

УДК 614.876 + 612.6

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И РИСК РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОТОМКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЛУЧЕНИЯ ПРАРОДИТЕЛЕЙ

© 2018 г. Ю. А. Дударева, В. А. Гурьева, Г. В. Немцева

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Барнаул

Целью обсервационного аналитического одномоментного (поперечного) исследования явилось установление распространенности репродуктивных нарушений в зависимости от того, кто из прародителей находился в зоне радиационного воздействия (праматерь, праотец или оба прародителя). *Методы.* Проведен многоэтапный математический анализ результатов клинических и параклинических данных, позволивший проследить влияние радиационного фактора на репродуктивное здоровье потомков. В основную группу вошли 67 женщин второго поколения потомков, которые были разделены на три подгруппы по критерию воздействия радиации на праотца (17 человек), на праматерь (28 человек) и на обоих прародителей (22 человека). Контрольную группу составили потомки лиц, проживающих вне зоны радиационного следа Семипалатинского полигона (53 женщины). *Результаты.* На основании математического моделирования показано, что при наследовании по материнской линии или обоих прародителей у потомков во втором поколении прежде всего прослеживается рост частоты нарушений менструальной функции ($F = 4,761$; $p = 0,01$), снижение фертильности ($F = 7,155$; $p = 0,001$), рост осложненного течения беременности ($F = 13,705$; $p = 0,001$), недонашивания ($F = 5,350$; $p = 0,01$), низкие показатели массы тела новорожденных ($F = 6,221$; $p = 0,001$). *Выводы.* Наследование по материнской линии или обоих прародителей позволяет прогнозировать ухудшение репродуктивного здоровья и у следующего (третьего) поколения потомков.

Ключевые слова: радиационное воздействие, потомки, репродуктивное здоровье

PREVALENCE AND RISK OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN DESCENDANTS DEPENDING ON GRANDPARENT'S IRRADIATION

Yu. A. Dudareva, V. A. Gur'eva, G. V. Nemtseva

Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia

The main *objective* of the observational, analytical, one-stage (cross-sectional) study was to determine the prevalence of reproductive disorders depending on who of the grandparents had been exposed to radiation (grandmother, grandfather or both). *Methods.* On the basis of the results of clinical and paraclinic data, a multistage mathematical analysis was carried out which allowed to trace the influence of radiation factor on the reproductive health of descendants. The main group included 67 women of the second generation of descendants, who were divided into three subgroups according to the criteria of radiation exposure: on grandfather (17 people); on grandmother (28) and on the both (22). The control group included the descendants of people living outside the zone of Semipalatinsk Test Site radiation track (53 women). *Results.* On the basis of mathematic modelling it was shown, that by maternal inheritance or inheritance from both grandparents, descendants of second generation showed the increase in frequency of menstrual disorders ($F = 4.761$; $p = 0.01$), fertility reduction ($F = 7.155$; $p = 0.001$), increase of high-risk pregnancy ($F = 13.705$; $p = 0.001$), premature birth ($F = 5.350$; $p = 0.01$), low birth weight ($F = 6.221$; $p = 0.001$). *Conclusions.* Matriline and patriline allows one to predict the deterioration of reproductive health in the next (third) generation of offspring.

Key words: radiation exposure, descendants, reproductive health

Библиографическая ссылка:

Дударева Ю. А., Гурьева В. А., Немцева Г. В. Распространенность и риск репродуктивных нарушений у потомков в зависимости от облучения прародителей // Экология человека. 2018. № 11. С. 16–19.

Dudareva Yu. A., Gur'eva V. A., Nemtseva G. V. Prevalence and Risk of Reproductive Disorders in Descendants Depending on Grandparent's Irradiation. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 11, pp. 16-19.

Репродуктивная система женщины в связи с постоянно происходящими изменениями, критическими периодами развития находится под влиянием комплекса факторов экологического неблагополучия окружающей среды [1, 2, 8, 10]. Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии влияния радиационного фактора на репродуктивное здоровье человека [4, 7, 9, 15, 16]. Негативная тенденция медико-демографической ситуации в Алтайском крае в определенной степени связана с длительными испытаниями ядерного оружия на Семипалатинском полигоне [4,

15]. Проблема изучения проявлений стохастических (вероятностных) эффектов радиационного влияния у потомков второго поколения, безусловно, сложна, так как помимо основного фактора воздействия на прародителей на состояние здоровья потомков оказывают влияние другие социальные, биологические факторы [13]. При этом спектр этих проявлений у потомков, особенно отражающих нарушение репродуктивного здоровья, не зависит от «мощности доз» радиационного воздействия, которым подверглись предки [4–6, 15].

