 ± 2.8	32	27.2 ± 2.8
Свыше 100	12	9.6 ± 1.7	19	16.2 ± 2.1	25	20.3 ± 2.4
Всего (детей 3405)	43	12.5 ± 1.9	82	24.1 ± 2.6	83	24.1 ± 2.6

61.2 на 1000 живых новорожденных соответственно [18].

Опубликованы данные исследования частоты широко распространенных ВПР у детей, родители которых работали на ядерном предприятии “Тагариг” (Индия) и подверглись длительному воздействию облучения в диапазоне доз от 10 до 400 мЗв/год. Выявлена достоверно более высокая частота ВПР у новорожденных детей в группе работающих отцов (17.1 ± 3.2 на 1000 по сравнению с детьми контрольной группы 9.6 ± 3.6 на 1000 [19].

У детей персонала завода “Маяк”, отцы которых подверглись облучению в дозах 5–100 сГр (в 1949–1959 гг.), выявлен более высокий, чем в контрольной группе, уровень мертворождаемости (12.5 ± 1.9 и 2.9 ± 1.1 на 1000 соответственно, ранней неонатальной смертности (11.7 ± 1.8 и 4.5 ± 1.4 на 1000 соответственно), перинатальных потерь (24.1 ± 2.6 и 7.3 ± 1.7 на 1000 соответственно). Установлена связь частоты мертворождений и перинатальных потерь с облучением отца (табл. 2). В причинах смерти отмечено увеличение доли смерти от ВПР и перинатальных состояний. Эти показатели были достоверно выше, чем в когортах сравнения. Автором сделан основной вывод о реализации генетических эффектов в первом поколении детей, возникших в половых

Таблица 2. Распределение детей с ВПР по дозовым группам ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, находящихся на учете в регистре Рязанской области

Дозовая группа, сГр	Показатель		
	всего беременных	ВПР	
		абс.	на 1000
До 5	64	5	78.1 ± 33.5
5–10	74	10	135.1 ± 39.7
10–25	115	18	156.5 ± 33.0
По всем дозовым группам	253	33	130.4 ± 21.2

клетках вследствие облучения отцов в дозах, превышающих 5 сГр в сроки близкие к зачатию [20].

Публикации по частоте генетических последствий у мужчин репродуктивного возраста — участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, крайне ограничены. В работе [21] показано, что частота малых аномалий развития (стигмы дизэмбриогенеза) у детей, рожденных после работы отцов по ЛПА на ЧАЭС при облучении в дозах от 10 до 100 сГр, была в 2.5 раза выше, чем у детей, рожденных до аварии, а частота ВПР была выше в 2.6 раза. У детей, рожденных после работ отцов по ЛПА, выявлена более высокая частота aberrантных клеток ($3.42 \pm 0.81\%$) и хромосомных aberrаций ($2.81 \pm 0.41\%$). Стабильные повреждения хромосом составляли $1.61 \pm 0.35\%$, что превышало их уровень у детей, рожденных до аварии на ЧАЭС ($0.43 \pm 0.15\%$). Установлена корреляция между частотой стабильных поврежденных хромосом у отцов и их детей, родившихся после их работы по ЛПА [21].

Опубликованы данные о превышении частоты ВПР в 2.2–2.4 раза допустимого уровня, принятого НКДАР для оценки радиационного индуцированного риска (60 на 1000 живых новорожденных) у новорожденных детей при облучении участников ЛПА в дозах 5–10 сГр и выше [22].

У детей облученных отцов выявлен достоверно повышенный уровень хромосомных aberrаций по сравнению с детьми контрольной группы [23]. Сравнение радиочувствительности лимфоцитов детей, рожденных в семьях до работ по ЛПА и после (в 1986–1987 гг.), обнаружило достоверно повышенную частоту индуцирования хромосомных aberrаций в лимфоцитах у детей, рожденных после аварии на ЧАЭС, по сравнению с детьми, рожденными до работ отцов по ЛПА (46.75 ± 9.4 и 32.33 ± 10.73 соответственно).

