

На правах рукописи



Пастухова Елена Игоревна

**ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО
ИЗЛУЧЕНИЯ НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И РОДОВ У
ЖЕНЩИН ПРИБРЕЖНЫХ СЕЛ РЕКИ ТЕЧА**

03.01.01 – радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва-2012

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении науки
Уральском научно-практическом центре радиационной медицины
Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ
Аклеев Александр Васильевич

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор
Лягинская Антонина Моисеевна
доктор биологических наук
Рубанович Александр Владимирович

Ведущая организация: Институт биологии Коми научного центра
УрО РАН, г. Сыктывкар

Защита диссертации состоится «15» марта 2012 г. в 15.00 на заседании
Диссертационного Совета Д501.001.65 при ФГБОУ ВПО «Московский
государственный университет им. М.В. Ломоносова» по адресу: 119991,
Москва, Ленинские горы, МГУ, дом 1, стр. 12, биологический факультет.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке биологического
факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Отзывы просим присылать по
адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр. 12, биологический
факультет МГУ, Веселовой Татьяне Владимировне.

Автореферат разослан «__» февраля 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Веселова Т. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Репродуктивная система человека является одной из наиболее чувствительных к действию ионизирующего излучения систем. Особенно радиочувствительными являются гонады (Аклеев, 2009; Ogilvy-Stuart, 1993). Ионизирующая радиация может вызывать гибель половых клеток или мутации в их ДНК, которые способны передаваться потомству, вызывая отклонения в жизнедеятельности и даже гибель потомков. Облучение женской репродуктивной системы и материнского организма в целом, помимо индукции мутаций в яйцеклетках и их предшественниках, может также привести к нарушениям внутриутробного и постнатального развития потомства за счет изменений физиологического состояния самих репродуктивных органов, плаценты, органов нейроэндокринной регуляции, снижения адаптивных возможностей организма (Лягинская и др., 2007; Старинский и др., 1997; Гурьева, 1997).

Эффекты ионизирующего излучения на репродуктивные исходы были изучены в экспериментах на животных в условиях как острого, так и хронического облучения (Буров и др., 1978; Нефёдов и др., 1995; Шведов, Аклеев, 2001). Однако результаты данных исследований обладают лишь ограниченной информативностью, ввиду известных ограничений, связанных с экстраполяцией этих данных на репродуктивную систему человека.

Влияние ионизирующего излучения на репродуктивную систему человека, исходы беременностей и родов исследовались при наблюдении за людьми, подвергшимися радиационному воздействию при атомных бомбардировках (Miller, 1969; Schull, Otake, Neel, 1981; Yamazaki, Schull, 1990), аварийных инцидентах (Краснопольский и др., 1992; Scherb, Voigt, 2011; Wartelecki, 2010), ядерных испытаниях (Гурьева, 1997; Roff, 1999), лучевой терапии опухолей (Damewood, Grochow, 1986; Green et al., 2010; Hawkins, 1991; Hudson, 2010), профессиональном облучении (Куценко и др., 2009; Parker, 1999; Shakhathreh, 2001). При этом наименее изученными остаются эффекты хронического низкоинтенсивного излучения на репродуктивные исходы в человеческих популяциях. Многие авторы в силу различных обстоятельств не обладали данными об индивидуальных дозах

облучения исследованных лиц, поэтому зависимость ряда эффектов от дозы не исследовалась или данные о ее виде носили противоречивый характер.

К тому же, особый интерес представляет изучение репродуктивных исходов, спустя длительное время после радиационного воздействия, когда все облученные лица закончили репродукцию. Подобные исследования достаточно редки.

Цель исследования: оценить влияние хронического низкоинтенсивного излучения на исходы беременностей и родов у женщин, проживавших в прибрежных селах реки Теча.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние хронического низкоинтенсивного излучения в диапазоне низких и промежуточных доз на течение беременностей и исходы родов у женщин, подвергшихся действию ионизирующей радиации. Исследовать зависимость частоты неблагоприятных исходов беременностей и родов от дозы на гонады матери и отца.
2. Определить вторичное соотношение полов у потомков первого поколения жителей прибрежных сел реки Теча в зависимости от дозы облучения гонад родителей и факторов нерадиационной природы (возраст родителей на время зачатия, этническая принадлежность родителей, сезон рождения, порядковый номер родов).
3. Изучить влияние радиационного фактора и фактора переселения на частоту многоплодных родов у жителей прибрежных сел реки Теча. Исходя из мультифакториальной модели наследования, рассчитать коэффициенты наследуемости многоплодия.

Научная новизна исследования

Впервые проведен комплексный анализ, позволяющий оценить исходы беременностей и родов у женщин, подвергшихся длительному хроническому радиационному воздействию в диапазоне низких и промежуточных доз. Впервые показана принципиальная возможность влияния облучения гонад отцов на количество беременностей и родов у облученных на реке Теча женщин. При анализе соотношения полов использованы улучшенные индивидуализированные оценки доз на гонады дозиметрической системы реки Теча TRDS - 2009, новые группы для анализа половой пропорции (лица больные олигофренией и шизофренией), а также учтены основные

нерадиационные факторы, способные оказывать влияние на изменение вторичного соотношения полов. При анализе частоты многоплодия также впервые использована дозиметрическая система TRDS – 2009, оценено влияние фактора вынужденного переселения части жителей прибрежных сел реки Теча, как фактора модифицирующего характер дозовой зависимости. Впервые, исходя из мультифакториальной модели наследования многоплодия, предпринята попытка оценить влияние наследственности на происхождение близнецовости у потомков облучённого на реке Теча населения. Получены данные, подтверждающие наследование многоплодия по материнской линии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Отмечено влияние хронического ионизирующего излучения на исходы беременностей и родов у женщин прибрежных сел реки Теча. Зафиксирована статистически значимая положительная зависимость числа преждевременных родов от дозы облучения яичников и снижение среднего числа родов у облучённых женщин по сравнению с контролем.
2. У потомков первого поколения облучённого на реке Теча населения, подвергшегося действию хронического низкоинтенсивного излучения, отмечено уменьшение величины вторичного соотношения полов по сравнению с потомками необлученных лиц. Соотношение полов линейно снижается при увеличении суммарной дозы облучения гонад родителей.
3. У лиц, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующего излучения, отмечается увеличение частоты многоплодных родов по сравнению с необлученным населением. Выявлено дозозависимое увеличение частоты многоплодия при увеличении доз на яичники матери на момент зачатия ребенка в диапазоне до 100 мГр.

