

## Преко́нцептивное облучение матерей: Обзор эпидемиологических исследований

Соснина С.Ф.

Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики  
Федерального медико-биологического агентства, Озёрск, Россия

*Представлен обзор эпидемиологических исследований эффектов преко́нцептивного (до зачатия) радиационного воздействия на материнский организм. Освещены анатомо-физиологические особенности, влияющие на радиочувствительность и радиорезистентность женской репродуктивной системы. Отмечены биологические предпосылки, объясняющие различия в эффектах радиационного воздействия на человека и животных. На примере различных когорт описаны результаты опубликованных в открытой печати эпидемиологических оценок последствий преко́нцептивного облучения матерей для здоровья потомков. Проведен анализ исследований в когорте потомков жертв атомной бомбардировки в Японии; среди пострадавших от аварийных радиационных инцидентов и испытаний ядерного оружия; среди населения местностей с высоким уровнем естественного радиационного фона. Представлены результаты исследований среди потомков пациенток, подвергшихся терапевтическому и диагностическому облучению, и потомков матерей, контактирующих с источниками ионизирующих излучений на рабочем месте. Уделено внимание особенностям нормирования профессионального облучения в отношении женского персонала согласно международным и национальным подходам. В целом, показано, что, несмотря на обширный пласт эпидемиологических работ, на данный момент нет четкого представления об эффектах преко́нцептивного облучения матерей среди потомков. Итоги оценок последствий облучения матерей в преко́нцептивный период довольно противоречивы и, как правило, сопровождаются целым рядом неопределенностей. При проведении эпидемиологических исследований такого рода отмечаются следующие сложности: недостаточно подтвержденные медицинские исходы; использование первичных данных, основанных на анкетировании наблюдаемых; отсутствие детальной информации об индивидуальных параметрах облучения; малая статистическая мощность исследований и недостаточно длительный период наблюдения за исследуемой когортой. В этой связи показана необходимость дальнейшего анализа последствий облучения женского организма с детализацией коэффициентов риска неблагоприятных репродуктивных исходов. Отмечены перспективные направления эпидемиологического анализа эффектов преко́нцептивного облучения матерей. Описана возможность оценки эффектов пролонгированного преко́нцептивного радиационного воздействия на примере когорты работников производственного объединения «Маяк», являющегося передовым в истории атомной отрасли в стране.*

**Ключевые слова:** преко́нцептивное облучение, эффекты радиационного воздействия, потомки, материнский организм, яичники, наследуемые эффекты, производственное объединение «Маяк».

### Введение

Последствия преко́нцептивного (до зачатия) радиационного воздействия на материнский организм для здоровья последующих поколений остаются одним из самых обсуждаемых вопросов радиационной гигиены. Целый ряд экспериментальных и цитогенетических исследований подтверждают наличие эффектов радиационного воздействия у потомства; между тем итоги эпидемиологических работ не позволяют сделать однозначных выводов [1].

Специфические особенности реагирования материнского организма на облучение обусловлены, прежде всего, анатомо-физиологическими характеристиками органов репродукции. Установлено, что, в отличие от сперматогенеза – процесса динамической дифференцировки клеток, начиная с пубертатного периода и до глу-

бокой старости [2], оогенез характеризуется фиксированным количеством ооцитов в яичниках при рождении, которое с годами прогрессивно уменьшается без возможности возобновления [3]. Яичник – уникальная структура женского организма, в которой одновременно представлены различные морфогистологические единицы – от примордиальных до доминантных фолликулов [4]. Создание пула фолликулов, доступных для селекции и овуляции, представляет собой многогранный, жестко регулируемый процесс, который охватывает период от эмбрионального развития до первого репродуктивного цикла организма и, если у мышей это развитие происходит всего за несколько недель, то в организме женщины этот процесс занимает годы. Нерастущая популяция фолликулов, составляющих овариальный резерв, определяется при рождении и служит резервуаром будущей фертильности.

**Соснина Светлана Фаридовна**

Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики

**Адрес для переписки:** 456783, Россия, Челябинская область, Озёрск, Озёрское шоссе; E-mail: sosnina@subi.su

Доказано, что генетическая радиопоражаемость зависит от стадий гаметогенеза: наиболее чувствительными являются зрелые ооциты, и для зрелых и созревающих ооцитов ионизирующее излучение более мутагенно [5], в то время как для незрелых ооцитов выявлена устойчивость к уничтожению клеток и мутагенному воздействию радиации.

Изучение механизмов, лежащих в основе радиационного повреждения матки, показало, что гамма-облучение всего тела у самок мышей вызвало обширное повреждение ДНК и апоптоз в клетках матки, нарушало децидуальную реакцию и функцию первичных стромальных клеток эндометрия, вызывало дисфункцию эндотелия маточных артерий, препятствуя ремоделированию кровеносных сосудов на ранних сроках беременности [6].

Особое внимание следует уделить специфике наследования мутаций. Так, одной из закономерностей, отличающих митохондриальное наследование от хромосомного, является однородительская передача признаков, при которой цитоплазматические гены передаются потомству, не расщепляясь. Так как яйцеклетка содержит цитоплазмы в 85000 раз больше, чем спермий, то при слиянии женская гаметта вносит гораздо больший вклад, чем мужская, поэтому практически все цитоплазматические гены передаются потомству по материнской линии. На данный момент известно более 400 точковых мутаций и более сотни структурных перестроек митохондриальной ДНК, связанных с нейромышечными и другими синдромами, предотвратить которые можно только с помощью донорской яйцеклетки [7].

В последние годы наблюдается интерес к рискам трансгенерационного воздействия радиации на женский организм с позиций эпигенетики. Исследование молекулярных механизмов эпигенетических изменений показало изменение экспрессии кластера генов, связанного с реакциями на повреждение ДНК, изменение ремоделирования хроматина и функции теломер [8].

Экстраполяция результатов цитогенетических и экспериментальных данных для совершенствования охраны здоровья женщин является чрезвычайно трудной проблемой. В настоящее время не разработаны подходы к переносу данных по степени выраженности и длительности реакций организма при протяженных и многократных радиационных экспозициях. В связи с этим тема пролонгированного прекоцептивного облучения материнского организма занимает особое положение в эпидемиологических работах.

**Цель исследования** – обзор эпидемиологических исследований последствий прекоцептивного облучения материнского организма для здоровья потомков.

### **Эпидемиологические исследования в когорте жертв атомной бомбардировки в Японии**

Эпидемиологические исследования среди людей, подвергшихся воздействию атомной бомбы в Японии, и их детей, зачатых после радиационного воздействия на родителей (когорты F1), были инициированы Комиссией по жертвам атомной бомбардировки (ABCC – Atomic Bomb Casualty Commission) в 1950-х годах. В 1975 г. ABCC была реорганизована в Фонд исследования радиационных эффектов (RERF – Radiation Effects Research Foundation), который продолжил работу ABCC и до сих пор поддерживает биомедицинские исследования, наблюдение за жизненным статусом, онкологической и неопухолевой заболеваемостью и причинами смерти в когортах выживших после атомной бомбардировки и их потомков. Обобщение результатов этого исторического исследования показало, что, несмотря на широкомасштабное изучение долгосрочных последствий для здоровья людей, переживших атомные бомбардировки

Хиросимы и Нагасаки, и их детей, регулярные медицинские осмотры наблюдаемых, широкий диапазон возрастов и доз радиационного облучения, тщательную реконструкцию индивидуальных доз облучения для надежных оценок избыточного относительного риска радиационных последствий для здоровья, включая раковые и нераковые заболевания, до сих пор никаких заметных эффектов радиационного воздействия на родителей для здоровья потомков не обнаружено.

Neel J.V. и Schull W.J. [9] подчеркивают, что зарегистрированные случаи умственной отсталости, микроцефалии и других аномалий среди детей свидетельствуют о тератогенных эффектах радиации, но не о последствиях генетических повреждений. С целью анализа риска полигенных, многофакторных заболеваний в когорте F1 (сахарного диабета, гиперхолестеринемии, гипертонии, стенокардии, инфаркта миокарда или инсульта), Tatsukawa Y. и соавт. [10] проанализировали результаты медицинских осмотров 11951 потомка, зачатых после бомбардировки. Авторы не нашли веских доказательств связи многофакторных заболеваний у потомков с дозами радиационного воздействия на матерей, но отмечают невысокий средний возраст когорты (48,6 года), чем обосновывают продолжение наблюдения для оценки риска наследуемых эффектов.