Суммируя в целом изложенные данные о реализации генетических эффектов у детей облученных отцов следует подчеркнуть следующее: не выявлено статистически значимых данных об увеличении частоты ВПР и других генетических последствий у детей после однократного облуче-

ния отцов до зачатия при взрывах атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки. У детей врачей-рентгенологов, подвергшихся длительному профессиональному внешнему γ -облучению, но получены достоверные данные об увеличении случаев мертворождаемости, частоты ВПР и связи их частоты с профессиональным облучением отцов, работающих на предприятиях атомной промышленности, на предприятии "Маяк" в Российской Федерации, в течение длительного времени подвергавшихся внешнему и внутреннему облучению, а также у детей ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Следует отметить достаточно большое количество исследований, в которых сообщается о недопустимом превышении анализируемых показателей взаимосвязи "облучение—ответ". Согласно исследованиям [24], "... отсутствие связи доза—реакция не обязательно является доказательством против причинной связи. Связи, которые многократно выявляются в различных исследованиях одного и того же дизайна или в исследованиях с различным эпидемиологическим подходом, или при различных условиях экспозиции, более вероятно представляют причинную связь, чем изолированные наблюдения в единичных исследованиях. Различные сценарии увеличивают уверенность в причинной связи".

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Исследование выполнено на двух группах ликвидаторов. Первая группа включала 8021 ликвидатора репродуктивного возраста, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в 1986–1987 гг., находящихся на учете в отраслевом регистре Федерального медико-биологического агентства России (ФМБА РФ) и работающих в настоящее время на предприятиях атомной промышленности России. На основании базы данных отраслевого регистра проанализированы частота и структура ВПР у детей ликвидаторов, рожденных в период с 1987 по 1997 г. В анализ включены 2126 живорожденных детей в возрасте от 0 до 1 года и 285 случаев выявленных ВПР.

Распределение ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС отраслевого регистра по дозам внешнего облучения было следующим: до 4.9 сГр — 69.1%; 5.0–9.9 сГр — 12.6%; 10.0–19.9 сГр — 13.8% и более 20.0 сГр — 4.6%.

Вторая группа включала 902 ликвидатора последствий аварии на ЧАЭС в 1986 г., получивших дозы внешнего облучения от 0.5 до 25 сГр, постоянно проживающих в Рязанской области и находящихся на диспансерном учете в областной больнице. В анализ вошли 253 случая живорождения детей и 33 случая ВПР для оценки зависимости "доза—эффект" возможных генетических по-

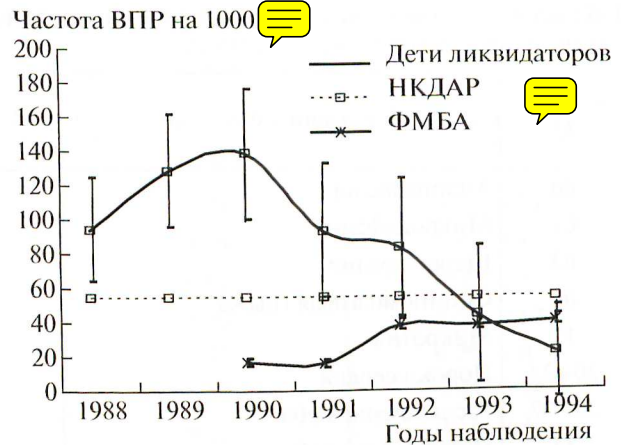


Рис. 1. Частота врожденных пороков развития у детей ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, у детей персонала предприятий ФМБА России и "норматив" НКДАР.

следствий, реализуемых у детей за счет облучения отцов.

Анализировали частоту и структуру всех ВПР, выявляемых при живорождении; частоту и структуру 21 формы "легко" диагностируемых ВПР, учитываемых в Международном регистре ВПР, частоту и структуру 9 наиболее тяжелых форм ВПР.