Практическая значимость работы

Данные по исходам беременностей и родов могут быть использованы при проведении целевой диспансеризации облучённых женщин, при разработке и организации профилактических мероприятий, направленных на предотвращение осложнений беременности и родов в регионах компактного проживания облучённого населения.

Сведения по частоте близнецовости и соотношению полов целесообразно использовать при формировании групп повышенного риска по развитию некоторых форм наследственной и врождённой патологии.

Близнецовый регистр, пополненный в ходе выполнения диссертационной работы, может явиться основой для проведения широкого комплекса как общетеоретических, так и прикладных исследований по различным направлениям генетического, общебиологического и медицинского профиля.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на конференции, посвященной 10-летию биологического факультета Челябинского государственного университета (Челябинск, 2008 г.), II международной конференции «Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды» (Челябинск, 2008 г.), IV Международной конференции «Хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз» (Челябинск, 2010 г.), 10-м российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. II конгресс врачей союзного государства» (Москва, 2011).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав и выводов. Работа изложена на 147 страницах, иллюстрирована 41 таблицей и 4 рисунками. Библиографический указатель включает в себя 209 названий (67 отечественных и 142 зарубежных) печатных работ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате деятельности производственного объединения «Маяк» в 1950-х годах население прибрежных сел реки Теча подверглось внешнему и внутреннему облучению. Доза внешнего облучения сформировалась за счет

γ -излучающих радионуклидов (главным образом, ^{137}Cs , ^{85}Zr , ^{85}Nb , $^{103,106}\text{Ru}$). Основными источниками внешнего γ -облучения являлись донные отложения и пойменные почвы, а также некоторые участки территории населенных пунктов, загрязненные в результате хозяйственной деятельности. Основными источниками внутреннего облучения являлись ^{90}Sr , ^{89}Sr , ^{137}Cs и другие изотопы, поступившие в организм с речной водой и продуктами местного производства (молоко, рыба, овощи с поливных огородов и т.п.). Основным дозообразующим радионуклидом являлся ^{90}Sr , который накапливается и длительное время удерживается в костной ткани.

Объектом настоящего исследования явилось население, проживавшее на побережье реки Теча, и их потомство. В работе использовались различные источники информации: медицинские документы, сертификаты о рождении ЗАГС и другие.

В настоящем исследовании изучались те признаки, в формировании которых, несмотря на подверженность влиянию средовых факторов, значительную роль играет генетическая компонента: рождаемость, внутриутробные потери, ВПР и неонатальная смертность, вторичное соотношение полов и частота многоплодных родов.

При исследовании исходов беременностей и родов у женщин прибрежных сел реки Теча использованы 864 анкеты, включающие данные специального медицинского (гинекологического) обследования. Основную группу составили женщины 1909-1949 годов рождения, проживавшие в период с 1950 по 1956 годы в различных сёлах реки Теча в пределах Челябинской и Курганской областей. На долю русских приходилось 505 женщин, татарок и башкирок – 266. Контрольную группу составили 93 женщины 1918-1953 годов рождения, проживавшие на незагрязненных территориях, а также прибывшие в населенные пункты на реке Теча после окончания основного облучения, дозы на яичники которых не превышали 1 мГр. При исследовании распространенности гинекологических заболеваний группы облученных и необлученных женщин оказались сопоставимы.

Расчёт показателей, характеризующих течение беременностей и родов, проводился на 6976 беременностей и 2379 родов, состоявшихся у изученных женщин после 1950 года (время начала облучения).

Для исследования соотношения полов и близнецовости были использованы следующие источники информации: во-первых, база данных

Уральского научно-практического центра радиационной медицины, содержащая сведения на потомков первого поколения облучённого на реке Теча населения. Другим источником информации стали содержащиеся в архиве УНПЦ РМ копии более 106 тысяч сертификатов о рождении на родившихся в период с 1950 по 1997 годы включительно в пяти административных районах Челябинской области (Кунашакском, Красноармейском, Аргаяшском, Сосновском и Каслинском), часть территорий которых подверглась радиоактивному загрязнению.

При изучении соотношения полов были проанализированы данные на 20 502 потомка первого поколения облученного на реке Теча населения, родившихся с 1950 по 1994 годы. Были получены данные о половой, национальной принадлежности, дате рождения каждого потомка, и соответствующие данные на его родителей. Также был рассчитан фактический возраст родителей на момент рождения каждого потомка и порядковый номер родов.

Поскольку для большинства облученных лиц в базе данных ФГУН УНПЦ РМ содержится достаточно полная информация на их детей, в том числе мертворожденных или умерших в раннем детском возрасте, можно считать, что рассчитанные нами величины близки к вторичному соотношению полов.

Контрольную группу составили необлученные жители пяти административных районов Челябинской области, территория которых частично подверглась радиоактивному загрязнению. Было отобрано 86 478 актов о рождении на необлученных лиц, рожденных с 1950 по 1981 годы. Ограничение 1981-м годом связано с тем, что в основной группе после 1981 года родилось только около 1,5% потомков. Это дети стареющих родителей, поэтому сравнение соотношения полов у них со средней величиной в популяции может привести к изменению оценок, не связанному с действием радиации.

Для анализа частоты многоплодия была проанализирована выборка из 10 802 актов о рождении детей облученных родителей в период с 1950 по 1977 год (состоявшихся родов 10 638, из них 161 роды закончились рождением более одного ребенка).

Контрольную группу составили 77 589 родившихся в 1950-1977 гг. от необлучённых лиц, проживающих на незагрязненных территориях

вышеуказанных административных районов Челябинской области.

