

ОРГАНИЗАЦИЯ И ОПТИМИЗАЦИЯ МЕРОПРИЯТИЙ ПО СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ РИСКОВ ОБЛУЧЕНИЯ

С. А. Шалагинов, Л. Д. Микрюкова

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

На доступном широкому кругу читателей уровне дана оценка возможностей статистического анализа генетических заболеваний в группах потомков облучённых лиц на современном этапе. Проанализированы особенности проявлений наследственных заболеваний в сравнении с заболеваниями, вызванными радиационным воздействием в родительском поколении. Охарактеризованы особенности оценки генетических рисков при облучении гонад с учётом существующих объективных трудностей, связанных в первую очередь с недостаточностью прямых оценок состояния генетического здоровья у потомков облучённого населения. Оценены перспективы проведения эпидемиологических и статистических клинико-генетических исследований у потомков второго и третьего поколений (детей и внуков облучённых родителей) с учётом достижений современной радиационной генетики.

К л ю ч е в ы е с л о в а: статистика, генетические риски, методы анализа, радиационные эффекты, радиационная генетика, заболевания.

ORGANIZATION AND OPTIMIZATION OF STATISTICAL EVALUATION ACTIVITIES GENETIC RISKS OF RADIATION EXPOSURE

S.A. Shalaginov, L.D. Mikryukova

Ural scientific and practical center of radiation medicine
FMBA of Russia, Chelyabinsk, Russia

The article assesses the possibilities of statistical analysis of genetic diseases in groups of descendants of irradiated persons at the present stage at a level accessible to a wide range of readers. The features of manifestations of hereditary diseases in comparison with diseases caused by radiation exposure in the parent generation are analyzed. The features of the assessment of genetic risks during gonad irradiation are characterized, taking into account the existing objective difficulties associated primarily with the lack of direct assessments of the genetic health of the descendants of the irradiated population. The prospects of epidemiological and statistical clinical and genetic studies in the descendants of the second and third generations (children and grandchildren of irradiated parents), taking into account the achievements of modern radiation genetics.

Key words: statistics, genetic risks, methods of analysis, radiation effects, radiation genetics, diseases.

В радиационной биологии подробно описаны специфические заболевания, являющиеся прямым следствием радиационного воздействия. Например, лучевая болезнь, радиационные ожоги, лучевая катаракта. Также доказано влияние радиационного фактора на возникновение некоторых широко распространённых заболеваний, например, злокачественных новообразований или заболеваний системы кровообращения [7–10]. Если в отношении облучённых лиц мы можем говорить о прямом действии ионизирующего излучения на организм, на те или иные критические органы и ткани, то в отношении потомков такое действие всегда опосредовано — облучаются половые клетки родителей, а риск заболеть

имеют их дети или, возможно, внуки и правнуки. У облучённых родителей и их прямых потомков можно ожидать развитие совершенно различных по своей природе заболеваний. Заболевания, которые могут возникнуть у детей, совсем не такие, как у облучённых родителей. Лучевая болезнь, радиационные ожоги, лучевая катаракта, не могут передаваться по наследству. Также не могут в результате прямого наследования передаваться радиационно обусловленные раки и сердечно-сосудистые заболевания. У потомков облучённых людей речь может идти о наследственных заболеваниях и врождённых пороках развития, которые встречаются значительно реже, чем выявляемые у облучённых родителей

онкологические заболевания и заболевания сердечно-сосудистой системы, проявляемые, как правило, вскоре после рождения. Несмотря на то, что наследственные заболевания в совокупности встречаются гораздо реже, число их возможных форм и разновидностей в сотни раз превышает число форм и разновидностей онкологических и сосудистых заболеваний. Таким образом, оценка влияния радиационного фактора на состояние здоровья потомков требует принципиально иных подходов. Безусловно, она является более сложной задачей, решением которой занимается радиационная генетика.

Генетические заболевания являются результатом поражения созревающих половых клеток, из которых, в конечном счёте, формируются яйцеклетки и сперматозоиды — носители генетической информации. В настоящее время хорошо известно, что радиация является одним из факторов, способных вызывать мутации в этих клетках и в некоторых случаях (далеко не всегда) приводит к формированию наследственных заболеваний у потомков. Очень важным является величина дозы радиации, полученная на половые железы родителями или одним из них. Понятно: чем выше доза, тем выше риск рождения больного потомства. При этом актуальность проблемы генетических эффектов сохраняется для диапазона доз существенно меньше величины дозы, вызывающей постоянное бесплодие у мужчин и женщин или смерть от лучевой болезни [4; 5].

