

Недифференцированная олигофрения у потомков внутриутробно облучённых жителей прибрежных сел реки Течи

С.А. Шалагинов^{1,2}, А.В. Аклеев^{1,2}

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины
Федерального медико-биологического агентства России, Челябинск, Россия

² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

Целью работы было изучение распространенности недифференцированной олигофрении у потомков антенатально облучённых родителей. В анализ были включены 2908 потомков антенатально облучённых на реке Тече в пределах Челябинской области, родившихся в 1974–1992 гг. Из них 1705 человек родились от антенатально облучённой матери, 1668 человек – от антенатально облучённого отца, а у 368 человек антенатальному облучению подверглись оба родителя. Средняя доза внутриутробного облучения для всей когорты внутриутробно облучённых лиц составила 5,8 мГр, тогда как у матерей олигофренов – 12,6 мГр, а доза внутриутробного облучения отцов – 5,3 мГр. Установлено, что распространённость олигофрении разной степени тяжести в сравнении с контролем, включающим потомков необлучённых лиц соответствующего возраста, этнической принадлежности и проживающих на сопредельных территориях, обнаруживает тенденцию к повышению. Более 20% случаев умеренной олигофрении как в основной, так и в контрольной группах носили семейный характер. Все случаи тяжёлой олигофрении в сравниваемых группах были спорадическими. В когорте потомков антенатально облучённых лиц зафиксировано повышение ($p < 0,05$) распространённости тяжёлой олигофрении при сравнении с контролем (0,45% и 0,24% соответственно), которая у потомков облучённых матерей составила 0,59%, $p < 0,01$. Для потомства антенатально облучённых отцов соответствующие показатели составили в основной и контрольной группах 0,42% и 0,24% соответственно, $p > 0,05$. Не выявлена зависимость распространённости олигофрении от дозы внутриутробного облучения матери и отца.

Ключевые слова: река Теча, потомки облучённого населения, олигофрения, доза на плод и эмбрион, дозовая зависимость, семейная тягостность.

Введение

Одной из актуальных проблем современной радиобиологии являются эффекты внутриутробного облучения. Особый интерес представляют радиационные медико-биологические эффекты у потомков вследствие внутриутробного облучения гонад у человека. Хорошо известно, что пролиферирующие сперматогонии и ооциты обладают чрезвычайно высокой радиочувствительностью, а пул ооцитов закладывается в яичниках до рождения [1, 2]. Особенности оогенеза и сперматогенеза важны при оценке вероятности возникновения анеуплоидий, одной из основных генетически детерминированных причин умственного недоразвития, в особенности тяжёлого. У мужчин интенсивное формирование сперматозоидов начинается в пубертатном периоде и продолжается в течение всей жизни. У женщин же мейоз инициируется во время внутриутробного развития плода, останавливается на стадии профазы I перед рождением девочки, возобновляется только в процессе первой овуляции в подростковом периоде и затем происходит циклически вплоть до менопаузы [3].

Важно, что ооциты более подвержены мутационным изменениям, чем сперматозоиды. Анеуплоидии, обнаруживаемые у эмбрионов, значительно чаще происходят из яйцеклетки, а не из сперматозоида [4]. Анеуплоидными являются около 30% ооцитов и только 1–2% сперматозоидов [5]. В дополнение к сказанному следует заметить, что по крайней мере 4% анеуплоидий возникают вследствие ошибок митоза на ранних стадиях эмбриогенеза [4]. Немаловажно то, что оогонии более чувствительны к радиационному воздействию, чем яйцеклетки [6, 7]. Таким образом, большая часть анеуплоидий несёт следы событий многолетней давности, и рождение ребенка с хромосомной патологией обнаруживается как минимум через 20–30 лет после воздействия на профазу I. Применительно к ситуации на реке Тече это могут быть потомки антенатально облучённых в 1950–1960 гг. людей, родившиеся в основном в период 1974–1992 гг.