Дозиметрические сведения на облучённых были получены из базы данных, разработанной для когорты реки Теча в биофизической лаборатории ФГУН УНПЦ РМ в 2009 году (TRDS-2009). Использовались индивидуализированные дозы на яичники матери, а также дозы на семенники у мужчин.

При исследовании исходов беременностей и родов среднее значение доз на яичники составило 44 мГр, максимальное значение – 462 мГр, при этом у русских женщин средняя доза на яичники составила 33 мГр (максимальная доза достигала 446 мГр), а у женщин тюркских национальностей средняя доза на яичники составила 64 мГр (максимальная – 462 мГр). Средняя доза на семенники отца в объединенной национальной группе была равна 33 мГр, максимальные значения достигали 480 мГр.

В исследовании соотношения полов использовались дозы на гонады (яичники и семенники), полученные каждым родителем на год, предшествующий рождению конкретного потомка (дозы на момент зачатия). Средняя доза на гонады матери на момент зачатия потомка составила 32 мГр (максимальная – 454 мГр), на гонады отца – 30 мГр (максимальная – 531 мГр), на гонады обоих родителей – 63 мГр (максимальная – 976 мГр). В исследовании близнецовости использовались дозы на гонады матери на год, предшествующий рождению конкретного потомка. Средняя доза на гонады матери на момент зачатия потомка составила 36 мГр (максимальная доза – 363 мГр), в группе непереселенных матерей – 33 мГр, переселенных матерей – 56 мГр.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние репродуктивной системы у женщин прибрежных сел реки Теча было исследовано у 864 женщин русской и тюркских национальностей. Средний возраст менархе у русских женщин составил 14,9 лет в группе облученных и 15,0 лет в контроле ($P = 0,513$), у тюркиток – 15,2 лет в основной группе и 15,1 лет в контроле ($P = 0,858$). У облученных русских женщин средний возраст наступления климакса был достоверно ниже, чем в контроле (47,9 и 49,4 лет соответственно, $P = 0,036$). У 5,9% женщин зарегистрировано раннее наступление климакса (в 40 лет и моложе), в контроле – у 4,8% женщин ($P = 0,891$). У облученных женщин тюркских

национальностей средний возраст наступления климакса составил 47,5 лет, в контроле – 48,6 лет ($P = 0,093$). У 7,3% женщин зарегистрировано раннее наступление климакса, в контроле – у 7,7% женщин ($P = 0,799$).

У русских женщин первичное бесплодие встречалось в 14,1% случаев, а в контроле у 9,4% женщин ($P = 0,439$), у тюркиток – в 14,3% случаев, в контроле – у 5,0% женщин ($P = 0,818$).

Исходы беременностей и родов у женщин прибрежных сел реки Теча исследовались в группе из 864 женщин. 72% женщин к моменту опроса находились в постклимактерическом периоде, более 85% были старше 40 лет. Это дает основания считать, что на момент проведения анкетирования большинство женщин уже закончили репродукцию, и в исследовании были учтены практически все исходы состоявшихся у них беременностей и родов.

Таблица 1

Среднее число беременностей и родов среди облучённых женщин и в контрольной группе ($M \pm m$)

Национальная группа	Число беременностей		Число родов	
	Облученные	Контроль	Облученные	Контроль
Русские	7,5 ± 0,3	8,4 ± 0,8	2,1 ± 0,1	2,4 ± 0,2
Тюркитки	8,9 ± 0,3	9,7 ± 0,9	3,8 ± 0,1	4,1 ± 0,4
Две национальности	8,0 ± 0,2	9,0 ± 0,6	2,7 ± 0,1 ¹	3,2 ± 0,2

Примечание: ¹ Различия статистически достоверны по сравнению с контролем ($P = 0,012$)
Здесь и далее: M – среднее, m – ошибка среднего

Среднее число беременностей и родов у облученных женщин и в контроле представлено в таблице 1. Среднее число родов в контрольной группе (3,2) близко к среднему числу детей на одну женщину в СССР в 1958-1981 годах 3,3-3,5 (Население СССР, 1983), а в группе облученных женщин среднее число родов составило только 2,7 ($P = 0,012$).

Среднее число беременностей в зависимости от дозы облучения яичников отражено на рисунке 1, а родов – на рисунке 2. Не обнаружено зависимости числа беременностей или родов от дозы облучения яичников матери у женщин русской национальности, тюркских национальностей и в объединенной группе.