Всего в обобщенную группу для анализа частоты и структуры ВПР вошли 2379 живых новорожденных и детей до 1 года, отцы которых участвовали в работах по ЛПА на Чернобыльской АЭС в 1986–87 гг. и 318 случаев выявленных ВПР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных о деторождениях в семьях ликвидаторов показал, что 75% деторождений приходится на первые 4 года после окончания работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (1987–1991 гг.). Затем число деторождений сокращается до 1.8–1.4% в год (в 1996–1997 гг.) — рис. 1. Общая частота ВПР в объединенной группе 2379 детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС составила 133.67 ± 19.1 на 1000 новорожденных, что превышает допустимый уровень, принятый НКДАР для расчета радиационного риска в 2.2 раза.

Выявлена зависимость их частоты от доз облучения отцов — ликвидаторов (табл. 2). Частота рождения детей с ВПР в дозовых группах ликвидаторов до 5, 5–10 и 10–25 сГр составила соответственно 78.1 ± 33.5 ; 135.1 ± 39.7 и $156.5 \pm 33.0\%$ (коэффициент корреляции 0.9). Частота ВПР в дозовой группе 5–10 сГр недостоверно, а в дозовой группе 10–25 сГр достоверно превышает этот показатель в дозовой группе до 5 сГр [23].

Таблица 3. 21 “легко” диагностируемые ВПР по правилам EUROCAT у новорожденных детей участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС

МКБ-10 Q	Врожденные пороки	Число ВПР		
		абс.	доля от всех ВПР, %	на 1000 [4]
00	Анэнцефалия	2	2.04	0.84
02	Микроцефалия	1	1.02	0.42
03	Гидроцефалия	8	8.16	3.36
05	Спинномозговая грыжа	5	5.32	2.10
17	Микротия	3	3.06	1.26
20–22	Пороки сердца	24	24.49	10.09
35–37	Расщепление неба	2	2.04	0.84
37	Незаращение губы	4	4.08	1.68
40	Диафрагмальные грыжи	—	—	—
42	Атрезия пищевода	1	1.02	0.84
54	Гипоспадия	5	5.32	2.10
60	Агенезия, дисгенезия почек	7	7.14	2.94
69	Полидактилия	1	1.02	0.84
71–72	Редукционные пороки конечностей	10	10.64	4.20
78	Грыжа пупочного канатика	—	—	—
79	Гастрошизис	6	6.12	2.52
89	МВПР	8	8.16	3.36
90	Синдром Дауна	7	7.14	2.94
	Атрезия ануса	—	—	—
	Хромосомные болезни	—	—	—
	Энцефалоцеле	—	—	—
	Всего	94	100	39.5 ± 4.0
	Международный регистр ВПР [24]			8.59–21.24

В общей структуре ВПР 38.4% занимают пороки костно-мышечной системы (1-е место), 22.3% — системы кровообращения (2-е место) и 15% — пороки мочеполовой системы (3-е место), частота других ВПР значительно ниже.

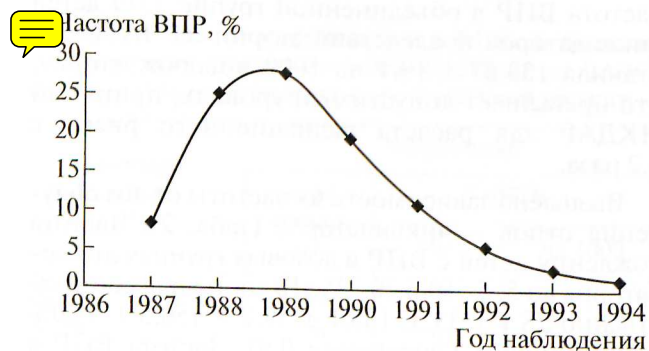


Рис. 2. Кривая зависимости частоты ВПР у детей ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС от даты работы отцов по ЛПА.