С учётом низкого уровня выявляемости отдельных наследственных заболеваний, малочисленности и неоднородности групп потомков облучённого населения перспективным может быть изучение широко распрос-

Шалагинов Сергей Александрович

Уральский научно-практический центр радиационной медицины

Адрес для переписки: 454076, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: shalaginov@urcrm.ru

транённых заболеваний с высоким этиологическим вкладом наследственных факторов, к которым относится недифференцированная олигофрения. Несмотря на расшифровку генетических механизмов происхождения интеллектуального недоразвития [8–12], на долю недифференцированной олигофрении по-прежнему приходится не менее 50% случаев [13, 14]. При этом именно в этой клинически разнородной группе наиболее часто выявляются различного рода генетические нарушения, описываются новые нозологические формы хромосомных и генных синдромов. В связи с особенностями гаметогенеза у мужчин и женщин возникает объективная необходимость асимметричных подходов в оценке эффектов в потомстве облучённых отцов и матерей. Для потомков облучённых матерей ожидаемый эффект может быть связан с мутагенным воздействием в период формирования пула яйцеклеток в первые 7 месяцев развития эмбриона и плода женского пола.

Ранее сотрудниками Уральского научно-практического центра радиационной медицины (УНПЦ РМ) была изучена заболеваемость недифференцированной олигофренией среди потомков облучённого на реке Тече населения. Однако связь происхождения недифференцированной олигофрении у потомков с радиационным воздействием на гонады родителей не была установлена [15]. Группа потомков антенатально облучённых родителей при этом не анализировалась. Важной предпосылкой для проведения настоящего исследования, имеющего не только научное, но и большое социальное значение, является тот факт, что, по данным медицинских учреждений Челябинской области, наиболее высокий уровень психических заболеваний (в основном, олигофрении) регистрируется в административных районах, по территории которых протекает река Теча [16, 17].

Условием для изучения эффектов у потомков антенатально облучённых на реке Тече лиц является возможность использования уточнённых доз на мягкие ткани эмбриона и плода на основе новой дозиметрической системы – TRDS-2016D [3, 18].

Материалы и методы

В работе использован регистр на лиц с недифференцированной олигофренией, сформированный в УНПЦ РМ в период с 1991 по 2005 г. в результате сплошной выкопировки документов медицинских учреждений и учреж-

дений системы социального обеспечения Челябинской области с полным охватом всех документов (включая архивные данные) из этих учреждений.

Отбирались все случаи олигофрении, диагностированные врачами-психиатрами среди всех родившихся в период с 1974 по 1992 г. включительно. В период сбора информации о случаях олигофрении в Челябинской области возможности определения причин умственного недоразвития были ограничены. Надёжно диагностировался только синдром Дауна, все остальные случаи расценивались как недифференцированные олигофрении. По степени тяжести случаи олигофрении подразделялись в соответствии с принятыми на период сбора информации по заболеваемости критериями в соответствии с МКБ-9.

Рассчитывался стандартный показатель распространённости олигофрении [19]. Как правило, диагноз «Задержка психомоторного развития» (ЗПР) или «Олигофрения» диагностировались, начиная с 2–8-летнего возраста, и затем диагноз мог корректироваться до конца периода сбора первичных данных (2005 г.). Диагноз «ЗПР» за этот период либо снимался, либо трансформировался в диагноз «Олигофрения». Случаи более поздней диагностики (после 8 лет) были редкими, во всех случаях были связаны с организационными моментами.

Паспортные данные умственно отсталых лиц и их родителей перекрещивались с данными регистра облучённого на реке Тече населения и его потомков, сформированного и поддерживающегося в УНПЦ РМ. В результате из числа лиц, проживающих в пределах 5 радиационно-загрязнённых районов Челябинской области (Аргаяшский, Каслинский, Красноармейский, Кунашакский и Сосновский) с совокупным населением на начало 2005 г. около 206 000 человек, были сформированы основная и контрольные группы. Важно, что в пределах рассматриваемой территории осуществлялась естественная миграция и переселение облучённого населения и его потомков.

Как следует из таблицы 1, на территории наблюдения, частично подвергшейся радиоактивному загрязнению, наиболее представительными являются русские (53,3%), башкиры и татары в сумме составляют 46,7%. В основной группе в двух этнолингвистических группах соотношение составляет 44,4% и 55,6% соответственно. Соотношение полов в основной группе составляет 1,05, в контрольной группе – 1,06.

Таблица 1
Распределение изучаемого населения 1974–1992 гг. по национальной принадлежности на 01.01. 2005 г.