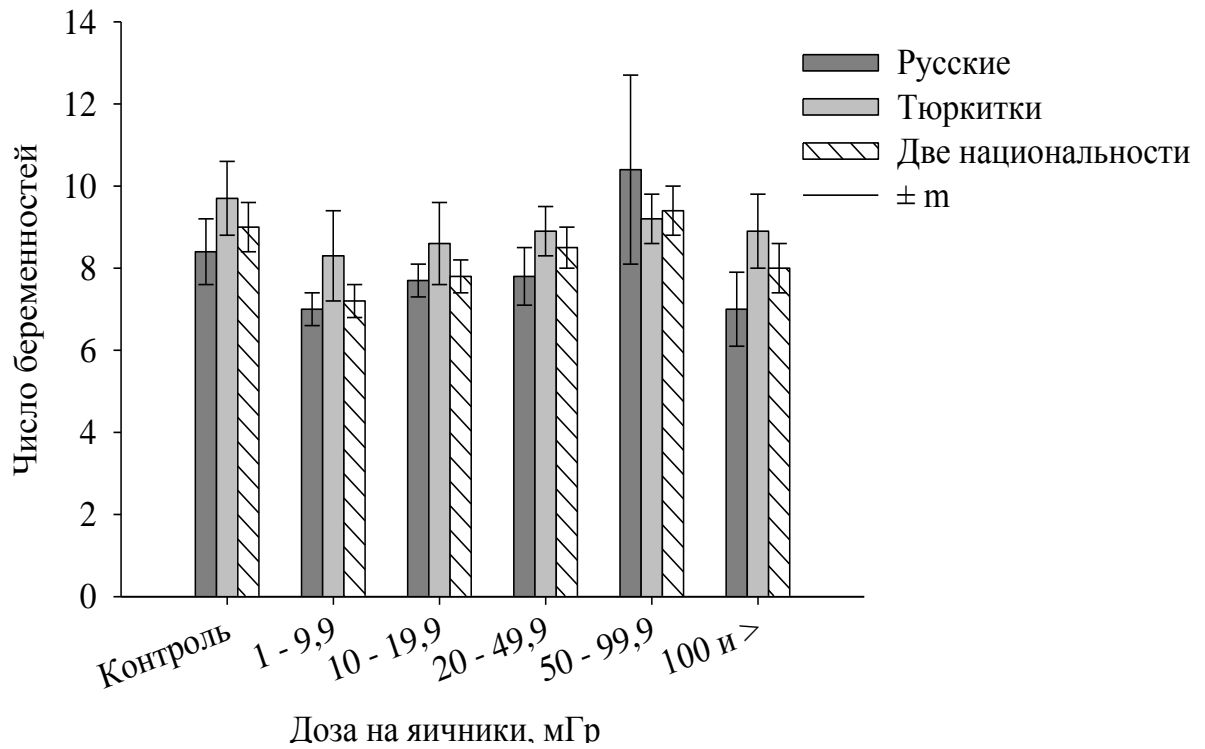


Рис. 1. Среднее число беременностей в зависимости от дозы облучения яичников

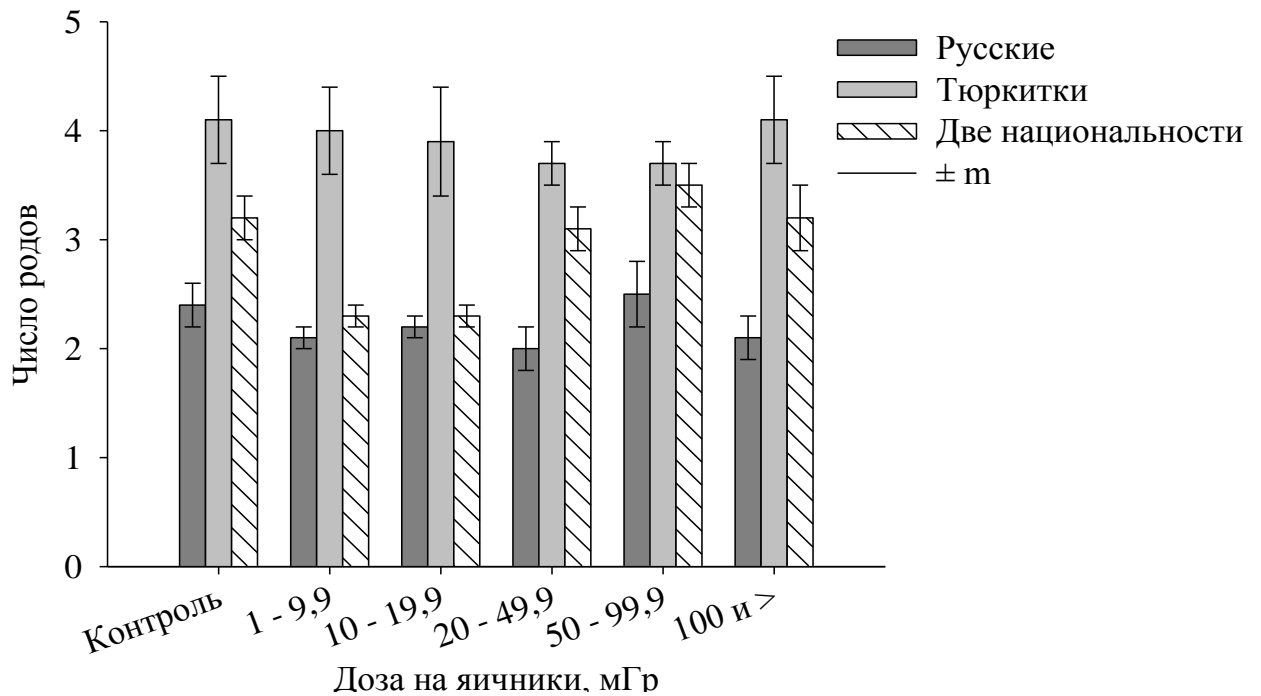


Рис. 2. Среднее число родов в зависимости от дозы облучения яичников

В целом, для женщин тюркских национальностей характерно большее число беременностей и родов, чем для русских ($P < 0,001$), что объясняется

различием репродуктивных установок женщин двух этнических групп, меньшим использованием средств контрацепции и более негативным отношением к медицинским абортам среди татар и башкир (Косенко М.М., 1992, Шалагинов С.А. и др., 2011).

Не отмечено достоверных изменений в частоте самопроизвольных абортов и внематочных беременностей у облученных женщин обеих этнических групп по сравнению с контролем. Однако обнаружена тенденция к росту числа самопроизвольных абортов с увеличением дозы облучения яичников у русских женщин ($Y = 2,37 + (9,99 * D)$, $R^2 = 0,565$, $P = 0,085$, D – доза облучения).

Не отмечено статистически достоверных отличий между группой облученных и контрольной группой по частоте преждевременных родов, патологии плаценты, мертворождений, ВПР, неонатальной смертности и неблагоприятных исходов беременности (показатель, объединяющий мертворождения, ВПР и неонатальную смертность).