Такое распределение частоты ВПР у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС отличается от распределения ВПР в Международном регистре. Согласно данным международного регистра, первые три места занимают пороки костно-мышечной системы (36.5%), мочеполовой системы (11.6%) и нервной системы (9.1%). Пороки системы кровообращения занимают лишь 4-е место с частотой 8.7% [4, 25].

Частота ВПР, учитываемых по стандарту Международного регистра (табл. 3), у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС составляет 39.5 ± 4.0 на 1000, что достоверно выше их частоты в Международном регистре ($8.59–21.24$ на 1000) и выше выявляемых в различных регионах Российской Федерации ($10.89–17.2$ на 1000) [4, 26, 27]. Характер зависимости появления “легко” диагностируемых ВПР у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС от времени, после работы отцов по ЛПА, имеет дугообразную кривую с пиком в первые 3–4 года (рис. 3). Частота 9 тяжелых

Таблица 4. Частота 9 тяжелых форм ВПР у новорожденных детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Пороки развития	Частота на 1000 новорожденных			в среднем по РФ, на 1000 [4]
	cases	дети ЛПА (n = 2379)		
		абс.	на 1000	
Синдром Дауна	7	2.94	0.78–1.71	
МВПР	8	3.36	1.84–3.80	
Анэнцефалия	2	0.84	0.08–0.33	
Спинномозговая грыжа	5	2.10	0.37–0.64	
Расщепление губы или неба	6	2.52	0.79–1.07	
Полидактилия	1	0.42	0.45–0.94	
Редукционные пороки конечностей	10	4.20	0.14–0.37	
Атрезия ануса	–	–	0.08–0.26	
Атрезия пищевода	1	0.42	0.15–0.32	
Всего	40	16.81 ± 2.63	5.85–7.66	

ВПР у детей ЛПА в 2 раза выше, чем выявляемая в разных регионах РФ (табл. 4).

Таким образом, полученные данные о ВПР у детей ликвидаторов свидетельствуют, что общая частота 21 “легко” диагностируемых форм ВПР и 9 тяжелых форм ВПР превышает частоту по оценкам международного регистра ВПР. Выявлена связь частоты ВПР с дозой облучения гонад отцов [22].

Полученные результаты о частоте ВПР подтверждают ранее опубликованные данные о последствиях облучения ликвидаторов [21–23], согласуются с данными по последствиям хронического профессионального облучения мужчин [13–19] и отличаются от данных по последствиям облучения мужчин после взрыва атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки [6–12].

При оценке полученных результатов с позиций основных положений радиационной генетики считали важным обсудить следующие вопросы:

1. Какова вероятность выявления генетических эффектов у детей после однократного, пролонгированного и хронического облучения отцов?

2. Является ли отсутствие зависимости частоты ВПР, мертворождений и постнатальной гибели потомства от доз облучения отцов основанием для отрицания радиационной природы их возникновения?

3. Что означает наличие дугообразной кривой зависимости рождения детей с ВПР у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС от времени, прошедшего до зачатия после облучения?

1. С позиций основных положений радиационной генетики радиочувствительность половых клеток, находящихся на разных стадиях развития, различна. Наиболее радиочувствительными являются клетки, вступившие в процесс деления и роста (постмейотические или постсперматогами-

альные клетки). Радиочувствительность их в 15–10 раз выше радиочувствительности стволовых клеток (сперматогоний). Индуцируемые мутационные изменения в постмейотических клетках могут выявляться только в течение одного цикла сперматогенеза (у человека 75–78 дней), т.е. в ближайшие после облучения сроки. Ожидаемая частота генетических аномальных детей в первом поколении отца, облученного в дозе 1 Гр, оценивается величиной 1000–2000 случаев на 1 млн детей [5].