Izumi S. и соавт. [11] изучали связь облучения родителей и риска развития рака у потомков среди 40487 человек, родившихся с мая 1946 г. по декабрь 1984 г., родители которых находились в Хиросиме или Нагасаки во время бомбардировки (для подвергшихся облучению матерей медиана доз составила 133 мЗв). Установлено, что заболеваемость раком у субъектов, чьи родители подверглись облучению, не была выше, чем в контроле (0-4 мЗв), и уровень онкозаболеваемости не возрастал с увеличением дозы. В недавнем анализе Grant E.J. и соавт. [12] спустя 62 лет когортного наблюдения изучили смертность среди 75327 потомков жертв атомной бомбардировки, родившихся в период с 1946 по 1984 гг. (средняя доза облучения родителей на гонады – 264 мГр), и не обнаружили связи между радиационным облучением гонад матерей и риском смерти потомков от рака или нераковых заболеваний.

В статье, подводящей итоги работы RERF к настоящему времени, Ozasa K. и соавт. [13] отмечают, что эпидемиологическое наблюдение последствий атомных взрывов для здоровья потомков не выявило повышенного риска развития злокачественных новообразований и смерти, но исследования продолжают, поскольку когорты потомков F1 всё ещё относительно молода.

### **Эпидемиологические исследования среди пострадавших от аварийных радиационных инцидентов**

Согласно опубликованным данным, в прошлом произошло пять крупных ядерных аварий, а именно: в России [тогда СССР] на производственном объединении (ПО) «Маяк», 1957 г.; авария в Уиндскейле на одном из двух реакторов атомного комплекса «Селлафилд» (Великобритания, 1957 г.); авария на атомной электростанции «Три-Майл-Айленд» (США, 1979 г.); авария на Чернобыльской АЭС (Украина (тогда СССР), 1986 г.) и авария на АЭС Фукусима-1 (Япония, 2011 г.), последствия которых для отдельных людей и общества в целом разнообразны и устойчивы [14]. Применительно к радиационному воздействию на материнский организм, исследования исходов для здоровья потомков немногочисленны, особенно для ранних инцидентов.

Так, анализ частоты самопроизвольных абортов вблизи АЭС Три-Майл-Айленд в течение нескольких месяцев после аварии не выявил их значимого увеличения по сравнению с исходными показателями до инцидента [15]. В то же время исследования последствий аварии для потомков облучен-

ного населения вблизи АЭС в базах данных научных публикаций не представлены.

В отношении последствий проживания на территориях Восточно-Уральского радиоактивного следа (в результате аварии на производственном объединении «Маяк» (ПО «Маяк») в 1957 г.) отмечено, что в 2022 г. сформирована когорта потомков первого поколения облученных лиц для последующего анализа отдаленных эффектов в зависимости от доз на гонады [16].

В последние три десятилетия основной фокус изучения последствий для потомков жертв аварийного облучения, был сосредоточен на пострадавших от Чернобыльской катастрофы. Оценка отдаленных эффектов показала, что дети, родившиеся у женщин, беременность у которых наступила спустя три месяца после аварии, имели более низкую массу тела при рождении, чаще рождались недоношенными и отличались высокой общей заболеваемостью [17]. Анализ показателей здоровья детей, родившихся от ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), отметил дисгармоничность физического развития потомков, особенно в период новорожденности; рост заболеваний костно-мышечной, нервной систем и органов кровообращения; однако, корреляционный анализ влияния радиационной нагрузки родителей на состояние здоровья потомков не выявил дозовой зависимости [18].

Анализ состояния здоровья и иммунологического гомеостаза у детей, родители которых проживали в зонах радиационного загрязнения после аварии на ЧАЭС в детском и подростковом возрасте, показал высокую патологическую пораженность (от 5600 до 6500 случаев на 1000 пациентов) по основным классам болезней, частую хронизацию патологии, полиморбидность, изменения иммунореактивности, касающиеся Т-системы и фагоцитарного звена [19].

Морфофункциональное исследование щитовидной железы у потомков облученных родителей спустя 20 лет после аварии на ЧАЭС показало значимое увеличение доли детей с зобно-измененной щитовидной железой, аутоиммунным тиреоидитом и гипоплазией [20]; наблюдался рост распространенности класса заболеваний «Психические расстройства и расстройства поведения» [21].

В результате аварии на Чернобыльской АЭС радиоактивному загрязнению подверглись соседние территории, что вызвало всплеск исследований, связанных с «чернобыльским шлейфом». Так, анализ временных тенденций синдрома Дауна в семи европейских регионах указал на долгосрочные изменения, которые авторы объясняют радиационным воздействием, особенно  $^{137}\text{Cs}$ , отмечая причинную связь между малыми дозами облучения вследствие аварии на ЧАЭС и «ошибками материнского мейоза» [22].

Одной из наиболее обсуждаемых проблем в радиационной эпидемиологии на текущий момент являются последствия катастрофы на японской атомной электростанции Фукусима-Дайити в марте 2011 г., возникшей в результате землетрясения и последующего цунами. Оценка уровня рождаемости среди жителей города Фукусима показала снижение рождаемости на 10 % (коэффициент рождаемости: 0,90; 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,86–0,93) в течение первых двух лет после катастрофы; после этого динамика рождаемости стала аналогична тенденции, наблюдавшейся до аварии [23]. Yasuda S. и соавт. [24] исследовали частоту возникновения синдрома SGA – “small for gestational age” («малый для гестационного возраста») у новорожденных, и не обнаружили никаких доказательств тому, что Великое восточно-японское землетрясение и ядерная катастрофа увеличили заболеваемость SGA в префектуре Фукусима.

Оценка перинатальных исходов показала, что в префектуре Фукусима не произошло сдвигов в частоте преждевременных родов, аномалий у новорожденных или изменения массы тела при рождении в 2011–2018 гг. [25]. Однако через десять месяцев после аварии отмечался рост перинатальной смертности в шести самых загрязненных префектурах (отношение шансов (ОШ): 1,156;

95 % ДИ: 1,061–1,259;  $p=0,0009$ ), но причинно-следственная связь не была доказана, что обосновывает необходимость дальнейших исследований генетических последствий аварии для здоровья населения [26].

### Эпидемиологические исследования среди населения, пострадавшего от испытаний ядерного оружия

Представленные в открытой печати работы об эффектах прекоцептивного облучения матерей в результате тестирования ядерного арсенала относятся к исследованиям на территории Маршалловых островов и Семипалатинского полигона.

Испытания ядерного оружия на атоллах Маршалловых островов в 1946–1958 гг. привели к облучению местного населения радиоактивными осадками. Количественные оценки осадения, сделанные для 63 радионуклидов, показали, что жители южных атоллов подверглись облучению в средних дозах от 5 до 12 мГр; средних широт – от 22 до 59 мГр, тогда как жители северных атоллов – от сотен и более 1000 мГр [27]. Ретроспективное исследование врожденных пороков развития (ВПР) у потомков женщин, проживавших на загрязненных территориях, показало высокий уровень врожденной катаракты (скорректированное отношение заболеваемости: 9,3; 95 % ДИ: 3,1–27,9) и общего артериального ствола (44,0; 95 % ДИ: 2,2–896,1) [28]. Среди потомков женщин с Маршалловых островов выявлен более высокий уровень преждевременных родов и дистресса плода, родового травматизма и родоразрешения кесаревым сечением, малых размеров для гестационного возраста и анемий новорожденных. Метаанализ продемонстрировал самую высокую распространенность преждевременных родов у женщин Маршалловых островов по сравнению с другими жителями тихоокеанских островов [29].

Население, проживающее вблизи Семипалатинского ядерного полигона, является одной из крупнейших групп людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия. Четыре испытания, проведенные в 1949–1956 гг., привели к облучению населения, соответствующему внешней дозе примерно 300 мГр. Итогом исследований, начавшихся в 1960-х годах, стало создание реестра, включающего более 300000 человек, проживающих в районах, прилегающих к полигону [30], из которых более 200000 человек – потомки людей, подвергшихся прямому облучению.