Цель исследования — установить распространен-

ность репродуктивных нарушений в зависимости от того, кто из прародителей находился в зоне радиационного воздействия (праматерь, праотец или оба прародителя).

Методы

Проведено обсервационное аналитическое одномоментное (поперечное) исследование, включающее комплексную (клиническую и параклиническую) оценку состояния репродуктивного здоровья жительниц Алтайского края. В основную группу вошли 67 женщин второго поколения потомков, которые были разделены на три подгруппы по критерию нахождения в зоне радиационного воздействия только праотца (17 человек), только праматери (28 человек) или обоих прародителей (22 человека). Критерием включения в основную группу явилась подтвержденная документально принадлежность к категории внуков облученных лиц на следе ядерного взрыва на Семипалатинском полигоне 29 августа 1949 года. Контрольную группу составили потомки лиц, проживающих вне зоны радиационного следа Семипалатинского полигона (53 женщины). Критерием исключения стали профессиональные вредности, связанные с воздействием радиации, факторов химического производства. В ходе исследования изучены основные критерии, характеризующие состояние репродуктивной функции женщин, течение беременности, родов, послеродового периода, с применением полного спектра необходимого обследования.

Дополнительно на основании данных, полученных путем ретроспективного анализа архивной медицинской документации, изучено состояние здоровья 233 женщин, находящихся на следе ядерного взрыва 29 августа 1949 года, и их дочерей, которые составили первое поколение потомков (247 женщин), с целью выявления повреждающих факторов репродуктивного здоровья, передающихся в поколениях. Проведение исследования одобрено на заседании этического комитета Алтайского государственного медицинского университета (протокол № 12 от 08.11.2012), женщины, входящие в основную и контрольную группу (67 основной и 53 контрольной групп), дали информированные согласия на участие в нем с соблюдением всех требований Хельсинкской декларации (1975 г., пересмотр 1983-го).

Для установления влияния факторов на состояние здоровья использовалась методика математического моделирования, состоящая из нескольких этапов, включающих дисперсионный (ANOVA), дискриминантный анализ. Значимость воздействия фактора оценивалась на основании сравнения наблюдаемого и теоретического значений F-статистики Фишера — Снедекора [3]. Значения долевых показателей представлены в виде доверительных интервалов $\bar{P} \pm S_{\bar{P}}t$, где $\bar{P}$ — оценка доли; $S_{\bar{P}}t - 95\%$ предельная стандартная ошибка доли. Сравнительный анализ качественных переменных проводился путем построения

таблиц сопряженности 2×2 , значимость критерия интерпретировалась следующим образом: при сумме всех частот в таблице меньше 20 — критерий Фишера, в случае если сумма частот более 20 — критерий Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность [11]. В работе использован современный пакет программ SPSS 21.0

Результаты

В ходе работы установлены основные факторы, отражающие неблагоприятное воздействие радиационного фактора на состояние здоровья женщин в срезе каждого поколения. В дальнейшем среди женщин основной группы эти факторы были дифференцированы в зависимости от того, кто из прародителей (праматерь, праотец, оба прародителя) пострадали при испытании ядерного оружия 29 августа 1949 года.

Показано, что облучение обоих прародителей дает эффект, практически не отличимый от эффекта по женской линии, поэтому выделить его отдельно не представляется возможным, так как повреждающее воздействие по материнской линии сопоставимо с воздействием, когда оба прародителя подверглись влиянию радиационного фактора. Согласно проведенному математическому анализу у женщин второго поколения потомков, праматери которых находились в зоне радиационного воздействия, выявлен более высокий риск реализации в фертильном возрасте бесплодия (нарушения репродуктивной функции), нарушений менструальной функции, а также невынашивания и недонашивания беременности (таблица). Наследование повреждающих факторов облучения по мужской линии связано преимущественно с более высоким риском рождения детей с низкой массой тела (см. таблицу).