Таблица 2

Зависимость частоты различных исходов родов от дозы на яичники у женщин двух национальностей

Показатель	Национальная группа		
	Русские	Тюркитки	Две национальности
Преждевременные роды	$Y = 5,67 - (8,99 * D)$, $R^2 = 0,042$, $P = 0,696$	$Y = 1,12 + (47,51 * D)$, $R^2 = 0,935$, $P = 0,002$	$Y = 3,17 + (17,18 * D)$, $R^2 = 0,845$, $P = 0,010$
Патология плаценты	$Y = 5,37 + (9,37 * D)$, $R^2 = 0,053$, $P = 0,661$	$Y = 1,84 + (0,68 * D)$, $R^2 = 0,001$, $P = 0,952$	$Y = 3,64 - (3,24 * D)$, $R^2 = 0,058$, $P = 0,647$
Мертворождения	$Y = 1,67 - (1,12 * D)$, $R^2 = 0,028$, $P = 0,750$	$Y = 0,63 + (2,12 * D)$, $R^2 = 0,035$, $P = 0,723$	$Y = 1,32 - (1,85 * D)$, $R^2 = 0,063$, $P = 0,631$
ВПР	$Y = 1,91 + (6,30 * D)$, $R^2 = 0,210$, $P = 0,361$	$Y = 0,29 + (5,20 * D)$, $R^2 = 0,473$, $P = 0,131$	$Y = 1,36 + (1,12 * D)$, $R^2 = 0,026$, $P = 0,759$
Неонатальная смертность	$Y = 1,36 + (0,03 * D)$, $R^2 = 0,000$, $P = 0,996$	$Y = 1,78 + (11,04 * D)$, $R^2 = 0,471$, $P = 0,132$	$Y = 1,52 + (6,92 * D)$, $R^2 = 0,568$, $P = 0,084$
Неблагоприятные исходы беременности	$Y = 3,92 + (9,97 * D)$, $R^2 = 0,222$, $P = 0,346$	$Y = 2,52 + (19,86 * D)$, $R^2 = 0,496$, $P = 0,118$	$Y = 3,46 + (10,86 * D)$, $R^2 = 0,628$, $P = 0,060$

Зависимости между частотой различных исходов родов и дозой облучения яичников в группах женщин русской и тюркских национальностей, а также в объединенной группе представлены в таблице 2.

Отмечена достоверная прямая зависимость частоты преждевременных родов от дозы облучения у тюркиток ($Y = 1,12 + (47,51 * D)$, $R^2 = 0,935$, $P = 0,002$) и в объединенной группе ($Y = 3,17 + (17,18 * D)$, $R^2 = 0,845$, $P = 0,01$). Такие результаты согласуются с данными литературы – во многих исследованиях отмечено увеличение числа преждевременных родов у облученных женщин (Жиленко, Федорова, 1999; Doyle et al., 2000; Little, 1993). Этиология преждевременных родов по большей части остается неизвестной (Signorello et al., 2006). Одной из вероятных причин роста частоты преждевременных родов у облученных женщин могут быть физиологические нарушения состояния репродуктивной системы и системы центральной нейрогуморальной регуляции организма матери при хроническом радиационном воздействии.

При исследовании влияния облучения семенников отца на исходы беременностей и родов было выявлено снижение среднего числа родов в группе облученных по сравнению с контролем ($P = 0,017$). Отмечена достоверная положительная зависимость числа беременностей ($Y = 8,55 + (10,48 * D)$, $R^2 = 0,010$, $P = 0,018$) и числа родов ($Y = 2,97 + (4,10 * D)$, $R^2 = 0,017$, $P = 0,002$) от дозы облучения семенников. Повышение числа беременностей и родов с увеличением дозы облучения семенников и сходная тенденция при изучении доз облучения яичников, скорее всего, связаны с неравномерным распределением женщин двух национальностей по дозовым группам. В группах с большей дозой преобладают тюркитки, число беременностей и родов у которых достоверно выше, чем у русских женщин.

Не отмечено достоверных корреляций исследованных показателей неблагоприятия беременностей и родов с дозой на семенники. Отмечена тенденция к повышению частоты самопроизвольных аборт ($Y = 2,14 + (4,19 * D)$, $R^2 = 0,610$, $P = 0,069$) с увеличением дозы облучения семенников.

В исследуемой группе закономерно отмечается достаточно сильная достоверная корреляция дозы на яичники матери и дозы на семенники отца ($r = 0,812$, $P < 0,001$), которая определяется проживанием в одинаковых условиях и схожестью характера формирования дозы облучения гонад супругов. Учитывая этот факт, можно предположить, что облучение гонад

обоих родителей может быть причиной возникновения различных случаев неблагоприятного исхода беременностей и родов у населения, облученного на побережье реки Теча, а дополнительный вклад вносит облучение организма матери.

Соотношение полов среди потомков облученного на реке Теча населения

При исследовании вторичного соотношения полов (отношения числа мальчиков к числу девочек при рождении) авторы опирались на гипотезу *Schull* и *Neel* (Schull, Neel, 1958) о появлении под действием излучения рецессивных летальных мутаций в X-хромосоме, которые в связи с гемизиготным состоянием будут приводить к большей элиминации потомков мужского пола. Согласно гипотезе при облучении только матери соотношение полов должно снижаться, а при облучении только отца – возрастать. При облучении же обоих родителей ожидается снижение показателя соотношения полов, но не такое значительное, как при облучении только матери (Сох, 1964). В настоящем исследовании вторичное соотношение полов среди потомков облученного населения было достоверно снижено по сравнению с контрольным населением (1,03 против 1,06 соответственно, $P = 0,035$).

Динамика изменения соотношения полов в зависимости от даты рождения (рисунок 3) демонстрирует в целом сходные тенденции для потомков облученного населения и контрольного населения. Однако практически для всех родившихся в период с 1950 по 1981 гг. соотношение полов среди потомков облученного населения ниже такового среди контроля, за исключением двух временных промежутков: 1962-65 гг. и 1978-81 гг. Обращает на себя внимание тот факт, что колебания показателя соотношения полов среди потомков облученных демонстрируют большую амплитуду. Общепопуляционная тенденция к снижению соотношения полов для лиц, родившихся в период с 1954-1957 и 1970-1973 годов, у потомков облученных на реке Теча выражена более существенно. По данным литературы вторичное соотношение полов в различных человеческих популяциях демонстрирует колебания со временем под действием комплекса биологических и социальных факторов (Stevenson, Bobrow, 1967).