Высокий уровень экстрагенитальной патологии (заболеваний почек, желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы и др.) и гинекологической патологии зарегистрирован у беременных женщин, родители которых подверглись воздействию эффективной дозы свыше 250 мЗв [31]. Оценка репродуктивных нарушений у потомков женского пола, чьи матери и бабушки находились в зоне радиационного воздействия, выявила высокую частоту нарушений менструального цикла, гормонально зависимых заболеваний женских половых органов у всех трех поколений женщин [32].

Железникова Л.И. [33], анализируя радиационное загрязнение территории Алтайского края вследствие испытаний на Семипалатинском полигоне, указывает, что на фоне последовательного снижения уровня младенческой смертности в целом по краю наблюдался «всплеск» в 1975–79 гг. ( $p < 0,001$ ), когда в процесс воспроизводства населения вступила когорта женщин, родившихся в 50-х годах и получивших максимальные популяционные дозы радиационного воздействия; рост показателей в 1991–1995 гг. объясняется участием в воспроизводстве их дочерей, родившихся в 70-х годах. Установлено, что наиболее существенные отклонения в состоянии здоровья потомков облученных людей наблюдались у девочек, у детей облученных матерей и у внуков облученных прадедушек по материнской линии [34].



### Эпидемиологические исследования среди населения местностей с высоким природным радиационным фоном

Наиболее изученной популяцией, проживающей на территории с естественно повышенным радиационным фоном, является население индийского штата Керала, которое подвергается хроническому воздействию внешнего гамма-излучения из-за отложений  $^{232}\text{Th}$  в пляжном песке [35].

В ходе генетико-эпидемиологического обследования среди 70000 жителей Керала, у 985 человек были обнаружены аномалии, из которых 15 % были отнесены к менделевскому типу наследования, отмечено значимое увеличение синдрома Дауна, аутосомно-доминантных и мультифакториальных аномалий [36], что авторы объясняют воздействием ионизирующего излучения, а также кровным родством и близостью места рождения супруга, принимая во внимание высокий риск аномалий у потомков среди «немигрантских» пар.

Оценку влияния хронического воздействия низких доз радиации на распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) среди живорожденных детей из семей, проживающих на побережье Кералы, приводят Sudheer K. R. и соавт. [35]. Множественный логистический регрессионный анализ показал, что риск ВПС среди новорожденных от матерей из районов с высоким уровнем природной радиоактивности в дозовой группе 1,51–3,0 мГр/год был значительно ниже по сравнению с районами с нормальным уровнем радиоактивности (ОШ = 0,72; 95 % ДИ: 0,57–0,92), и был сходным с контролем в дозовых группах 3,01–6,00 мГр/год (ОШ = 0,55, 95 % ДИ: 0,31–1,00) и более 6,0 мГр/год (ОШ = 0,96, 95 % ДИ: 0,50–1,85). Частота ВПС не имела тенденции к увеличению, связанной с дозой радиации. Наблюдалось статистически значимое ( $p=0,005$ ) снижение распространенности ВПС среди новорожденных из районов с высоким радиационным фоном (1,28 %) по сравнению с нормальным (1,79 %). Таким образом, хроническое воздействие вследствие повышенного естественного радиационного фона не привело к повышенному риску ВПС; и в группах с различными фоновыми дозами не наблюдалось линейной тенденции к увеличению пороков.

Обзор публикаций, в которых рассматривается вероятность радиационно-индуцированного рака и ранней детской смертности в регионах с высоким естественным радиационным фоном, провели Dobrzyński L. и соавт. [37]. Показано, что ни рак, ни ранняя детская смертность не коррелировали положительно с мощностью дозы в регионах с повышенной природной радиоактивностью.

### Эпидемиологические исследования среди пациентов, подвергшихся терапевтическому и диагностическому облучению

Ключевой аспект минимизации эффектов медицинского облучения заключается в определении безопасных уровней радиационного воздействия для репродуктивного здоровья пациенток. Так, анализ репродуктивных исходов пролонгированной лучевой терапии среди женщин, перенесших рак в детском возрасте, отметил увеличение частоты самопроизвольных аборт, неонатальной смертности и рождения маловесных детей у женщин с опухолью Вильмса, получивших суммарное абдоминальное облучение в дозе не менее 20 Гр; и повышенный риск самопроизвольных аборт у выживших после болезни Ходжкина [38]. Тем временем, Chiarelli A.M. и соавт. [39] не обнаружили доказательств повышенного риска самопроизвольного аборта у женщин, перенесших детский рак и подвергшихся лучевой терапии брюшной полости и таза, но отметили увеличение риска перинатальной смертности и рождения маловесного ребенка с увеличением дозы лучевой терапии, направленной на брюшную полость.

Воздействие терапевтического облучения на матку в детстве уменьшает объем матки у взрослых женщин и приводит к повышенному риску осложнений беременности и неблагоприятных исходов беременности [40]. По данным Reulen R.C. и соавт. [41], женщины, перенесшие детский рак и получавшие абдоминальную лучевую терапию, имеют в три раза выше риск преждевременных родов, в два раза выше риск низкого веса новорожденных и незначительно повышенный риск выкидыша. В целом, у выживших женщин рождалось значительно меньше потомков, чем ожидалось, особенно у тех, кто подвергся облучению брюшной полости или головного мозга. Аналогичные результаты приводят Oktem O. и соавт. [42], отмечая, что радиация губительна как для яичников, так и для матки, вызывая тем самым серьезные неблагоприятные последствия для женской репродуктивной функции в виде бесплодия, преждевременной недостаточности яичников, выкидышей, перинатальной смертности, преждевременных родов, синдрома SGA, преэклампсии и аномальной плацентации.

Обзор литературы о репродуктивных исходах после пролонгированной лучевой терапии показал, что суммарные дозы облучения матки менее 4 Гр, по-видимому, не нарушают функцию матки; в дозе 12 Гр – позволяют предположить, что беременность возможна, но с более низкой плодотворностью и большим количеством осложнений; свыше 25 Гр в детском возрасте и более 45 Гр у взрослых – требуют консультирования пациенток и избегания попыток беременности [43]. По данным Signorello L.B. и соавт. [44], облучение матки и яичников значительно повышало риск мертворождения и неонатальной смертности потомков при суммарных дозах более 10 Гр. Кроме того, у девочек, получавших лечение до менархе, облучение матки и яичников в суммарных дозах всего 1,00–2,49 Гр в дальнейшем значительно повышало риск мертворождения или неонатальной смертности.

Отмечено, что женщины, у которых после лучевой терапии сохраняется достаточная функция яичников, могут забеременеть естественным путем, но при родах у них тонкий и/или фиброзный миометрий, что ставит под угрозу безопасные роды и последующую беременность, даже при использовании донорских ооцитов [6]. Согласно практическим рекомендациям Международной группы по гармонизации рекомендаций по отдаленным последствиям детского рака (The International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group) от 2021 г. [45], выжившие от рака женщины, подвергшиеся лучевой терапии, затрагивающей область матки, должны знать о риске неблагоприятных акушерских исходов, таких как выкидыш, преждевременные роды и низкий вес при рождении; однако нет никаких подтверждений повышенного риска рождения ребенка с ВПР.

Итоги исследований связи диагностического облучения матерей и риском неблагоприятных исходов для потомков неоднозначны. В североамериканском исследовании «случай-контроль» не было обнаружено никакой связи между воздействием радиации на мать и риском нейробластомы (ОШ = 1,0; 95 % ДИ: 0,7–1,3) [46]. Описана более высокая частота рождения детей с трисомией, зачатых после диагностического облучения брюшной полости пациенток, однако средний возраст этих матерей был значительно выше, чем во всей выборке [47]. В когорте женщин, подвергшихся диагностической рентгенографии по поводу подросткового идиопатического сколиоза [48], отмечено, что риски неудачных попыток забеременеть, самопроизвольные аборты и ВПР у потомков среди них были выше, чем в контроле.

Согласно современным взглядам в отношении последствий диагностического облучения матерей установлено, что отдельные диагностические лучевые процедуры (менее 50 мГр) не связаны с увеличением смертности (выкидыш или мертворождение), тератогенностью, нарушением роста, умственной отсталостью потомков или бесплодием [49].