В человеческой популяции зачатие в сроки, ближайшие после облучения, происходит редко и вероятность выявления генетических последствий у потомства после однократного воздействия практически не реальна. При зачатии в более поздние сроки после облучения в оплодотворении участвуют половые клетки, облученные на стадии стволовых (сперматогоний), характеризующихся относительно высокой радиорезистентностью. В случае появления большинства структурных мутаций в геноме, при вступлении таких клеток в ряд митотических делений и мейоз, они элиминируются. Прохождение клеткой с нестабилизированным геномом митотических делений – крайне редкое событие. При облучении стволовой клетки могут возникнуть такие мутации, как РТ. Этот вид хромосомных aberrаций не приводит к гибели клеток при делении и передается по наследству. Однако частота их статистически мало значима [1, 2, 4, 5]. Индуцируемые γ -излучением РТ составляли величину 0.34×10^{-4} на 1 сГр на гамету при линейном увеличении дозы от 1 до 6 Гр. При дальнейшем увеличении дозы частота РТ не возрастала [3].

Приведенные данные свидетельствуют о низкой вероятности выявления генетических эффек-

тов после однократного облучения мужских половых клеток.

В условиях пролонгированного или хронического облучения в оплодотворении участвуют половые клетки, облучающиеся на всех стадиях развития, и вероятность реализации генетических эффектов возрастает. По данным Научного Комитета по действию атомной радиации ООН (НКДАР) [1, 2] и Международного Научного Комитета по действию атомной радиации (UNSCEAR) [28, 29], при фракционированном облучении выход генетических повреждений в сперматогониях зависит от интервалов между воздействиями и суммарной дозы. При относительно больших дозах дробление их приводит к повышению частоты мутаций по сравнению с однократным воздействием. Удваивающей дозой является 0.4–0.6 Гр.

В условиях работы ликвидаторов вахтовым методом имело место пролонгированное облучение в дозах 10–25 сГр, что, по-видимому, привело к более высокой эффективности индукции мутационных процессов в половых клетках по сравнению с ожидаемой частотой их при однократном облучении в дозах значительно больших (100–150 сГр) [6–12].

Кроме того, в условиях работы облучение участников ЛПА было не только внешним, но и внутренним, за счет инкорпорации радионуклидов, таких как ^{131}I , ^{137}Cs , ^{90}Sr , ^{239}Pu и др., относящихся к генетически опасным [1–3].

В отношении эффективности хронического облучения для мутационного процесса в половых клетках человека по сравнению с однократным острым внешним γ -облучением в настоящее время считается, что выход генетических повреждений при хроническом воздействии излучений с низкой ЛПЭ ниже в 3 раза, чем при острых воздействиях (UNSCEAR, 1977, 1982) [28, 29].

Имеющиеся данные о последствиях хронического пролонгированного облучения мужчин на предприятиях атомной промышленности не соответствуют этому положению. Достоверное увеличение частоты ВПР, мертворождений и детской смертности наблюдалось при накоплении к моменту зачатия дозы 50–100 мЗв [17–20], которые на порядок ниже доз однократного облучения в Хиросиме и Нагасаки после взрыва атомных бомб (100–150 сГр), при которых генетические эффекты достоверно не выявлены. Здесь необходимо принять во внимание, что регистрация всех медицинских последствий атомной бомбардировки в японском регистре начата только с 1950 г., т.е. ближайшие сроки последствия облучения не учтены.

2. Для клеток разных стадий зрелости характерна различная зависимость доза–эффект. При облучении зрелых клеток (сперматозоидов) имеет

место четкое увеличение доминантных мутаций по мере увеличения дозы в широком диапазоне доз. Зависимость доза–эффект носит линейный характер. Эта зависимость характерна для эффектов, реализуемых при зачатии в ближайшие сроки после облучения [31, 32].

При облучении растущих клеток (сперматид и сперматоцитов) пропорционально дозе увеличение эффекта наблюдается только до определенной дозы, а затем, по мере увеличения дозы, темп мутаций замедляется и выходит на плато. Эта закономерность носит универсальный характер (включая человека) для мутаций не только половых, но и соматических клеток. Эта зависимость может наблюдаться у человека при зачатии в первые месяцы после однократного облучения, которая в жизни мало вероятна.