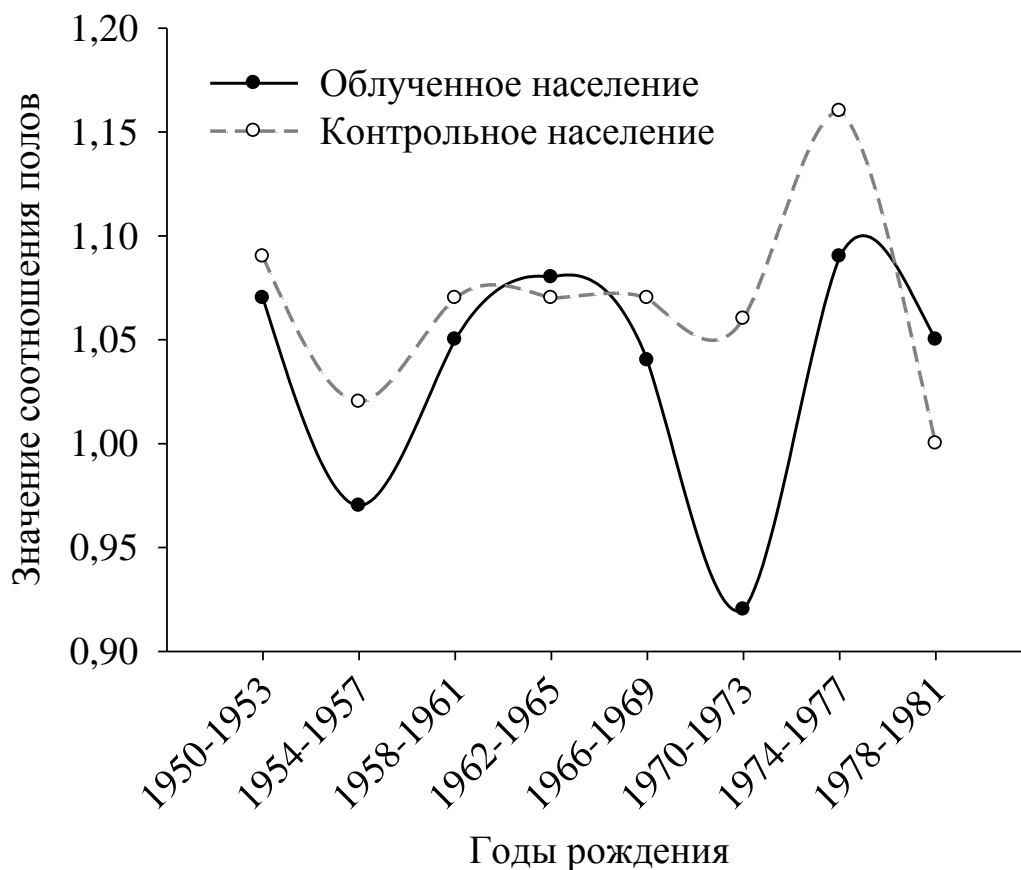


Рис. 3. Вторичное соотношение полов среди потомков населения, облучившегося на реке Теча, в сравнении с соотношением полов среди потомков контрольного населения

Значимых отличий между потомками, у которых облучался только отец (соотношение полов 0,99), и потомками, у которых облучалась только мать (соотношение полов 1,01), обнаружено не было. У потомков, у которых облучался только отец, прослеживается тенденция к смещению соотношения полов в сторону уменьшения, что не соответствует предложенной гипотезе.

При анализе зависимости вторичного соотношения полов от суммарной дозы облучения гонад родителей на момент зачатия потомка (таблица 3) выявлена тесная обратная зависимость ($Y = 1,05 - (0,30 * D)$, $R^2 = 0,846$, $P = 0,009$). Наблюдаемое уменьшение величины соотношения полов с увеличением дозы не противоречит гипотезе *Schull* и *Neel*.

При анализе зависимости соотношения полов отдельно от дозы на гонады матери ($Y = 1,05 - (0,19 * D)$, $R^2 = 0,217$, $P = 0,351$) и гонады отца ($Y = 1,02 - (0,09 * D)$, $R^2 = 0,011$, $P = 0,844$) были получены сходные тенденции к обратной зависимости, как в объединенной группе.

**Вторичное соотношение полов в общей группе потомков населения,
облучившегося на реке Теча, в зависимости от дозы на гонады
родителей**

Дозовые группы, мГр	Число потомков	Число потомков мужского пола	Число потомков женского пола	Соотношение полов ($\pm 2\sigma$)
< 1	87 810	45 255	42 555	1,06 \pm 0,01
1 – 4,9	2 228	1 149	1 079	1,06 \pm 0,03
5 – 9,9	3 113	1 582	1 531	1,03 \pm 0,03
10 – 49	7 132	3 614	3 518	1,03 \pm 0,02
50 – 99	3 475	1 768	1 707	1,04 \pm 0,02
100 и >	3 222	1 590	1 632	0,97 \pm 0,03

Примечание: $Y = 1,05 - (0,30 * D)$, $R^2 = 0,846$, $P = 0,009$
Здесь и далее: σ – стандартное отклонение

Анализ действия нерадиационных факторов на значение вторичного соотношения полов. Одним из основных нерадиационных факторов, влияющих на изменения вторичного соотношения полов, по данным литературы (Jacobsen et al., 1997) является возраст родителей на момент рождения (зачатия) ребёнка. Наиболее тесная связь была зарегистрирована между соотношением полов и возрастом матери на время зачатия ($Y = 1,28 - (0,009 * Age_m)$, $R^2 = 0,804$, $P = 0,039$, Age_m – возраст матери). Связь соотношения полов с возрастом отца была более слабой и статистически не достоверной ($Y = 1,07 - (0,001 * Age_f)$, $R^2 = 0,064$, $P = 0,680$, Age_f – возраст отца). При анализе связи вторичного соотношения полов с возрастом матери в ограниченной части контрольной группы обратной зависимости не выявлено ($Y = 0,96 + (0,003 * Age_m)$, $R^2 = 0,198$, $P = 0,453$). Возможно, у облученных лиц происходит наложение двух однонаправленных процессов: снижение вторичного соотношения полов с дозой облучения и с возрастом родителей. Однако корреляция доз облучения гонад с возрастом матери или отца слабая либо отсутствует.