### Эпидемиологические исследования среди потомков лиц, подвергшихся профессиональному радиационному воздействию

В связи с постоянно расширяющимся ареалом использования радиации и активной вовлеченностью женского персонала в производство и эксплуатацию источников ионизирующего излучения, радиационная безопасность будущих матерей занимает приоритетную позицию. В Рекомендациях Международной комиссии по радиационной защите отмечено, что «в целях контроля профессионального облучения нет причин проводить различие между двумя полами»; дополнительные меры контроля для сотрудницы вводятся только при установлении беременности, чтобы «дополнительная доза у зародыша/плода не превышала приблизительно 1 мЗв за оставшийся период беременности» [1]. Согласно национальным Нормам радиационной безопасности (НРБ-99/2009) «для женщин в возрасте до 45 лет, работающих с источниками излучения, вводятся дополнительные ограничения: эквивалентная доза на поверхности нижней части области живота не должна превышать 1 мЗв в месяц, а поступление радионуклидов в организм за год не должно быть более 1/20 предела годового поступления для персонала» [50].

Обзор эпидемиологических работ, проводимых с целью оценки радиационной безопасности женщин-работниц, показал весьма противоречивые итоги. Так, метаанализ данных о профессиональном прекоцептивном облучении матерей обозначил повышенные риски ранних выкидышей среди женщин, работающих с радиацией [51]. Среди ветеринаров, которые сообщили о проведении более пяти рентгенографических исследований в неделю, отмечен значимо высокий риск самопроизвольного аборта по сравнению с теми, кто проводил пять или меньше (ОШ = 1,82; 95 % ДИ: 1,17-2,82) [52]. Среди рентгенологов описаны значимые связи между воздействием радиации на рабочем месте и выкидышами (относительный риск: 1,67; процент атрибутивного риска: 40 %), ВПР (10,0 и 90 % соответственно), мертворождением (7,0 и 86 %) и бесплодием (4,5 и 78 %) [53]. Кроме того, отмечено, что проблемы репродуктивного здоровья усугублялись с увеличением стажа и колебались от 17 % (для лиц, подвергавшихся воздействию в течение 1-5 лет) до 91 % (более 15 лет).

Исследование неблагоприятных перинатальных исходов в когорте потомков бортпроводниц с точки зрения прекоцептивного воздействия космического излучения не выявила статистически значимого повышенного риска преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, перинатальной смертности и ВПР (дефектов нервной трубки, расщелины неба и губы, гипоспадии и синдрома Дауна) у детей работниц авиалиний [54].

Анализ перинатальных исходов среди работниц атомной промышленности Великобритании обнаружил высокий риск мертворождения и выкидышей на ранних сроках (менее 13 недель беременности), но дозовой зависимости не подтвердил; риск ВПР не был связан с фактом работы матери на предприятии или прекоцептивным облучением [55]. Сопоставление индивидуальных накопленных доз внешнего гамма-облучения у сотрудников Хэнфордского ядерного комплекса и исходов в виде двенадцати типов ВПР у потомков обозначило два порока: врожденный вывих бедра и трахеопищеводный свищ, показавших значимую связь с фактом работы родителей на ядерном объекте, но не с их производственным облучением; другие дефекты, включая синдром Дауна, зависимость которых от радиации считалась наиболее вероятной, не выявили доказательств такой связи [56].

Петрушкина Н.П. и соавт. [57], анализируя частоту синдрома Дауна среди 5273 потомков работников ПО «Маяк», подвергшихся прекоцептивному внешнему

гамма-облучению в дозах до 486,27 сГр, не нашли ассоциации между анеуплоидией и прекоцептивным облучением родителей, отметив преобладание синдрома у потомков матерей старше 30 лет. Оценка риска рождения ребенка с ВПР в связи с прекоцептивным воздействием ионизирующего излучения среди персонала крупнейшей АЭС Канады не показала повышенного риска среди работников атомной энергетики [58].

Изучение онкопатологии среди потомков персонала атомных предприятий Великобритании показало, что, в целом, заболеваемость солидными раками и лейкемией среди детей работников атомной отрасли была аналогична заболеваемости среди населения [59].

### Проблемы эпидемиологии эффектов прекоцептивного облучения

В обзоре свыше ста публикаций, описывающих наследуемые эффекты у детей ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, потомков лиц, подвергшихся диагностическому, терапевтическому, производственному радиационному воздействию, сделан вывод, что трансгенерационные эффекты радиации не оказали существенного влияния на здоровье человека [60]. Приводя ряд работ с доказательствами неблагоприятных наследуемых эффектов в результате прекоцептивного радиационного воздействия на родителей, авторы обзора указывают на методологические проблемы данных исследований: получение сведений из анкет, ограниченную дозиметрию, отсутствие учета фоновых факторов, особенности статистического анализа.

Между тем некоторые ученые считают, что отсутствие четких доказательств воздействия радиации на человека, вероятно, не является результатом каких-либо проблем в используемых методологиях, но связано, в основном, с биологическими свойствами. Рассматриваются клеточные и молекулярные механизмы, с помощью которых устанавливается овариальный резерв; подчеркивается наличие важной «контрольной точки», которая обеспечивает выживание в материнском организме только ооцитов самого высокого качества; подчеркивается важность феномена «всё или ничего»; указывается вероятный механизм «контроля качества», с помощью которого дефектные в результате неблагоприятных воздействий ядра теряются, и здоровые ооциты формируют примордиальные фолликулы [4].

Обобщая публикации о наследуемых эффектах после прекоцептивного радиационного воздействия, важно отметить, что возможными причинами отличий результатов экспериментальных исследований от эпидемиологических являются: более длительные циклы спермато- и эмбриогенеза у человека; небольшое число потомков у людей; сравнительно низкие уровни облучения родителей относительно дозовых нагрузок в экспериментальных работах; малая статистическая мощность эпидемиологических исследований; влияние многообразия нерадиационных факторов на исходы в человеческой популяции; вероятностный характер и неопределенный латентный период при ряде наследуемой патологии у человека; выявление наследуемых эффектов в эксперименте из-за отсутствия «феномена спонтанных абортов» у грызунов.

Малую сопоставимость молекулярно-генетических и эпидемиологических исследований эффектов прекоцептивного облучения авторы объясняют эволюционно сформированной устойчивостью механизмов генетической репарации и генетического материала, что не приводит к реализации наследственных эффектов у человека, из-за элиминации возникающих мутаций. В научных положениях Публикации 103 Международной комиссии по радиационной защите [1] в отношении риска наследуемых эффектов сделан вывод, что прямые доказательства тому, что радиационное воздействие на родителей

приводит к избыточному выходу наследственных заболеваний у их потомства, по-прежнему, отсутствуют.

### Перспективные направления эпидемиологического анализа эффектов преконцептивного облучения матерей

В качестве перспективных эпидемиологических исследований следует рассматривать: 1) продолжение мониторинга здоровья потомков ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и потомков населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях; 2) продление наблюдения когорты F1 потомков жертв атомной бомбардировки; 3) анализ неблагоприятных репродуктивных исходов, соматического и психического здоровья потомков матерей, подвергшихся терапевтическому, диагностическому, производственному облучению, основываясь на индивидуальных оценках доз радиационного воздействия и темпе их накопления; 4) изучение генетико-эпидемиологических эффектов прекоцептивного облучения матерей, подвергшихся внутреннему радиационному воздействию вследствие изотопных методов визуализации, интервенционного радиологического вмешательства, таргетной радионуклидной терапии и др.

Отдельный интерес представляют исследования среди потомков работниц ПО «Маяк» – первого в стране предприятия атомной отрасли, функционирующего с 1948 г., четверть персонала которого составляли женщины репродуктивного возраста. Пролонгированное радиационное воздействие как внешнего, так и внутреннего облучения, измеренные индивидуальные дозы и точные данные о сценариях производственного облучения, долгосрочное и унифицированное медицинское наблюдение за персоналом ПО «Маяк» и потомками позволяют проводить оценку риска неблагоприятных исходов на основе качественных исходных данных.

### Заключение

Изучение здоровья потомков, чьи матери подверглись до зачатия радиационному воздействию, занимает особое положение в эпидемиологических исследованиях. По оценкам многих исследователей, эффектам радиационного воздействия на материнский организм уделяется гораздо меньше внимания, что требует дальнейшего изучения.