Дозовая зависимость при воздействии на стволовые клетки (сперматогонии) носит постоянный характер в широком диапазоне доз облучения. Поэтому при зачатии в отдаленные после однократного воздействия сроки, когда в оплодотворении будут участвовать клетки, облученные на стадии сперматогоний (стволовых), выявление зависимости эффекта от дозы мало вероятно. В условиях пролонгированного и хронического воздействия на половые клетки человека, когда облучению подвергаются клетки всех типов зрелости, выявление зависимости эффекта от дозы более вероятно.

3. Вопрос о длительности сохранения в стволовых клетках гонад млекопитающих индуцированных генетических повреждений неоднозначен. По данным одних исследователей частота индуцированных мутаций остается на одном уровне в течение всего репродуктивного периода. По данным других — частота доминантных летальных мутаций (ДЛМ) в сперматогониях несколько снижается в отдаленные сроки (у мышей через 12 мес.). Наиболее приемлемым в настоящее время признается вывод, что с увеличением пострадиационного периода вероятность передачи потомству от самца индуцированных генетических повреждений почти не снижается [2].

Результаты наблюдений за динамикой частоты ВПР у детей, отцы которых принимали участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, выявляют наличие дугообразной кривой зависимости рождения детей с ВПР от времени, прошедшего до их зачатия после прекращения облучения отцов. У ликвидаторов, работавших в 1986–1987 гг., пик частоты ВПР у детей отмечается при зачатии их через 2–3 года и снижение через 6–7 лет до приемлемого уровня (60 на 1000 согласно НКДАР). Длительность периода повышенной частоты рождения детей с ВПР у ликвидаторов сохраняется до 5–6 лет. Эти данные говорят о том, что при зачатии в отдаленные сроки вероятность передачи потомству индуцирован-

ных генетических повреждений у ликвидаторов снижается (рис. 1, 2).



ВЫВОДЫ

1. Общая частота врожденных пороков развития у детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС, подвергшихся внешнему γ -облучению в дозах до 25 сГр и дополнительному внутреннему облучению, в 2.2–2.4 раза превышает допустимый уровень, принятый НКДАР для расчета генетического риска – 60 на 1000 новорожденных детей вследствие повреждения генетических структур половых клеток у отцов.

2. Частота 21 формы ВПР, учитываемых в Международном регистре ВПР, у детей ликвидаторов достоверно выше (39.50 ± 3.99 на 1000 и 8.59 – 21.24 на 1000 соответственно – табл. 5).

3. Частота 9 форм наиболее тяжелых ВПР с высоким вкладом мутационной компоненты у детей у ликвидаторов достоверно выше, чем в среднем по Российской Федерации: 16.81 ± 2.63 и 5.85 – 7.66 на 1000 соответственно. Выявлена зависимость частоты ВПР у детей от доз облучения отцов-ликвидаторов.

4. Зависимость частоты ВПР от времени, прошедшего до зачатия после облучения, носит дугообразный характер с пиком подъема частоты ВПР через 2–3 года и снижением через 6–7 лет.

5. Наличие дугообразной кривой зависимости рождения детей с ВПР у ликвидаторов от времени, прошедшего до зачатия после облучения, можно рассматривать как свидетельство снижения мутаций у потомства первого поколения.

6. Вероятность выявления генетических эффектов после однократного, пролонгированного и хронического облучения различна: практически не значима после однократного облучения и реальна после пролонгированного аварийного и хронического профессионального облучения.