Особенности состояния здоровья женщин основной группы в зависимости от облучения праматери или праотца

Фактор	Облучение матери	Облучение отца
	F	F
Осложненное течение беременности	13,705	—
Масса тела новорожденных	6,221	6,798
Бесплодие	7,155	—
Преждевременные роды	5,350	—
Изменения в системе гемостаза	4,968	—
Нарушения менструального цикла	4,761	—

Примечание. F (критерий Фишера — Снедекора) — степень дифференцирующей силы фактора (при $p < 0,05$).

Кроме того, при облучении праматери у потомков прослеживается увеличение распространенности осложненного течения беременности. Причем среди осложнений беременности на первый план выходят угрожающие преждевременные роды ($50,0 \pm 9,6\%$, $p < 0,001$; преэклампсия ($37,5 \pm 9,3\%$, $p = 0,012$; угрожающий самопроизвольный выкидыш ($35,6 \pm 9,2\%$, $p = 0,024$; анемия беременных ($34,6 \pm$

9,1) %, $p < 0,001$; более высокая частота острых инфекционных процессов во время беременности ($18,3 \pm 0,7$) %, $p = 0,011$.

Нарушения в иммунной системе, прежде всего за счет цитокинового дисбаланса [12, 19], и изменения в системе гемостаза, в том числе обусловленные тромбофилическими полиморфизмами [9, 17], являются одними из ведущих причин в возникновении осложнений беременности на протяжении всего процесса гестации. В работе это подтверждено у женщин основной группы, когда доказано влияние таких факторов, как нарушения в системе гемостаза на формирование репродуктивного здоровья ($F = 4,968$; $p = 0,035$), высокого уровня провоспалительных цитокинов ($F = 5,988$; $p = 0,025$),

Обсуждение результатов

При облучении праматери или обоих прародителей у потомков во втором поколении повышается риск и распространенность нарушений репродуктивной функции, осложненного течения беременности. Вероятнее всего, это можно объяснить в первую очередь изменением функционирования гипоталамо-гипофизарной системы, что подтверждено результатами исследований других авторов [4], показавших влияние радиации на нарушение цикличности работы этой системы, которая проявилась прежде всего нарушением менструального цикла, более поздним менархе, ранней менопаузой, ростом числа доброкачественных заболеваний у женщин, непосредственно подвергшихся радиационному воздействию [1, 4]. В поколениях четко прослеживается нарушение функционирования этой системы, которое является следствием иммуногенетических перестроек, выявленных у второго поколения потомков, причем более выраженных у женщин, чем у мужчин [15]. Еще одним доказанным механизмом повреждающего воздействия радиационного фактора является изменение экспрессии генов провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин 1 и интерлейкин 6) и соответственно их количественной продукции [5, 6, 15]. Известна их способность вмешиваться в контроль синтеза релизинг-гормонов и тем самым влиять на цикличность функционирования гипоталамо-гипофизарной — яичниковой системы [14, 17], на инвазию цитотрофобласта, обуславливая осложненное течение беременности, совместно с гемостазиологическими нарушениями [12, 18].

Таким образом, нахождение праматери или обоих прародителей на территории, подвергшейся радиационному влиянию Семипалатинского полигона, прогностически неблагоприятно для репродуктивного здоровья второго поколения потомков, так как повышает риск репродуктивных нарушений и осложненного течения беременности. В связи с этим создана индивидуализированная программа реабилитации, направленная на коррекцию повреждающих факторов и улучшение репродуктивных исходов.

Авторство

Дударева Ю. А. внесла существенный вклад в определение концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретацию данных; Гурьева В. А. проверила и форматировала статью; Немцева Г. В. осуществила техническую подготовку статьи к публикации.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов. Дударева Юлия Алексеевна — SPIN 3042-5411; ORCID 0000-0002-9233-7545