Краткое рассмотрение опубликованных результатов эпидемиологических исследований в различных когортах прекоцептивно облученных матерей показало, что, при всем многообразии работ, единого заключения об опасности облучения женского организма до зачатия для здоровья потомков в настоящее время не существует, и изучение стохастических эффектов прекоцептивного облучения матерей сохраняет свою актуальность. Учитывая противоречивость эпидемиологических данных, требуется дальнейшее научное наблюдение репродуктивных исходов среди прекоцептивно облученных матерей, исходя из целей радиационной безопасности женского персонала, контактирующего с источниками ионизирующих излучений на рабочих местах.

Принимая во внимание описанные «уязвимые места» эпидемиологического анализа в виде отсутствия верифицированной медицинской информации об исходах, сбора данных посредством анкетирования, неопределенности дозовых характеристик радиационного воздействия, требуется проведение масштабных исследований эффектов прекоцептивного облучения матерей для конкретизации коэффициентов риска радиационно-индуцированной патологии среди потомков.

### Информация о конфликте интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Сведения об источнике финансирования

Обзор выполнен в рамках прикладной научно-исследовательской работы «Техногенное облучение и его отдаленные медицинские последствия» (шифр «Последствия-25») на основании Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2035 года».

### Литература

1. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103 // *Annals of the ICRP*. 2007. Vol. 37, No 2-4. P. 1-332. DOI: 10.1016/j.icrp.2007.10.003
2. Штаут М.И. Аспекты морфогенетических преобразований хроматина на прелептотенных стадиях сперматогенеза у человека // *Андрология и генитальная хирургия*. 2016. Т. 17, № 2. С. 104–111.
3. DeFolici M., Klinder F.G., Farini D. et al. Establishment of oocyte population in the fetal ovary: primordial germ cell proliferation and oocyte programmed cell death // *Reproductive Biomedicine Online*. 2005. Vol. 10, No 2. P. 182–191. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60939-x.
4. Марченко Л.А., Машаева Р.И., Чернуха Г.Е. Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы формирования преждевременной недостаточности яичников // *Гинекология*. 2020. Т. 22, № 5. С. 57–60.
5. Russell L.B., Russell W.L. Frequency and nature of specific-locus mutations induced in female mice by radiations and chemicals: a review // *Mutation Research*. 1992. Vol. 296 (1-2). P. 107–127. DOI: 10.1016/0165-1110(92)90035-8.
6. Griffiths M.J., Winship A.L., Hutt K.J. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? // *Human Reproduction Update*. 2020. Vol. 26, No 2. P. 161–173. DOI: 10.1093/humupd/dmz041.
7. Мазунин И.О., Володько Н.В., Стариковская Е.Б., Сукерник Р.И. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека // *Молекулярная биология*. 2010. Т. 44, № 5. С. 755–772.
8. Leung C.T., Yang Y., Yu K.N. et al. Low-Dose Radiation Can Cause Epigenetic Alterations Associated with Impairments in Both Male and Female Reproductive Cells // *Frontiers in genetics*. 2021. Vol. 12. P. 710143. DOI: 10.3389/fgene.2021.710143.
9. Neel J.V., Schull W.J. The Children of Atomic Bomb Survivors: A Genetic Study. Washington, D.C.: National Academy Press, 1991. 518 p.
10. Tatsukawa Y., Cologne J.B., Hsu W.L. et al. Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study // *Journal of Radiological Protection*. 2013. Vol. 33, No 2. P. 281–293.
11. Izumi S., Suyama A., Koyama K. Radiation-related mortality among offspring of atomic bomb survivors: a half-century of follow-up // *International Journal of Cancer*. 2003. Vol. 107, No 2. P. 292–297. DOI: 10.1002/ijc.11400.
12. Grant E.J., Furukawa K., Sakata R. et al. Risk of death among children of atomic bomb survivors after 62 years of follow-up: a cohort study // *The Lancet. Oncology*. 2015. Vol. 16. No 13. P. 1316–1323. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00209-0.
13. Ozasa K., Grant E.J., Kodama K. Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring // *Journal of epidemiology*. 2018. Vol. 28, No 4. P. 162–169. DOI: 10.2188/jea.JE20170321.
14. Hasegawa A., Tanigawa K., Ohtsuru A. et al. Health effects of radiation and other health problems in the aftermath of nuclear accidents, with an emphasis on Fukushima // *Lancet*. 2015. Vol. 386, No 9992. P. 479–488. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61106-0.
15. Goldhaber M.K., Staub S.L., Tokuhata G.K. Spontaneous abortions after the Three Mile Island nuclear accident: a life table analysis // *American Journal of Public Health*. 1983. Vol. 73, No 7. P. 752–759. DOI: 10.2105/ajph.73.7.752.
16. Крестинина Л.Ю., Шалагинов С.А., Старцев Н.В. Уральская когорта потомков облученного населения // *Вопросы радиационной безопасности*. 2022. № 4 (108). С. 86–94.
17. Балева Л.С., Зосимова И.В., Яковлева И.Н. Ближайшие и отдаленные эффекты радиационного воздействия на состояние здоровья детского населения // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 1989. № 1. С. 100.