[Table 1]

Distribution of the studied population 1974–1992 by nationality as of 01.01. 2005]

Национальность Nationality	Контрольная группа [Control group]		Основная группа [Main group]	
	Абс.	%	Абс.	%
Русские [Russians]	23023	53,3	1284	44,4
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	20173	46,7	1624	55,6
В целом [Total]	43196	100,0	2908	100,0

Группу потомков антенатально облучённых составили лица, родившиеся в период с 1974 по 1992 г. от 1 или 2 антенатально облучённых родителей с индивидуализированной дозой внутриутробного облучения. Все потомки антенатально облучённых лиц родились и проживали на конец 2005 г. на территории 5 радиоактивно загрязнённых районов Челябинской области. Важно отметить, что все административные районы характеризуются схожим уровнем социально-экономического развития и медицинского обеспечения. Во всех районах реализованы одни и те же организационные подходы наблюдения за олигофрениками, использовались одни критерии диагностики олигофрении.

Дозы на мягкие ткани эмбриона и плода были индивидуально оценены на основе дозиметрической системы TRDS-2016D [3]. Средняя доза антенатального облучения для представителей сформированной когорты составила 5,8 мГр (максимальная – 294,5 мГр). Следует отметить, что средняя доза внутриутробного облучения для матерей олигофренов составила 12,6 мГр, что значительно превышало средний уровень для всей когорты внутриутробно облучённых лиц. Средняя доза внутриутробного облучения отцов олигофренов составила 5,3 мГр.

В качестве контроля были выбраны лица, проживающие в одноименных административных районах, соответствующего возраста, не имеющие контакта с ионизирующим излучением. Из контрольной группы также исключены потомки 1-го и 2-го поколений, рожденные от облучённых на реке Тече лиц, а также потомки лиц, облучённые в зоне Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРСа).

Проанализирована распространённость всех случаев олигофрении, а также только спорадических, за вычетом семейных случаев. Спорадическими считались случаи умственного недоразвития, для которых не была зафиксирована отягощённость по олигофрении среди родственников 1-й степени родства [20].

С учётом нормального распределения численности потомков мужского и женского пола во всех попарно сравниваемых в ходе работы выборках, для статистической обработки использовался критерий соответствия Пирсона χ^2 [21]. Корреляционный анализ зависимости олигофрении от дозы и уровень статистической значимости коэффициента корреляции оценивались в соответствии с классическими методами [21].

Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлены данные о заболеваемости недифференцированной олигофренией в 5 радиоактивно загрязнённых районах Челябинской области. При этом Сосновский район представлен только северной частью: территорией, на которой компактно проживают потомки облучённого на реке Тече населения, родившиеся от лиц, организованно переселённых на данную территорию в период с 1955 по 1959 г.

Можно видеть, что среди лиц 1974–1992 г.р. наиболее высокие показатели недифференцированной олигофрении зарегистрированы в Кунашакском районе (1,91%), а наименьшие – в Каслинском (0,87%), $p < 0,001$. Полученные различия могут быть связаны с различиями в популяционной структуре населения этих районов [15]. В Аргаяшском, Красноармейском и Сосновском районах распространённость олигофрении имеет близкие значения (1,16–1,25%).

Распространённость всех случаев олигофрении (сумма умеренных и тяжёлых, семейных и спорадических) среди потомков антенатально облучённых родителей (табл. 3) была несколько выше, чем в контроле, составляя 1,79% и 1,59%, но различие не было статистически значимым, $p > 0,05$. Выявлена высокая по сравнению с данными литературы [20] доля случаев семейной отягощённости по олигофрении, как в основной группе, так и в контроле

Таблица 2

Распространённость олигофрении, % в радиоактивно загрязнённых районах Челябинской области среди жителей, родившихся в период с 1974 по 1992 г., на начало 2005 г.

[Table 2

The prevalence of oligophrenia, % in radioactively contaminated areas of the Chelyabinsk Oblast among residents born in the period from 1974 to 1992, at the beginning of 2005]

Наименование района [Name of the rayon]	Число жителей [Number of residents]	Число олигофренов [Number of oligophrenes]	Распространённость олигофрении, % [Prevalence of oligophrenia, %]
Аргаяшский [Argayashsky]	17864	223	1,25
Каслинский [Kaslinsky]	13556	118	0,87
Красноармейский [Krasnoarmeysky]	15838	184	1,16
Кунашакский [Kunashaksky]	12819	245	1,91*
Сосновский [Sosnovsky]	2482	29	1,17
В целом [Total]	62559	799	1,28

* $p < 0,001$ при сравнении с Каслинским районом.
[* $p < 0,001$ when compared with the Kaslinsky rayon.]