Суммарная частота всех выявляемых наследственных заболеваний среди необлучённого населения по современным данным на большинстве исследованных территорий не превышает 3% [1; 3; 6; 11]. Естественным является вопрос: насколько может увеличиться заболеваемость после облучения в тех или иных дозах, при тех или иных условиях облучения. В настоящее время принято считать, что острое облучение в дозе, вызывающей лучевую болезнь лёгкой степени тяжести, может увеличить число мутаций (изменений в генетическом аппарате половых клеток) в два раза. При хроническом облучении, имевшем место, например, на Южном Урале, величина удваивающей дозы существенно выше и соответствует дозовому диапазону, достаточному для формирования лучевой болезни средней степени тяжести, то есть такой величине, которую реально получила лишь очень небольшая часть облучённых людей на реке Теча [7; 9]. Более того, абсолютное большинство населения на Южном Урале получило дозы в 5–20 раз меньше минимального значения дозы, способной привести к формированию самой лёгкой степени лучевой болезни. Соответственно, и риск возникновения

наследственных заболеваний у потомства в связи с облучением родителей резко уменьшается.

Следует заметить, что принятые в радиационной генетике значения генетического риска [3; 7] основаны главным образом на экспериментальных данных, полученных при облучении животных, по большей части мышей. В то же время результаты прямых генетико-эпидемиологических исследований в настоящее время в силу различных причин не позволяют сделать методологически надёжных обоснованных оценок генетического риска при облучении. Например, изучение потомства облучённых людей в Хиросиме и Нагасаки не позволило установить связь между облучением и частотой вновь возникших наследственных заболеваний. Не удалось получить положительных результатов в других масштабных исследованиях потомков облучённого населения [3; 6; 11]. Таким образом, существует противоречие между экспериментальными и клиническими данными. В данной ситуации важное значение приобретает поиск новых методов исследования.

Неоднозначность и противоречивость эпидемиологических оценок, их несоответствие экспериментальным данным могут быть связаны с особой сложностью генетических процессов в человеческих популяциях, с недостаточной проработанностью проблемы на современном этапе. Международным Комитетом по радиационной защите предпринимаются попытки корректировки коэффициентов генетического риска ионизирующего излучения, связанные, например, с уточнением фоновых региональных частот наследственных заболеваний, учётом возможности восстановления нормальной структуры ДНК после радиационного поражения, оценкой возможности передачи части наследственных заболеваний через несколько поколений потомков. Основной проблемой является непонимание всех биологических механизмов «очищения» популяции от мутантных генотипов. Кроме того, высказывается предположение о возможности иных, не связанных с мутациями в классическом понимании этого слова изменений наследственных задатков в организме потомков облучённого населения. Это могут быть так называемые эпигенетические изменения и рекомбинативная (немутационная) генетическая изменчивость.

В последнее время всё чаще высказываются мнения, что от изучения генетической заболеваемости у потомков облучённого населения следует отказаться. Главным аргументом при этом называется отсутствие реальных результатов, полученных при изучении человеческих популяций, которые подтверждали бы известные

экспериментальные данные, полученные на животных.

Однако существуют весомые аргументы в пользу необходимости продолжения изучения данной проблемы. В связи с этим перспективным является изучение состояния генетического здоровья потомков 2-го и 3-го поколений (внуков и правнуков) облучённых лиц. Так, по данным МКРЗ, у них могут быть выявлены более высокие риски. Некоторые хромосомные перестройки, например, сбалансированные транслокации, ряд заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, могут клинически не проявляться у детей облучённых родителей, проявляясь только у их внуков.

Для поколений внуков и правнуков по сравнению с поколением детей ожидается улучшение качества диагностики патологических проявлений, в том числе возникающих в результате радиационно-индуцированных мутаций, например, микроделаций. Многие лабораторные методы верификации генетических нарушений (цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические) стали доступны

в повседневной практике только в последние годы.