Гурьева Валентина Андреевна — SPIN 8140-1984; ORCID 0000-0001-9027-220X

Немцева Галина Викторовна — SPIN 9383-2230; ORCID 0000-0002-8426-055X

Список литературы

1. Аmano Ш. Изучение последствий ядерных взрывов. М., 1964. 173 с.
2. Баранов В. С., Айламазян Э. К. Экологические и генетические причины нарушения репродуктивного здоровья и их профилактика // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. 56, № 1. С. 3–9.
3. Близоруков М. Г. Количественные методы анализа многомерных величин / Урало-Сибирский институт бизнеса; Изд-во АМБ, 2006. 68 с.
4. Гурьева В. А. Состояние здоровья женщин в двух поколениях, проживающих на территории, подвергшейся радиационному воздействию при испытаниях ядерного устройства на Семипалатинском полигоне: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996. 34 с.
5. Дударева Ю. А. Отдаленные последствия влияния радиационного фактора на репродуктивное здоровье потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона 29 августа 1949 года: дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2016. 255 с.
6. Дударева Ю. А. Гурьева В. А. Отдаленные последствия радиационного воздействия на женское население, проживающее на территории, прилегающей к Семипалатинскому полигону // Практическая медицина. 2013. № 7 (76). С. 97–102.
7. Дударева Ю. А., Гурьева В. А., Дронов С. В. Способ прогнозирования степени риска нарушения репродуктивного здоровья у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия: Патент Российской Федерации № 2622373, 2017.
8. Карпин В. А., Кострюкова Н. К., Гудков А. Б. Радиационное воздействие на человека радона и его дочерних продуктов распада // Гигиена и санитария. 2005. № 4. С. 13–17.
9. Петрушкина Н. П. Здоровье потомков (1–2-е поколения) работников первого предприятия атомной промышленности — производственного объединения «Маяк» (клинико-эпидемиологическое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2005. 34 с.
10. Радзинский В. Е., Оразмурадова А. А. Ранние сроки беременности. М., 2005. 448 с.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. М.: Медиа Сфера, 2006. 312 с.
12. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Трида Х, 2005. 304 с.
13. Тахауов Р. М., Карпов А. Б., Гончарова Н. В., Фрейдин М. Б., Долгополов Ю. В., Васильева Е. О., и др. Основные подходы к оценке влияния радиационного фактора на организм человека // Бюллетень сибирской медицины. 2005. № 2. С. 88–99.

14. Ширшев С. В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции. Екатеринбург: УрО РАН, 2002. 431 с.

15. Шойхет Я. Н., Козлов В. А., Труфакин В. А., Коненков В. И., Колядо И. Б. Иммунный статус населения, проживающего в районах экологического неблагополучия. Барнаул: Азбука, 2007. Т. 1. 185 с.

16. Report to the General Assembly with Scientific Annexes 2013 / United Nations; United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York: UNSCEAR, 2014. Vol. 1. Scientific Annex A. 321 p.

17. Silverman M. N., Pearce B. D., Biron C. A., Miller A. H. Immune Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis during Viral Infection // *Viral. Immunol.* 2005. Vol. 18, N 1. P. 41–78.

18. Verspyck E., Marpeau L. Thrombophilies et pathologies vasculaires placentaires. *Revue de la literature // La revue de medecine interne.* 2005. Vol. 26. P. 103–118.

19. Vinatier D., Dufour P., Tordjeman-Rizzi N. Immunological aspects of ovarian function: role of the cytokines // *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology.* 1995. Vol. 63, N 2. P. 155–168.

References

1. Amano S. *Izuchenie posledstviy yadernykh vzryvov* [Studying the consequences of nuclear explosions]. Moscow, 1964. 173 p.

2. Baranov V. S., Ailamazyan E. K. Ecological and genetic causes of reproductive health disorders and their prevention. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of obstetrics and woman disease]. 2007, 56 (1), pp. 3-9. [In Russian]

3. Blizorukov M. G. *Kolichestvennye metody analiza mnogomernykh velichin* [Quantitative methods of the analysis of multidimensional sizes]. Uralo-Sibirskii institut biznesa, Izd-vo AMB, 2006, 68 p.

4. Gur'eva V. A. *Sostoyanie zdorov'ya zhenshchin v dvukh pokoleniyakh, prozhivayushchikh na territorii, podvergsheysya radiatsionnomu vozdeystviyu pri ispytaniyakh yadernogo ustroystva na Semipalatinskopoligone (avtoref. dokt. diss.)* [The state of health of women in two generations living in the territory exposed to radiation exposure during testing of a nuclear device at the Semipalatinsk test site. Author's Abstract of Doct. Diss.]. Saint Petersburg, 1996, 34 p.