18. Ионова О.М. Динамика здоровья детей, родившихся от ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, и профилактика его нарушений: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Иваново, 2004. 21с.
19. Молева В.И., Кашина-Ярмак В.Л. Особенности состояния здоровья и иммунологического гомеостаза у детей, родители которых проживали в зонах радиационного загрязнения в детском и подростковом возрасте // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2011. № 1(5). С. 42–47.
20. Балева Л.С., Яковлева И.Н., Сипягина А.Е. и др. Морфофункциональные изменения щитовидной железы у детей, облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС, и детей-потомков облученных родителей // Вопросы практической педиатрии. 2012. Т. 7, № 4. С. 13–16.
21. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Юров И.Ю. и др. Особенности задержки психического развития (ЗПР) детей, рожденных от облученных родителей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 4. С. 223–224.
22. Sperling K., Neitzel H., Scherb H. Evidence for an increase in trisomy 21 (Down syndrome) in Europe after the Chernobyl reactor accident // Genetic Epidemiology. 2012. Vol. 36, No 1. P. 48–55. DOI: 10.1002/gepi.20662.
23. Kurita N. Association of the Great East Japan Earthquake and the Daiichi Nuclear Disaster in Fukushima City, Japan, with Birth Rates // JAMA network open. 2019. Vol. 2, No 1. P. e187455. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7455.
24. Yasuda S., Kyojuka H., Nomura Y. et al. Influence of the Great East Japan Earthquake and the Fukushima Daiichi nuclear disaster on the birth weight of newborns in Fukushima Prefecture: Fukushima Health Management Survey // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2017. Vol. 30, No 24. P. 2900–2904. DOI: 10.1080/14767058.2016.1245718.
25. Kyojuka H., Murata T., Yasuda S. et al. The Effects of the Great East Japan Earthquake on Perinatal Outcomes: Results of the Pregnancy and Birth Survey in the Fukushima Health Management Survey // Journal of Epidemiology. 2022. Vol. 32 (Suppl. XII). P. S57–S63. DOI: 10.2188/jea.JE20210444.
26. Scherb H.H., Mori K., Hayashi K. Increases in perinatal mortality in prefectures contaminated by the Fukushima nuclear power plant accident in Japan: A spatially stratified longitudinal study // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95, No 38. e4958. DOI: 10.1097/MD.00000000000004958.
27. Simon S.L., Bouville A., Land C.E., Beck H.L. Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to radioactive fallout from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests: summary // Health Physics. 2010. Vol. 99, No 2. P. 105–123. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181dc523c.
28. Nembhard W.N., McElfish P.A., Ayers B. et al. Nuclear radiation and prevalence of structural birth defects among infants born to women from the Marshall Islands // Birth Defects Research. 2019. Vol. 111, No 16. P. 1192–1204. DOI: 10.1002/bdr2.1551.
29. Wu B., Arslanian K.J., Nvhan K. et al. Preterm birth among Pacific Islanders in the United States and the US-affiliated Pacific Islands: A systematic review and meta-analysis // Birth. 2023. Vol. 50, No 2. P. 287–299. DOI: 10.1111/birt.12713.
30. Apsalikov K.N., Lipikhina A., Grosche B. et al. The State Scientific Automated Medical Registry, Kazakhstan: an important resource for low-dose radiation health research // Radiation and Environmental Biophysics. 2019. Vol. 58, No 1. P. 1–11. DOI: 10.1007/s00411-018-0762-5.
31. Гурьева В.А. Состояние здоровья женщин в двух поколениях, проживающих на территории, подвергшейся радиационному воздействию при испытаниях ядерного устройства на Семипалатинском полигоне: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 1996. 34 с.
32. Дударева Ю.А., Гурьева В.А. Диапазон репродуктивных нарушений у потомков и их прародителей, находившихся в зоне радиационного воздействия // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 5. С. 72–77.
33. Железникова Л.И. Радиационное загрязнение территории и врожденные аномалии развития (на примере воздействия на население Алтайского края испытаний ядерных устройств на Семипалатинском полигоне): автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Кемерово, 2000. 23 с.
34. Гордеев В.В. Отдаленные медицинские последствия ядерного взрыва 1949 г. у детей 1 и 2 поколений облученного населения Алтайского края: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 2003. 46 с.
35. Sudheer K.R., Mohammad Kova P.K., Prakash A.J. et al. Evaluation of risk due to chronic low dose ionizing radiation exposure on the birth prevalence of congenital heart diseases (CHD) among the newborns from high-level natural radiation areas of Kerala coast, India // Genes and environment. 2022. Vol. 44, No 1. P. 1. DOI: 10.1186/s41021-021-00231-0.
36. Padmanabhan V.T., Sudanan A.P., Brahmaputhran C.K. et al. Heritable anomalies among the inhabitants of regions of normal and high background radiation in Kerala: results of a cohort study. 1988–1994 // International Journal of Health Services. 2004. Vol. 34, No 3. P. 483–515. DOI: 10.2190/3XYE-QJPU-01BF-8YKE.
37. Dobrzyński L., Fornalski K.W., Feinendegen L.E. Cancer Mortality Among People Living in Areas with Various Levels of Natural Background Radiation // Dose Response. 2015. Vol. 13, No 3. P. 1559325815592391. DOI: 10.1177/1559325815592391.
38. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer // Medical and Pediatric Oncology. 1999. Vol. 33, No 1. P. 29–33. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199907)33:1<29::aid-mpo6>3.0.co;2-2.
39. Chiarelli A.M., Marrett L.D., Darlington G.A. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer // Epidemiology. 2000. Vol. 11, No 2. P. 161–166. DOI: 10.1097/00001648-200003000-00013.
40. van de Loo L.E.X.M., van den Berg M.H., Overbeek A. et al. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors // Fertility and sterility. 2019. Vol. 111, No 2. P. 372–380. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.016.
41. Reulen R.C., Zeegers M.P., Wallace W.H. et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study // Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2009. Vol. 18, No 8. P. 2239–2247. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0287.
42. Oktom O., Kim S.S., Seleke U. et al. Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers // Oncologist. 2018. Vol. 23, No 2. P. 214–224. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0201.
43. Teh W.T., Stern C., Chander S., Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes // Biomed Research International. 2014. Vol. 2014. P. 482968. DOI: 10.1155/2014/482968.
44. Signorello L.B., Mulvihill J.J., Green D.M. et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study // Lancet. 2010. Vol. 376, No 9741. P. 624–630. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60752-0.
45. van der Kooi A.L.F., Mulder R.L., Hudson M.M. et al. Counseling and surveillance of obstetrical risks for female childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2021. Vol. 224, No 1. P. 3–15. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.058.
46. Patton T., Olshan A.F., Neolia J.P. et al. Parental exposure to medical radiation and neuroblastoma in offspring // Paediatric and perinatal epidemiology. 2004. Vol. 18, No 3. P. 178–185. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2004.00554.x.
47. Uchida I.A., Holunda R., Lawler C. Maternal radiation and chromosomal aberrations // Lancet. 1968. Vol. 2. No 7577. P. 1045–1049. DOI: 10.1016/s0140-6736(68)91525-0.
48. Goldberg M.S., Mayo N.E., Levy A.R. et al. Adverse reproductive outcomes among women exposed to low levels of ionizing radiation from diagnostic radiography for adolescent idiopathic scoliosis // Epidemiology. 1998. Vol. 9, No 3. P. 271–278.
49. Lowe S.A. Ionizing radiation for maternal medical indications // Prenatal Diagnosis. 2020. Vol. 40, No 9. P. 1150–1155. DOI: 10.1002/pd.5592.
50. Комментарии к Нормам радиационной безопасности (НРБ-99/2009) / под ред. Г.Г. Онищенко. М.: НИИРГ, 2012. 216 с.
51. Lassi Z.S., Imam A.M., Dean S.V., Bhutta Z.A. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure // Reproductive Health. 2014. Vol. 11 (Suppl. 3). S6. DOI: 10.1186/1742-4755-11-S3-S6.
52. Shirangi A., Fritschi L., Holman C.D. Maternal occupational exposures and risk of spontaneous abortion in veterinary practice // Occupational and Environmental Medicine. 2008. Vol. 65, No 11. P. 719–725. DOI: 10.1136/oem.2007.035246.
53. Shakhateh F.M. Reproductive health of female radiographers. Saudi Medical Journal. 1999. Vol. 20, No 5. P. 365–368.

54. Irgens Å., Irgens L.M., Reitan J.B. et al. Pregnancy outcome among offspring of airline pilots and cabin attendants // Scandinavian Journal of Work, Environment and Health. 2003. Vol. 29, No 2. P. 94–99. DOI: 10.5271/sjweh.710.
55. Doyle P., Maconochie N., Roman E. et al. Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study // Lancet. 2000. Vol. 356, No 9238. P. 1293–1299. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02812-9.
56. Sever L.E., Gilbert E.S., Hessel N.A., McIntyre J.M. A case-control study of congenital malformations and occupational exposure to low-level ionizing radiation // American Journal of Epidemiology. 1988. Vol. 127, No 2. P. 226–242. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114799.
57. Петрушкина Н.П. Здоровье потомков работников предприятия атомной промышленности – производственного объединения «Маяк». М.: РАДЭКОН, 1998. 184 с.
58. Green L.M., Dodds L., Miller A.B. et al. Risk of congenital anomalies in children of parents occupationally exposed to low level ionising radiation // Occupational and Environmental Medicine. 1997. Vol. 54, No 9. P. 629–635. DOI: 10.1136/oem.54.9.629.
59. Roman E., Doyle P., Maconochie N. et al. Cancer in children of nuclear industry employees: report on children aged under 25 years from nuclear industry family study // British Medical Journal. 1999. Vol. 318, No 7196. P. 1443–1450. DOI: 10.1136/bmj.318.7196.1443.
60. Little M.P., Goodhead D.T., Bridges B.A., Bouffler S.D. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents // Mutation Research. 2013. Vol. 753, No 1. P. 50–67. DOI: 10.1016/j.mrrev.2013.04.001.