7. Отсутствие в ряде случаев закономерности повышения частоты генетических эффектов (ВПР, мертворождений и постнатальной гибели потомства) от доз облучения не является основанием отрицания радиационной природы их возникновения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Генетические эффекты ионизирующего излучения. Приложение F. Нью-Йорк: Научный комитет по действию атомной радиации ООН, 1988. 275 с.
2. Источники и действие ионизирующей радиации: Доклад за 1977 г. Генеральной Ассамблее. Т. III. Нью-Йорк: Научный комитет Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации, 1978. 496 с.

3. Шевченко В.А., Померанцева М.Д. // Генетические последствия действия ионизирующих излучений. М.: Наука, 1985. 279 с.
4. Бочков Н.П., Жученко Н.А., Кириллова Е.А. и др. Мониторинг врожденных пороков развития // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1996. № 2. С. 20–25.
5. Генетические эффекты ионизирующего излучения. Нью-Йорк: Научный комитет Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации, 1986. 275 с.
6. Neel I.V., Kuto H., Schull W.L. Mortality in the children of atomic bomb survivors and controls // Genetics. 1974. V. 76. P. 311–326.
7. Kuto H. Early genetic surveys and mortality study // J. Radiat. Res. Suppl. 16. 1975. P. 67–74.
8. Awa A.A. Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II Biological effects, B. Genetic effects. 1 Early genetic surveys and mortality study // J. Radiat. Res. Suppl. 16. 1975. P. 75–81.
9. Schull W.J., Otake M., Neel I.V. Genetic effects of atomic bombs: a reappraisal // Science. 1981. V. 213. № 4213. P. 1220–1227.
10. Morgan C. Hiroshima, Nagasaki and RERF // Am. J. Pathol. 1980. V. 98. № 3. P. 843–653.
11. Awa A.A., Nerishi S., Honda T. et al. // Cytogenetic studies of the offspring of exposed survivors: Abstr. of a paper presented at the Hiroshima meeting of the International Association of late effects groups, May 1979. Hiroshima, Japan, 1979. P. 185–186.
12. Strangik L.B. Late radiobiological effects of A-bombing in Japan // Proc. of the Symposium late biological effects of ionizing radiation. Vienna, 13–17 march 1978. V. 1. P. 61–70.
13. Mach S.N., Lawrence P.S. National survey of congenital malformations resulting from exposure to roentgen radiation // Am. J. Roentgenol. 1955. V. 73. P. 442–466.
14. Crow I.P. A comparison of fetal and infant death rates in progeny of radiologist // Am. J. Roentgenol. 1955. V. 73. P. 467–471.
15. Shakhatreh F.M.N. Reproductive health male radiographers // Saudi Medical J. 2001. V. 22. № 2. P. 150–152.
16. Mageroy N., Mollerlokken O.J., Riise T., Moen B.E. // Surveillance of the Work Environment in the Royal Norwegian Navy: Higher Risk of Congenital Anomalies found in the Offspring of Personnel who have served aboard a Missile Torpedo Boat // 17th Int. Symposium on Epidemiology in Occupational Health, Melbourne – Australia, October 2004. P. 92–97.
17. Parker L., Pearce M.S., Diskinson H.O. et al. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant // Lancet. 1999. V. 354. P. 1407–1414.
18. Sever L.E., Gyeberet E.S., Hessol N. et al. Исследования случаев-контроль врожденных пороков при воздействии низких уровней доз ионизирующего излучения // Am. J. Epidemiol. 1988. № 127. P. 226–242.
19. Dinshaw K.A., Notani P.N., Sachdev M.R. // No Excess Cancer Risk to Radiation Workers. Condensed from