В заключение хотелось сказать, что генетика, в том числе и радиационная, является бурно развивающимся направлением науки. Разрабатываются новые, всё более тонкие методы генетического анализа, совершенствуются традиционные методы, используемые на протяжении ряда лет, что открывает новые возможности понимания механизмов влияния облучения половых клеток родителей на состояние здоровья их детей, внуков и правнуков. Широко обсуждаемая проблема действия малых доз радиации на геном, в частности, способность вызывать нестабильность генетического аппарата в ряде поколений потомков облучённых биологических объектов, не нашла должного преломления в клинических исследованиях на человеке. Таким образом, положение об отсутствии влияния радиации на состояние здоровья первого и последующих поколений конкретных детей, родившихся от облучённых людей (при различных, зафиксированных на сегодняшний день условиях и обстоятельствах облучения), не может считаться окончательным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гинтер, Е. К. Наследственные болезни в российских популяциях / Е. К. Гинтер, Р. А. Зинченко // Вестн. ВОГиС. — 2006. — Т. 10, № 1. — С. 106–125.
2. Пузырёв, В. П. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири / В. П. Пузырёв, Л. П. Назаренко. — Томск : СТТ, 1999. — 255 с.
3. Публикация 103-й Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) : пер. с англ. / под общ. ред. М. Ф. Киселёва и Н. К. Шандалы. — М. : Алана, 2009.
4. Радиационная медицина / под ред. Л. А. Ильина. — М., 2004 — Т. 1. — 989 с.
5. Радиационная медицина / под ред. Л. А. Ильина. — М., 2001 — Т. 2. — 418 с.
6. Anderson, B. Genetic Disorders in Children and Young Adults: a Population Study / B. Anderson et al. // American Journal of Human Genetics. — 2000. — Vol. 42. — P. 677–693.
7. Ecological and health effects of the radiation accident of 1957 at the Mayak PA / eds. : A. V. Akleyev, M. F. Kiselev. — Moscow : «Medbioextrem» Rus. Min. of Health, 2001. 290 p.
8. ICRP Publication 118. — Elsevier, 2012. — 322 p.
9. Medical-biological and ecological impacts of radioactive contamination of the Techa river / ed by A. V. Akleyev, M. F. Kisselyov. — Moscow : «Medbioextrem» Rus. Min. of Health, 2001. 530 p.
10. Mikryukova, L. D. Cataract in the chronically exposed residents of the Techa riverside villages / L. D. Mikryukova, A. V. Akleyev // Radiation and Environmental Biophysics. — 2017. — Vol. 56, no. 4. Pp. 329–335.
11. Sankaranarayanan, K. Ionizing radiation and genetic risks. IX. Estimates of the frequencies of Mendelian diseases and spontaneous mutation rates in human populations / K. Sankaranarayanan // Mutat. Res., 1998. P. 129–179.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шалагинов Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник эпидемиологической лаборатории Уральского научно-практического центра радиационной медицины, Челябинск, Россия. E-mail: shalaginov@urcrm.ru

Микрюкова Людмила Дмитриевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник эпидемиологической лаборатории Уральского научно-практического центра радиационной медицины, Челябинск, Россия. Челябинск. E-mail: mik@urcrm.ru

REFERENCES

1. Ginter E.K., Zinchenko R.A. Nasledstvennyye bolesni v rossiyskih populaciyah [Hereditary diseases in Russian populations]. *Vestnik VOGiS*, 2006, no. 10 (1), pp. 106–125. (In Russ.).
2. Puziryov V.P., Nazarenko L.P. *Genetiko-epidemiologicheskoye issledovaniye nasledstvennoy patologii v Zapadnoy Sibiri* [Genetic and epidemiological study of hereditary pathology in Western Siberia]. Tomsk, STT, 1999. 255 p. (In Russ.).
3. *Publikaciya 103-y Mezhdunarodnoy Komissii po radiacionnoy zachte (MKRZ)* [ICRP Publication 103], ed. by M. F. Kisseluova i N. K. Shandali. Moscow, 2009. (In Russ.).
4. *Radiacionnaya medicina* [Radiation Hygiene], ed. by L. A. Ikyina. Moscow, 2004. Vol. 1. 989 p. (In Russ.).
5. *Radiacionnaya medicina* [Radiation Hygiene]. ed. by L. A. Ikyina. Moscow, 2004. Vol. 2. 418 p. (In Russ.).
6. Anderson B., et. al. Genetic Disorders in Children and Young Adults: a Population Study. *American Journal of Human Genetics*, 2000, vol. 42, pp. 677–693.
7. Ecological and health effects of the radiation accident of 1957 at the Mayak PA, eds.: A. V. Akleyev, M. F. Kiselev. Moscow, 2001. 290 p.
8. ICRP Publication 118. Elsevier, 2012. 322 p.
9. Medical-biological and ecological impacts of radioactive contamination of the Techa river, ed. by A.V. Akleyev, M.F. Kisselyov. Moscow, 2001. 530 p.
10. Mikryukova L.D., Akleyev A.V. Cataract in the chronically exposed residents of the Techa riverside villages. *Radiation and Environmental Biophysics*, 2017, vol. 56, no. 4, pp. 329–335.
11. Sankaranarayanan K. Ionizing radiation and genetic risks. IX. Estimates of the frequencies of Mendelian diseases and spontaneous mutation rates in human populations. *Mutat. Res.*, 1998. Pp. 129–179.