Поступила: 15.05.2025

**Соснина Светлана Фаридовна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии, Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики Федерального медико-биологического агентства. Адрес для переписки: 456783, Озёрск, Челябинская область, Озёрское шоссе, 19; E-mail: sosnina@subi.su  
ORCID: 0000-0003-1553-0963

Для цитирования: Соснина С.Ф. Прекоцептивное облучение матерей: Обзор эпидемиологических исследований // Радиационная гигиена. 2025. Т. 18, № 2. С. 77–86. DOI: 10.21514/1998-426X-2025-18-2-77-86

## Preconception exposure of mothers: The review of epidemiological research

Svetlana F. Sosnina

Southern Urals federal research and clinical center of medical biophysics of the Federal Medical-Biological Agency, Ozyorsk, Russia

*A review of epidemiological research of the effects of preconception (prior to conception) radiation exposure to a mother's body was presented. The anatomical and physiological characteristics that affect radiosensitivity and radioresistance of female reproductive system were reported. Biological prerequisites accounting for different effects of radiation exposure to animals and humans were indicated. The results that were published in open access on epidemiological assessments of the effects of preconception exposure of mothers to the health of their offspring were described based on various cohorts as examples. Analysis of the research work was performed for the cohort of the offspring of atomic bomb survivors in Japan, among the offspring of the individuals affected by radiation accidents and nuclear weapon tests, among the population of the sites with high natural level of radiation. The results of research work among the offspring of female patients exposed to diagnostic and therapeutical radiation and of the offspring of the mothers who were in contact with ionizing radiation sources at workplaces were presented. A special attention was paid to specifics of standardization of occupational exposure of female personnel according to national and international approaches. Generally, it was demonstrated that despite a wide range of epidemiological research works there is still no clear understanding of the effects of preconception exposure of mothers to their offspring. The total results of the analysis of the effects of maternal exposure in preconception period are quite controversial and usually involve a range of uncertainties. In the course of such sort of epidemiological research the following difficulties are indicated: poor verification of medical outcomes, primary data based on questionnaire surveys, lack of detailed information on individual exposure parameters, low statistical power of research works and too short period of follow up of the cohort under research. For this reason, the necessity of further analysis of the effects of exposure of female body was indicated involving detailed risk coefficients of unfavorable reproductive outcomes. Prospective trends for epidemiological analysis of preconception exposure of mothers were indicated. Feasibility of assessment of long-term preconception radiation exposure was described based on the cohort of female workers of Mayak Production Association that is the leading atomic enterprise in the national history.*

**Key words:** preconception irradiation, effects of radiation exposure, offspring, maternal organism, ovaries, heritable effects, Mayak Production Association.

**Sosnina Svetlana Faridovna**

Southern Urals Federal Research and Clinical Center

**Address for correspondence:** Ozyorskoe shosse, 19, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, 456780, Russia; E-mail: sosnina@subi.su



## Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

## Sources of funding

The review was carried out within the framework of the applied research work "Technogenic radiation and its long-term medical consequences" (code "Consequences-25") on the basis of the Federal Target Program "Ensuring Nuclear and Radiation Safety for 2016-2020 and for the period up to 2035.

## References

1. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Annals of the ICRP*. 2007;37(2-4): 1-332. DOI: 10.1016/j.icrp.2007.10.003.
2. Shtaut MI. Morphogenetic chromatin reorganization aspects at the preleptoten stage of human spermatogenesis. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya = Andrology and genital Surgery*. 2016;17(2): 104-111. (In Russian).
3. De Felici M, Klinger FG, Farini D, Scadaferri ML, Iona S, Lobascio M. Establishment of oocyte population in the fetal ovary: primordial germ cell proliferation and oocyte programmed cell death. *Reproductive Biomedicine Online*. 2005;10(2): 182-91. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60939-x.
4. Marchenko LA, Mashaeva RI, Chernuha GE. Current views on the molecular mechanisms of the initial stages of folliculogenesis. *Ginekologiya = Gynecology*. 2020; 22(5): 57-60. (In Russian).
5. Russell LB, Russell WL. Frequency and nature of specific-locus mutations induced in female mice by radiations and chemicals: a review. *Mutation Research*. 1992;296(1-2): 107-27. DOI: 10.1016/0165-1110(92)90035-8.
6. Griffiths MJ, Winship AL, Hutt KJ. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? *Human Reproduction Update*. 2020;26(2): 161-173. DOI: 10.1093/humupd/dmz041.
7. Mazunin IO, Volodko NV, Starikovskaya EB, Sukernik RI. Mitochondrial genome and human mitochondrial diseases. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology*. 2010; 44(5): 755-772. DOI: 10.1134/S0026893310050018. (In Russian).
8. Leung CT, Yang Y, Yu KN, Tam N, Chan TF, Lin X, et al. Low-Dose Radiation Can Cause Epigenetic Alterations Associated with Impairments in Both Male and Female Reproductive Cells. *Frontiers in genetics*. 2021;12: 710143. DOI: 10.3389/fgene.2021.710143
9. Neel JV, Schull WJ. The Children of Atomic Bomb Survivors: A Genetic Study. Washington, D.C.: National Academy Press; 1991. 518 p.
10. Tatsukawa Y, Cologne JB, Hsu WL, Yamada M, Ohishi W, Hida A, et al. Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study. *Journal of Radiological Protection*. 2013;33(2): 281-293. DOI: 10.1088/0952-4746/33/2/281
11. Izumi S, Suyama A, Koyama K. Radiation-related mortality among offspring of atomic bomb survivors: a half-century of follow-up. *International Journal of Cancer*. 2003;107(2): 292-7. DOI: 10.1002/ijc.11400.
12. Grant EJ, Furukawa K, Sakata R, Sugiama H, Sadakane A, Takahashi I, et al. Risk of death among children of atomic bomb survivors after 62 years of follow-up: a cohort study. *The Lancet. Oncology*. 2015;16(13): 1316-1323. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00209-0.
13. Ozasa K, Grant EJ, Kodama K. Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring. *Journal of epidemiology*. 2018;28(4): 162-169. DOI: 10.2188/jea.JE20170321
14. Hasegawa A, Taniqawa K, Ohtsuru A, Yabe H, Maeda M, Shigemura J, et al. Health effects of radiation and other health problems in the aftermath of nuclear accidents, with an emphasis on Fukushima. *Lancet*. 2015;386(9992): 479-488. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61106-0.
15. Goldhaber MK, Staub SL, Tokuhata GK. Spontaneous abortions after the Three Mile Island nuclear accident: a life table analysis. *American Journal of Public Health*. 1983;73(7): 752-9. DOI: 10.2105/ajph.73.7.752.
16. Krestinina LJu, Shalaginov SA, Starcev NV. Urals cohort of exposed population offspring. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti = Radiation safety issues*. 2022;4(108): 86-94. (In Russian).
17. Baleva LS, Zosimova IV, Jakovleva IN. Immediate and long-term effects of radiation exposure on the health of the child population. *Pediatrics. The G.N. Speransky Journal*. 1989;1: 100. (In Russian).
18. Ionova OM. The dynamics of the health of children born to the liquidators of the Chernobyl accident and the prevention of its violations: abstract. diss. ... Cand. Med. Sciences: Ivanovo; 2004. 21 p. (In Russian).
19. Moleva VI, Kashina-Jarmak VL. Features of the state of health and immunological homeostasis in children whose parents lived in radiation pollution zones in childhood and adolescence. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedejatelnosti = Medical and biological problems of vital activity*. 2011; 1(5): 42-47. (In Russian).
20. Baleva LS, Yakovleva IN, Sipyagina AE, Karakhan NM, Danilycheva LI, Zemlyanskaya ZK, et al. Morphofunctional changes of the thyroid gland in children exposed to radiation as a result of the Chernobyl nuclear power plant accident and children-descendants of irradiated parents. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Issues of practical pediatrics*. 2012;7(4): 13-16. (In Russian).
21. Baleva LS, Sipyagina AE, Jurov IYu, Sukhorukov VS, Karakhan NM. Features of mental retardation in children born to irradiated parents. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(4): 223-224. (In Russian).
22. Sperling K, Neitzel H, Scherb H. Evidence for an increase in trisomy 21 (Down syndrome) in Europe after the Chernobyl reactor accident. *Genetic Epidemiology*. 2012;36(1): 48-55. DOI: 10.1002/gepi.20662.
23. Kurita N. Association of the Great East Japan Earthquake and the Daiichi Nuclear Disaster in Fukushima City, Japan, with Birth Rates. *JAMA network open*. 2019;2(1): e187455. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7455.
24. Yasuda S, Kvozuka H, Nomura Y, Fujiimori K, Goto A, Yasumura S, et al. Influence of the Great East Japan Earthquake and the Fukushima Daiichi nuclear disaster on the birth weight of newborns in Fukushima Prefecture: Fukushima Health Management Survey. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2017;30(24): 2900-2904. DOI: 10.1080/14767058.2016.1245718.
25. Kvozuka H, Murata T, Yasuda S, Ishii K, Fujiimori K, Goto A, et al. The Effects of the Great East Japan Earthquake on Perinatal Outcomes: Results of the Pregnancy and Birth Survey in the Fukushima Health Management Survey. *Journal of Epidemiology*. 2022;32(Suppl\_XII): S57-S63. DOI: 10.2188/jea.JE20210444.
26. Scherb HH, Mori K, Hayashi K. Increases in perinatal mortality in prefectures contaminated by the Fukushima nuclear power plant accident in Japan: A spatially stratified longitudinal study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(38): e4958. DOI: 10.1097/MD.0000000000004958.
27. Simon SL, Bouville A, Land CE, Beck HL. Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to radioactive fallout from Bikini and Eniwetok nuclear weapons tests: summary. *Health Physics*. 2010;99(2): 105-23. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181dc523c.
28. Nembhard WN, McElfish PA, Avers B, Collins RT, Shan X, Rabie NZ, et al. Nuclear radiation and prevalence of structural birth defects among infants born to women from the Marshall Islands. *Birth Defects Research*. 2019;111(16): 1192-1204. DOI: 10.1002/bdr2.1551.
29. Wu B, Arslanian KJ, Nyhan K, Suss R, Mahoney M, McElfish PA, et al. Preterm birth among Pacific Islanders in the United States and the US-affiliated Pacific Islands: A systematic review and meta-analysis. *Birth*. 2023;50(2): 287-299. DOI: 10.1111/birt.12713.
30. Apsalikov KN, Lipikhina A, Grosche B, Belikhina T, Ostroumova E, Shinkarev S, et al. The State Scientific Automated Medical Registry, Kazakhstan: an important resource for low-dose radiation health research. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2019;58(1): 1-11. DOI: 10.1007/s00411-018-0762-5.
31. Gureva VA. The state of health of women in two generations living in the territory exposed to radiation during the tests of a nuclear device at the Semipalatinsk test site: abstract. diss. ... Doctor of Medical Sciences. Saint-Petersburg; 1996. 34 p. (In Russian).