– 23,5% и 22,1% соответственно. При этом для основной группы удалось установить практически все родственные связи между олигофренами. В контрольной группе, в основном, были установлены патроклинные связи, так как девичьи фамилии матерей в контрольной группе не всегда были известны. С учетом этого, можно предположить, что в контроле частота спорадических случаев завышена, а частота семейных случаев занижена. Таким образом, вклад факторов популяционной структуры на происхождение олигофрении, зафиксированный и в ранее проведенном исследовании [15], в контрольной группе может быть более высоким, чем в изучаемой группе потомков антенатально облучённых лиц.

Как следует из таблицы 3, распространённость всех случаев олигофрении, включая тяжёлые и умеренные случаи, семейные и спорадические, в потомстве облучённых матерей, с учётом супружеских пар с двумя антенатально облучёнными родителями, была выше, чем в потомстве облучённых отцов, – 2,17% и 1,62% соответственно, однако различия не достигали уровня статистической значимости. Для меньшей по численности группы спорадических случаев различия также не достигают уровня статистической значимости, составляя 1,88% и 1,26% соответственно.

Аналогичный анализ, проведенный отдельно для группы с умеренной олигофренией (дебильность) и тяжёлыми формами умственного недоразвития (имбицильность, идиотия), в каждой из двух групп выявил тенденции, характерные для объединённой группы. При этом для тяжёлых олигофрений достигнуты статистически значимые различия по сравнению с контролем – 0,45% и 0,24% соответственно, $p < 0,05$.

Исходя из особенностей гаметогенеза отцов и матерей, а также меняющихся в процессе онтогенеза различий в доступности мужских и женских гамет и их предшественников для радиационного воздействия, представляется обоснованным отдельный анализ олигофрении у потомков, родившихся от антенатально облучённых матерей и отцов.

Из таблицы 4 можно видеть, что зависимость частоты суммы тяжёлых и умеренных случаев олигофрении в потомстве облучённых женщин от дозы их внутриутробного облучения является низкой и отрицательной как для всех случаев олигофрении (семейные + спорадические), так и отдельно для спорадических случаев – $r = -0,009$ и $-0,092$ соответственно. При этом в первых 3 дозовых группах отмечен последовательный рост распространённости олигофрении от 1,35% до 7,75%, однако в дозовой группе

Таблица 3

Распространённость олигофрении, % в различных группах потомков антенатально облучённого на реке Тече населения

[Table 3]

Prevalence of oligophrenia, % in various groups of offspring of the population antenatally irradiated on the Techa River

Группы потомков [Groups of offspring]	Число лиц в группе [Number of persons in the group]	Число олигофренов [Number of oligophrenes]		Распространённость олигофрении, % [Prevalence of oligophrenia, %]	
		Всего [Total]	Спорадические случаи [Sporadic cases]	Всего [Total]	Спорадические случаи [Sporadic cases]
Антенатально облучённые мать и отец [Antenatally irradiated mother and father]	465	11	8	2,37	1,72
Антенатально облучённая только мать [Antenatally irradiated mother only]	1240	26	24	2,10	1,94
Антенатально облучённый только отец [Antenatally irradiated father only]	1203	16	14	1,33	1,16
Всего с антенатально облучёнными родителями [Total with antenatally irradiated parents]	2908	52	45	1,79	1,55
Всего с антенатально облучённой матерью [Total with an antenatal irradiated mother]	1705	37	32	2,17	1,88
Всего с антенатально облучённым отцом [Total with an antenatal irradiated father]	1668	27	21	1,62	1,26
Контроль [Control]	43196	685	602	1,59	1,39

«10 и > мГр» отмечено резкое снижение показателя заболеваемости с 7,75% до 1,14% ($p < 0,001$) при сравнении с предыдущей дозовой группой «5,0–9,99 мГр». Аналогичная тенденция зафиксирована для спорадических случаев.

Из таблицы 5 можно видеть, что для умеренных олигофрений отмечены те же тенденции, что и в случае со всеми олигофрениями (см. табл. 4): последовательное повышение величины заболеваемости в первых 3 группах от 1,11% до 4,93% и значительное снижение в группе с максимальной дозой – 0,57%.