- the report entitled Effects of Low-Dose Ionising Radiation among the Employees at the Tarapur DAE Centre: A Cross-sectional Study prepared by Tata Memorial Centre, Parel, Mumbai, 2008. 8 p.
20. Петрушкина Н.П. Здоровье потомков (1–2 поколение) работников первого предприятия атомной промышленности производственного объединения “Маяк” (клинико-эпидемиологическое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 371 с.
 21. Степанова Е.И., Скваренская Е.А. Клинико-генетическая и цитогенетическая характеристика детей, родившихся у участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии // Тез. Междунар. конф. “Генетические последствия чрезвычайных радиационных ситуаций”. М.: Изд-во Рос. ун-та Дружбы народов, 2002. С. 115–116.
 22. Лягинская А.М., Тукнов А.Р., Осипов В.А., Прохорова О.Н. Генетические эффекты у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т. 47. № 2. С. 203–210.
 23. Воробцова И.В., Гусева Ю.В. Внутрисемейное сравнение радиочувствительности лимфоцитов детей, рожденных до и после работы отцов по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Тез. Междунар. конф. “Отдаленные последствия воздействия ионизирующего излучения”. Киев, 2007. С. 189–190.
 24. ICRP // Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. V. 86. Lyon, France: IARC, 2006. 330 p.
 25. Lechat M.F., Dolk H. // Registries of congenital anomalies: EUROCAT. 1993. P. 153–157.
 26. Бочков Н.П., Жученко Н.А., Катосова Л.Д. // Мониторинг врожденных пороков развития в условиях загрязнения среды обитания человека // Сб. лекций для врачей “Экологические проблемы педиатрии”. М., 1997. С. 51–62.
 27. Иванов В.П., Чурносков М.И., Кириленко А.И. // Врожденные пороки развития у новорожденных детей Курской области // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1997. № 4. С. 18–23.
 28. United Nations // Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation 1977: Report to the General Assembly with annexes. N.-Y.: United Nations sales publication NE 77. IX. I. N.J., 1977. P. 496.
 29. United Nations // Sources and Biological effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation 1982: Report to the General Assembly with annexes. N.-Y.: United Nations sales publication NE 82. IX. 8, 06300P N.J., 1982. 773 p.
 30. Шевченко В.А., Рамая Л.К., Померанцева М.Д. и др. Генетическое действие ^{131}I и ^{125}I на половые клетки мышей-самцов // Радиобиология. 1986. Т. 26. Вып. 6. С. 771–778.
 31. Померанцева М.Д., Рамая Л.К., Шевченко В.А. и др. Оценка генетических последствий поступления ^{238}Pu в организм млекопитающих // Генетика. 1988. Т. 24. № 4. С. 671–681.
 32. Ramaja L.K., Pomerantseva M.D., Chekhovich A.V. et al. Genetic effects of testicular incorporation of ^{137}Cs in mice // Mutat. Res. Lett. 1994. V. 324. P. 139–145.

Поступила в редакцию
18.12.2008

Congenital Malformations at Posterity of the Liquidators of the Consequences from Chernobyl Accident

A. M. Lyaginskaja, A. R. Tukov, V. A. Osipov, A. P. Ermalitskiy, O. N. Prohorova

*The Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre of FMBA of Russia, Moscow, 123182 Russia;
e-mail: fmbc-fmba@bk.ru*

The frequency and the structure of congenital malformations at children of the liquidators of the consequences from Chernobyl accident, undergone to an external scale γ -irradiation in doses up to 25 cGy. In total is surveyed 2379 newborn at which is revealed 318 intrauterine development defects. The received results are compared to the earlier published data on birth of congenital malformations in families of the fathers who have undergone to an irradiation in connection with professional activity at the enterprises of a nuclear industry, with emergency irradiation, with irradiation as a result of explosions of nuclear bombs in Japan, and are discussed from positions of the basic rules (situations) of radiating genetics. Total frequency, the frequency of forms 21 of inherent defects of development, taken into account in the International register of congenital malformations and frequency 9 forms heaviest of congenital intrauterine development defects with the high contribution mutation components at children of the liquidators authentically is higher than on the average on Russian Federation. The dependence of the frequency congenital malformations at children from doses of an irradiation of the fathers – liquidators is revealed. The curve of dependence of the frequency of congenital malformations from time, past after work up to copulation carries arched character with peak of rise of frequency of congenital malformations in 2–3 years and decrease in 6–7 years.