5. Dudareva Yu. A. *Otdalennye posledstviya vliyaniya radiatsionnogo faktora na reproduktivnoe zdorov'e potomkov, praroditeli kotorykh nakhodilis' v zone radiatsionnogo vozdeystviya Semipalatinskopoligona 29 avgusta 1949 goda (dok. diss.)* [The long-term consequences of the influence of the radiation factor on the reproductive health of descendants whose ancestors were in the radiation exposure zone of the Semipalatinsk test site on August 29, 1949. Doct. Diss.] Tomsk, 2016, 255 p.

6. Dudareva Yu. A., Gur'eva V. A. Remote consequences of radiation impact on female population living in the territory adjacent to the Semipalatinsk test site. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2013, 7 (76), pp. 97-102. [In Russian]

7. Dudareva Yu. A., Gur'eva V. A., Dronov S. V. *Sposob prognozirovaniya stepeni riska narusheniya reproduktivnogo zdorov'ya u zhenshchin vtorogo pokoleniya potomkov, praroditeli kotorykh nakhodilis' v zone radiatsionnogo vozdeystviya* [A method for predicting the degree of risk of reproductive health disorders in women of

the second generation of offspring, whose ancestors were in the radiation exposure zone]. Patent RF, no 2622373, 2017.

8. Karpin V. A., Kostyukova N. K., Gudkov A. B. Human radiation action of radon and its daughter disintegration products. *Gigiena i Sanitarya.* 2005, 4, pp. 13-17. [In Russian]

9. Petrushkina N. P. *Zdorov'e potomkov (1-2-e pokoleniya) rabotnikov pervogo predpriyatiya atomnoy promyshlennosti - proizvodstvennogo ob"edineniya "Mayak" (kliniko-epidemiologicheskoe issledovanie). (avtoref. dokt. diss.)* [The health of the descendants (1st-2nd generation) of the workers of the first enterprise of the nuclear industry, the Mayak production association (clinical epidemiological study). Author's Abstract of Doct. Diss.]. Moscow, 2005, 34 p.

10. Radzinskii V. E., Orazmuradova A. A. *Rannie sroki beremennosti* [Early pregnancy]. Moscow, 2005, 448 p.

11. Rebrova, O. Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow, Media Sfera Publ., 2006, 312 p.

12. Sidel'nikova V. M. *Privychnaya poterya beremennosti* [Habitual loss of pregnancy]. Moscow, Triada H Publ., 2005, 304 p.

13. Takhaou R. M., Karpov A. B., Goncharova N. V., Freydin M. B., Dolgoplov Yu. V., Vasil'eva E. O., i dr. The main approaches to the assessment of the effect of the radiation factor on the human body. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian medicine]. 2005, 2, pp. 88-99. [In Russian]

14. Shirshov S. V. *Mekhanizmy immunoendokrinnogo kontrolya protsessov reproduktivnoy funktsii* [Mechanisms of Immunoendocrine Control of Reproduction Processes]. Yekaterinburg, 2002, 431 p.

15. Shoikhet Ya. N., Kozlov V. A., Trufakin V. A., Konenkov V. I., Kolyado I. B. *Immunnyy status naseleniya, prozhivayushchego v rayonakh ekologicheskogo neblagopoluchiya* [Immune status of the population living in areas of ecological disadvantage]. Barnaul, Azbuka Publ., 2007, vol. 1, 185 p.

16. Report to the General Assembly with Scientific Annexes 2013 / United Nations; United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York, UNSCEAR, 2014, vol. 1. Scientific Annex A. 321 p.

17. Silverman M. N., Pearce B. D., Biron C. A., Miller A. H. Immune Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis during Viral Infection. *Viral. Immunol.* 2005, 18 (1), pp. 41-78.

18. Verspyck E., Marpeau L. Thrombophilies et pathologies vasculaires placentaires. *Revue de la literature. La revue de medecine interne.* 2005, 26, pp. 103-118.

19. Vinatier D., Dufour P., Tordjeman-Rizzi N. Immunological aspects of ovarian function: role of the cytokines. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology.* 1995, 63 (2), pp. 155-168.

Контактная информация:

Дударева Юлия Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 656038, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40

E-mail: julia.dudareva@mail.ru