Все случаи тяжёлой олигофрении в основной группе были спорадическими. Можно видеть (табл. 6), что для тяжёлых олигофрений характер дозовой зависимости при сравнении с умеренными олигофрениями не меняется, отмечается последовательный рост заболеваемости в первых 3 дозовых группах от 0,25% до 2,82% и значительное снижение в группе с максимальной дозой до 0,57%. В результате так же, как и для умеренных олигофрений, для тяжёлых отмечена низкая отрицательная зависимость от дозы внутриутробного облучения матери, $r = -0,003$, $p > 0,05$.

Таблица 4

Распространённость олигофрении у потомков антенатально облучённых на реке Тече женщин в зависимости от дозы внутриутробного облучения

[Table 4

The prevalence of oligophrenia in the offspring of antenatal irradiated women on the River Techa, depending on the dose of intrauterine exposure]

Дозовые группы, мГр [Dose groups, mGy]	Число потомков облучённых женщин [Number of offspring of irradiated women]	Число олигофренов [Number of oligophrenes]		Распространённость олигофрении, % [Prevalence of oligophrenia, %]	
		Всего [Total]	Спорадические случаи [Sporadic cases]	Всего* [Total]	Спорадические случаи** [Sporadic cases]
<1,0	814	11	9	1,35	1,11
1,0–4,99	397	11	10	2,77	2,52
5,0–9,99	142	11	9	7,75	6,34
10 и > [10 and >]	352	4	4	1,14***	1,14***
Всего [Total]	1705	37	32	2,18	1,88

* $r = -0,009$, $p > 0,05$; ** $r = -0,092$, $p > 0,05$; *** $p < 0,001$ при сравнении с предыдущей группой.
[* $r = -0,009$, $p > 0,05$; ** $r = -0,092$, $p > 0,05$; *** $p < 0,001$ when compared with the previous group.]

Таблица 5

Распространённость умеренной олигофрении (дебильность) у потомков антенатально облучённых на реке Тече женщин в зависимости от дозы внутриутробного облучения

[Table 5

The prevalence of mild oligophrenia (debility) in the offspring of antenatal irradiated women on the river Techa, depending on the dose of intrauterine exposure]

Дозовые группы, мГр [Dose groups, mGy]	Число потомков облучённых женщин [Number of offspring of irradiated women]	Число олигофренов [Number of oligophrenes]		Распространённость умеренной олигофрении, % [Prevalence of, debility, %]	
		Всего [Total]	Спорадические [Sporadic cases]	Всего* [Total]	Спорадические** [Sporadic cases]
<1,0	814	9	7	1,11	0,86
1,0–4,99	397	9	8	2,27	2,02
5,0–9,99	142	7	5	4,93	3,52
10 и > [10 and >]	352	2	2	0,57***	0,57
Всего [Total]	1705	27	22	1,58	1,29
Контроль [Control]	43196	583	402	1,35	0,93

* $r = -0,22$, $p > 0,05$; ** $r = -0,25$, $p > 0,05$;
*** $p < 0,05$ при сравнении с предыдущей дозовой группой.
[Note * $r = -0,22$, $p > 0,05$; ** $r = -0,25$, $p > 0,05$;
*** $p < 0,05$ when compared with the previous dose group.]

У потомков облучённых отцов зависимость суммы случаев умеренной и тяжёлой олигофрении от дозы внутриутробного облучения (табл. 7), в отличие от потомства матерей, была положительной, однако не достигала значимых уровней ($r=0,28, p>0,05$) для суммы семейных и спорадических и ($r = 0,41, p>0,05$) отдельно для спорадических случаев. Обращает на себя внимание отсутствие особенностей изменения заболеваемости олигофренией в зависимости от дозы, присущих потомкам антенатально облучённых женщин.

Для группы лиц с умеренными олигофрениями (табл. 8) отмечены все основные черты зависимости заболеваемости от дозы, зафиксированные в предыдущей группе (см. табл. 7).

Зависимость заболеваемости от дозы для небольшого числа случаев тяжёлой олигофрении у потомков антена-

тально облучённых отцов ($r = 0,57, p>0,05$) является наиболее высокой (табл. 9), при этом динамика изменения показателя заболеваемости в дозовых группах близка к таковой для умеренных олигофрений в группе потомков, родившихся от антенатально облучённых отцов (см. табл. 8).

Как среди потомков антенатально облучённых матерей, так и среди потомков антенатально облучённых отцов максимально высокая доля тяжёлых случаев олигофрении отмечена в группе с максимальной дозой внутриутробного облучения (10 и более мГр): 50,0% и 40,0% соответственно. В целом, доля тяжёлых олигофрений в потомстве облучённых отцов составила 26,9%, в потомстве облучённых матерей – 27,0%.