32. Dudareva YuA, Gureva VA. The range of reproductive disorders in offspring and their progenitors who were in the radiation exposure zone. *Problemy reproduktivnoy = Problems of reproduction*. 2020;26(5): 72-77. (In Russian).
33. Zheleznikova LI. Radiation contamination of the territory and congenital malformations (on the example of the impact on the population of the Altai Territory of nuclear device tests at the Semipalatinsk test site): abstract. diss. ... Cand. Biol. Sciences. Kemerovo; 2000. 23 p. (In Russian).
34. Gordeev VV. Long-term medical consequences of the nuclear explosion of 1949 in children of the 1st and 2nd generations of the irradiated population of the Altai Territory: abstract. diss. ... Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2003. 46 p. (In Russian).
35. Sudheer KR, Mohammad Koya PK, Prakash AJ, Prakash AM, Manoj Kumar R, Shyni S, et al. Evaluation of risk due to chronic low dose ionizing radiation exposure on the birth prevalence of congenital heart diseases (CHD) among the newborns from high-level natural radiation areas of Kerala coast, India. *Genes and environment*. 2022;44(1): 1. DOI: 10.1186/s41021-021-00231-0.
36. Padmanabhan VT, Sugunan AP, Brahmaputhran CK, Nandini K, Pavithran K. Heritable anomalies among the inhabitants of regions of normal and high background radiation in Kerala: results of a cohort study, 1988-1994. *International Journal of Health Services*. 2004;34(3): 483-515. DOI: 10.2190/3XYE-QJPU-01BF-8YKE.
37. Dobrzyński L, Fornalski KW, Feinendegen LE. Cancer Mortality Among People Living in Areas with Various Levels of Natural Background Radiation. *Dose Response*. 2015;13(3): 1559325815592391. DOI: 10.1177/1559325815592391.
38. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology*. 1999;33(1): 29-33. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199907)33:1<29::aid-mpo6>3.0.co;2-2.
39. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology*. 2000;11(2): 161-6. DOI: 10.1097/00001648-200003000-00013.
40. van de Loo LEXM, van den Berg MH, Overbeek A, van Dijk M, Damen L, Lambalk CB, et al. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors. *Fertility and sterility*. 2019;111(2): 372-380. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.016.
41. Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, Frobisher C, Taylor AJ, Lancashire ER, et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2009;18(8): 2239-2247. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0287.
42. Oktem O, Kim SS, Selek U, Schatmann G, Urman B. Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers. *Oncologist*. 2018;23(2): 214-224. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0201.
43. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Research International*. 2014;2014: 482968. DOI: 10.1155/2014/482968.
44. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;376(9741): 624-630. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60752-0.
45. van der Kooi ALF, Mulder RL, Hudson MM, Kremer LCM, Skinner R, Constine LS, et al. Counseling and surveillance of obstetrical risks for female childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(1): 3-15. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.058.
46. Patton T, Olshan AF, Neglia JP, Castleberry RP, Smith J. Parental exposure to medical radiation and neuroblastoma in offspring. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2004;18(3): 178-185. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2004.00554.x.
47. Uchida IA, Holunga R, Lawler C. Maternal radiation and chromosomal aberrations. *Lancet*. 1968;2(7577): 1045-1049. DOI: 10.1016/s0140-6736(68)91525-0.
48. Goldberg MS, Mayo NE, Levv AR, Scott SC, Poitras B. Adverse reproductive outcomes among women exposed to low levels of ionizing radiation from diagnostic radiography for adolescent idiopathic scoliosis. *Epidemiology*. 1998;9(3): 271-278.
49. Lowe SA. Ionizing radiation for maternal medical indications. *Prenatal Diagnosis*. 2020;40(9): 1150-1155. DOI: 10.1002/pd.5592.
50. Comments on Radiation Safety Standards (NRB-99/2009) / ed. Academician of the Russian Academy of Medical Sciences G.G. Onishchenko. Moscow: Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene; 2012. 216 p. (In Russian).
51. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reproductive Health*. 2014;11: S3-S6. DOI: 10.1186/1742-4755-11-S3-S6.
52. Shirangi A, Fritschi L, Holman CD. Maternal occupational exposures and risk of spontaneous abortion in veterinary practice. *Occupational and Environmental Medicine*. 2008;65(11): 719-725. DOI: 10.1136/oem.2007.035246.
53. Shakhateh FM. Reproductive health of male radiographers. *Saudi Medical Journal*. 2001;22(2): 150-152.
54. Irgens Å, Irgens LM, Reitan JB, Haldorsen T, Tveten U. Pregnancy outcome among offspring of airline pilots and cabin attendants. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 2003;29(2): 94-99. DOI: 10.5271/sjweh.710.
55. Doyle P, Maconochie N, Roman E, Davies G, Smith PG, Beral V. Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. *Lancet*. 2000;356(9238): 1293-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02812-9.
56. Sever LE, Gilbert ES, Hessol NA, McIntyre JM. A case-control study of congenital malformations and occupational exposure to low-level ionizing radiation. *American Journal of Epidemiology*. 1988;127(2): 226-242. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114799.
57. Petrushkina NP. The health of the descendants of employees of the atomic industry enterprise, the Mayak Production Association. Moscow: RADEKON; 1998. 184 p. (In Russian).
58. Green LM, Dodds L, Miller AB, Tomkins DJ, Li J, Escobar M. Risk of congenital anomalies in children of parents occupationally exposed to low level ionising radiation. *Occupational and Environmental Medicine*. 1997;54(9): 629-635. DOI: 10.1136/oem.54.9.629.
59. Roman E, Doyle P, Maconochie N, Davies G, Smith PG, Beral V. Cancer in children of nuclear industry employees: report on children aged under 25 years from nuclear industry family study. *British Medical Journal*. 1999;318(7196): 1443-50. DOI: 10.1136/bmj.318.7196.1443.
60. Little MP, Goodhead DT, Bridges BA, Bouffler SD. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutation Research*. 2013;753(1): 50-67. DOI: 10.1016/j.mrrev.2013.04.001

Received: May 15, 2025

**For correspondence: Svetlana F. Sosnina** – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Scientist at the Department of Epidemiology, Southern Urals Federal Research and Clinical Center of Medical Biophysics of the Federal Medical-Biological Agency of Russia (Ozyorskoe shosse, 19, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, 456780, Russia; E-mail: sosnina@subi.ru)  
ORCID: 0000-0003-1553-0963

**For citation: Sosnina S.F. Preconception exposure of mothers: The review of epidemiological research. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2025. Vol. 18, No. 2. P. 77–86. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2025-18-2-77-86**