Отмечена тенденция к уменьшению вторичного соотношения полов с порядковым номером родов ($Y = 1,07 - (0,01 * Par)$, $R^2 = 0,496$, $P = 0,184$, Par – порядковый номер родов). Не выявлено влияния сезона и месяца рождения (зачатия) на величину вторичного соотношения полов в потомстве облученных родителей. Вторичное соотношение полов среди потомков облученного на реке Теча населения русской национальности (1,05) было достоверно выше ($P = 0,013$) такового среди потомков лиц тюркской национальности (0,98). Необходимо отметить, что из-за особенностей расселения вдоль русла реки Теча дозы, полученные тюркским населением, в среднем выше доз русского населения (средняя доза на яичники русских женщин 33 мГр, тюркиток – 64 мГр). Возможно, именно этим обусловлено более низкое значение у них вторичного соотношения полов.

Соотношение полов среди лиц больных олигофренией и шизофренией было достоверно повышено по сравнению со здоровыми лицами, что соответствует литературным данным (Блюмина, 1989; Turner, Turner, 1974; McGrath, 2006; Aleman et al., 2003). Что касается влияния облучения гонад на происхождение олигофрении и шизофрении, то этот вопрос не нашёл пока должного отражения в литературе. В целом, соотношение полов среди лиц, больных олигофренией и шизофренией было достоверно выше такового среди здорового населения ($P < 0,005$). Среди потомков облученного населения больных олигофренией соотношение полов понижается по сравнению с больными олигофренией в контрольной группе (1,50 и 2,36 соответственно, $P = 0,004$). Соотношение полов среди больных шизофренией потомков облученного населения (1,73) выше, чем среди больных шизофренией в контрольной группе (1,38), однако, различия статистически недостоверны.

Частота многоплодия у населения прибрежных сел реки Теча

В потомстве облученных родителей многоплодные роды встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе (1,51% против 0,95% соответственно, $P < 0,001$). Увеличение частоты многоплодных родов у облученного населения согласуется с данными о росте частоты многоплодия в потомстве лиц, перенесших лучевую терапию опухолей (Fosså et al., 2005), а также подвергшихся действию ионизирующего излучения при ядерных испытаниях (Mudie et al., 2010). Одним из объяснений повышения частоты

близнецовости может быть гипотеза о стимулирующем полиовуляцию воздействии ионизирующего излучения (Mandl, 1964; Нефёдов и др., 1995).

Частота многоплодия среди облученного на реке Теча населения уменьшается в ряду: семьи с двумя облученными родителями (2,08%) – семьи, где облучалась только мать (1,09%) – семьи, где облучался только отец (0,37%), различия между группами статистически достоверны ($P < 0,01$). Наиболее вероятной причиной таких различий может быть влияние социальных факторов.

Таблица 4

Частота многоплодия в зависимости от дозы на яичники на момент зачатия

Дозовые группы, мГр	Число родов	Число случаев многоплодия	Частота многоплодия, % ($\pm 2\sigma$)
< 1	81 205	747	0,92 \pm 0,07
1 – 4,9	1 143	16	1,40 \pm 0,68
5 – 9,9	1 309	19	1,45 \pm 0,65
10 – 49	2 273	65	2,86 \pm 0,69
50 – 99	827	28	3,39 \pm 1,23
100 и >	731	13	1,79 \pm 0,96
<u>Примечание:</u> $Y = 1,83 + (2,80 * D)$, $R^2 = 0,046$, $P = 0,684$			

Была проанализирована также зависимость частоты многоплодия у облученных женщин от дозы на яичники на момент зачатия потомка (таблица 4). При увеличении дозы облучения яичников матери в диапазоне доз до 100 мГр отмечен последовательный рост показателя многоплодия ($Y = 1,198 + (39,680 * D)$, $R^2 = 0,923$, $P = 0,009$). У женщин с максимальной дозой на гонады 100 мГр и более показатель частоты многоплодия составил 1,79%, что ниже, чем в предыдущих двух дозовых группах, однако отличия не достоверны ($P > 0,05$). Таким образом, для совокупной выборки облученных женщин можно отметить лишь тенденцию к возрастанию частоты многоплодия с дозой облучения яичников ($Y = 1,83 + (2,80 * D)$, $R^2 = 0,046$, $P = 0,684$). Некоторое снижение частоты многоплодия в группе с дозой более

100 мГр может быть связано с влиянием переселения и влиянием сопутствующего ситуационно-обусловленного стресса, так как среди женщин с наибольшими дозами отмечалась наиболее высокая доля женщин подвергшихся вынужденному переселению.

При оценке зиготности с помощью дифференциального правила Вайнберга (Fellman, Eriksson, 2006) показано, что в популяции облученного на реке Теча населения частота как дизиготной, так и монозиготной близнецовости повышена по сравнению с контролем ($P < 0,001$). По некоторым литературным данным существуют некие общие механизмы возникновения моно- и дизиготной близнецовости (Allen, 1960; Guilherme, et al., 2009). Возможно, действуя именно на эти механизмы, ионизирующее излучение вызывает повышение частоты рождения и дизиготных, и монозиготных близнецов.

Остаётся открытым вопрос о возможности наследования многоплодия у человека. В литературе сообщается как об аутосомно-доминантных, так и аутосомно-рецессивных моделях передачи, а также наследовании по отцовской линии, однако наиболее адекватной на сегодняшний день является полигенная модель (Lewis, 1996; Meulemans, 1996; St. Clair, Golubovsky, 2002; Hall, 2003). В исследованной литературе не отмечено попыток рассчитать коэффициент наследуемости близнецовости у человека.

Изучение семейного анамнеза близнецов, родившихся от облучённых родителей, проведенное при использовании соответствующих сведений из основной базы данных УНПЦ РМ, показало, что в представленной выборке близнецов у 26,3% их матерей и у 20,2% отцов среди родственников 1 – 2 степени родства отмечались случаи рождения близнецов. Случаи повторного рождения близнецов у одной супружеской пары отмечены в изучаемой близнецовой выборке в 7,3%. Имелись два случая трехкратного рождения двоен. Частота многоплодия среди родственников близнецов по отцовской и материнской линии отражены в таблице 5.

Коэффициент наследуемости h^2 многоплодия определялся по формуле $h^2 = r/R$, где r – коэффициент корреляции частоты близнецовости среди родственников и в популяции, определяемый по номограмме Смита (Фогель, Мотульски, 1989), а R – мера родства (для родственников 1-й степени родства она составляет $1/2$, для родственников 2-й степени родства $1/4$).

Частота многоплодия среди родственников близнецов

Степень родства	Число родственников по материнской линии	Частота многоплодия, %	Число родственников по отцовской линии	Частота многоплодия, %
Первая	760	5,4	748	4,1
Вторая	206	2,4	202	1,0

Для многоплодия среди облученных лиц получены достаточно высокие коэффициенты наследуемости по материнской линии для родственников как 1-й, так и 2-й степени родства, составляющие 0,58 и 0,52. В то же время для родственников по отцовской линии эти коэффициенты были ниже и составляли соответственно 0,38 и 0,20. Величина полученных коэффициентов наследования указывает на возможность значительного влияния средовых факторов на происхождение многоплодия. Вместе с тем генетическая предрасположенность к рождению близнецов, передаваемая главным образом по материнской линии, может лежать в основе повышенной чувствительности женщин к действию ионизирующего излучения, вызывающего повышение частоты полиовуляции.

У облученных лиц, подвергшихся переселению в связи с радиационной ситуацией на реке Теча, частота многоплодия была достоверно ниже, чем у лиц, проживавших в стационарных населенных пунктах (1,18% против 1,72% соответственно, $P = 0,031$). Согласно данным литературы, стресс приводит к снижению вероятности полиовуляции и уменьшению вероятности рождения двоен (Фукс, Маркин, 1990), а вынужденное переселение населения, сопровождалось значительным стрессом.

Таким образом, хроническое воздействие внешнего и внутреннего ионизирующего излучения в диапазоне доз облучения яичников, достигающих 462 мГр, может приводить к ряду последствий, косвенно свидетельствующих о генетических изменениях в половых клетках родителей и возникновении неблагополучия в репродуктивной системе матери: снижению числа родов, росту частоты преждевременных родов, снижению вторичного соотношения полов, увеличению частоты многоплодия.

ВЫВОДЫ

1. У женщин, проживавших в прибрежных селах реки Теча, подвергшихся хроническому действию ионизирующего излучения с низкой ЛПЭ в диапазоне доз на яичники, достигающих 462 мГр, зарегистрировано достоверное снижение числа родов по сравнению с контрольной группой.
2. Обнаружена достоверная положительная зависимость частоты преждевременных родов от дозы облучения яичников в группе женщин тюркских (татарской и башкирской) национальностей, а также в объединенной группе женщин русской и тюркских национальностей.
3. Вторичное соотношение полов среди потомков первого поколения облученного населения составило 1,03, что достоверно отличается от соотношения полов у потомков необлученного населения 1,06. Отмечена статистически значимая обратная зависимость вторичного соотношения полов от суммарной дозы на гонады родителей на момент зачатия. Наиболее значимыми нерадиационными факторами, влияющими на вторичное соотношение полов среди потомков облученного населения, являлись возраст матери на момент рождения ребёнка и этническая принадлежность родителей.
4. Частота многоплодных родов у облученного населения прибрежных сел реки Теча составила 1,51% и была достоверно выше частоты многоплодия среди необлученного населения 0,95%. Отмечена достоверная линейная положительная регрессионная зависимость частоты многоплодия при увеличении дозы на яичники матери на момент зачатия ребенка (в диапазоне до 100 мГр). У переселенных лиц наблюдалось статистически значимое снижение частоты многоплодных беременностей.
5. У населения прибрежных сел реки Теча установлена выраженная наследственная предрасположенность к многоплодию, передаваемая в основном по материнской линии (коэффициенты наследуемости 0,58–0,52).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. **Пастухова Е.И.**, Шалагинов С.А., Аклеев А.В. Вторичное соотношение полов у населения радиоактивно загрязнённых районов Челябинской области // Вопросы радиационной безопасности. – 2011. – № 4. – С. 28-37.
2. **Пастухова Е.И.**, Шалагинов С.А., Аклеев А.В. Частота многоплодия у населения радиоактивно загрязнённых районов Челябинской области // Вопросы радиационной безопасности. – 2011. – № 4. – С. 45-53.
3. Шалагинов С.А., Аклеев А.В., **Пастухова Е.И.**, Буртовая Е.Ю. Динамика показателя исчерпанной кумулятивной рождаемости у женского населения прибрежных сел реки Течи // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2011. – Т. 56. – № 4. – С. 47-53.

Другие публикации

4. Шалагинов С. А., **Пастухова Е. И.**, Аклеев А. В. Сравнительная оценка влияния облучения яичников и системы гипоталамус-гипофиз на исходы беременностей у женщин, облученных на реке Тече // Вестник Челябинского государственного университета. – 2008. – N 4. – С. 102-109
5. Шалагинов С.А., **Пастухова Е.И.**, Аклеев А.В. Особенности репродуктивного поведения женщин, проживающих в бассейне реки Теча / Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: материалы II Международной научно-практической конференции, 8-11 октября 2008 г. В 2 т. – Т.1. – Челябинск: Издательство Челяб. гос. пед. ун-та, 2008. – С. 116-121.
6. **Пастухова Е.И.**, Шалагинов С.А., Аклеев А.В. Вторичное соотношение полов у различных групп населения радиоактивно загрязнённых районов Челябинской области // Хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз. Тезисы докладов IV международной конференции. 9-11 ноября 2010 года, г. Челябинск. – Челябинск: Изд-во Челябинская государственная медицинская академия, 2010. – С. 72-73.