Распространённость тяжёлых олигофрений в потомстве облучённых матерей (см. табл. 6) и отцов (см. табл. 9)

Таблица 6

Распространённость тяжёлой олигофрении у потомков антенатально облучённых на реке Теча женщин в зависимости от дозы их внутриутробного облучения

[Table 6

The prevalence of severe oligophrenia in the offspring of antenatal irradiated women on the Techa River, depending on the dose of their intrauterine irradiation]

Дозовые группы, мГр [Dose groups, mGy]	Число потомков [Number of offspring]	Число олигофренов [Number of oligophrenes]	Распространённость тяжёлой олигофрении, % * [Prevalence of severe oligophrenia, %]
<1,0	814	2	0,25
1,0–4,99	397	2	0,50
5,0–9,99	142	4	2,82
10 и > [10 and >]	352	2	0,57
Всего [Total]	1705	10	0,59**
Контроль [Control]	43196	102	0,24

* $r = -0,003, p>0,05$; ** $p<0,01$ при сравнении с контролем.
[* $r = -0,003, p>0,05$; ** $p<0,01$ when compared with the control.]

Таблица 7

Распространённость олигофрении у потомков антенатально облучённых на реке Тече мужчин в зависимости от дозы их внутриутробного облучения

[Table 7

The prevalence of oligophrenia in the offspring who were antenatally irradiated on the Techa River of men, depending on the dose of their intrauterine irradiation]

Дозовые группы, мГр [Dose groups, mGy]	Число потомков облучённых мужчин [Number of offspring of irradiated Men]	Число олигофренов [Number of oligophrenes]		Распространённость олигофрении, % [Prevalence of oligophrenia, %]	
		Всего [Total]	Спорадические [Sporadic cases]	Всего* [Total]	Спорадические** [Sporadic cases]
<1,0	864	10	9	1,16	1,04
1,0–4,99	362	9	6	2,49	1,66
5,0–9,99	189	2	2	1,06	0
10 и > [10 and >]	253	5	5	1,98	1,98
Всего [Total]	1668	26	21	1,56	1,26
Контроль [Control]					

* $r = 0,28, p>0,05$; ** $r = 0,41, p>0,05$.
[* $r = 0,28, p>0,05$; ** $r = 0,41, p>0,05$]

Таблица 8

Распространённость умеренной олигофрении (дебильность) у потомков антенатально облучённых на реке Тече мужчин в зависимости от дозы их внутриутробного облучения

[Table 8]

[The prevalence of mild oligophrenia (debility) in the offspring of men who were antenatally irradiated on the Techa River, depending on the dose of their intrauterine irradiation]

Дозовые группы, мГр [Dose groups, mGy]	Число потомков облучённых мужчин [Number of offspring of irradiated men]	Число олигофренов [Number of oligophrenes]		Распространённость олигофрении умеренной степени [Prevalence of, debility%]	
		Всего [Total]	Спорадические [Sporadic cases]	Всего* [Total]	Спорадические** [Sporadic cases]
<1,0	864	7	6	0,81	0,64
1,0–4,99	362	7	4	1,93	1,10
5,0–9,99	189	2	0	1,06	0
10 и > [10 and >]	253	3	3	1,19	1,19
Всего [Total]		19	14	1,14	0,84
Контроль [Control]	43196	583	402	1,35	0,93

* $r = 0,001$, $p > 0,05$; ** $r = 0,31$, $p > 0,05$.

[* $r = 0.001$, $p > 0.05$; ** $r = 0.31$, $p > 0.05$.]

Таблица 9

Распространённость тяжёлой олигофрении у потомков антенатально облучённых на реке Теча мужчин в зависимости от дозы их внутриутробного облучения

[Table 9]

[The prevalence of severe oligophrenia in the offspring of men who were antenatally irradiated on the Techa River, depending on the dose of their intrauterine irradiation]

Дозовые группы, мГр [Dose groups, mGy]	Число потомков [Number of offspring]	Число олигофренов [Number of oligophrenes]	Распространённость тяжёлой олигофрении, % * [Prevalence of severe oligophrenia, %]
<1,0	864	3	0,35
1,0–4,99	362	2	0,55
5,0–9,99	189	0	0
10 и > [10 and >]	253	2	0,79
Всего [Total]	1668	7	0,42
Контроль [Control]	43196	102	0,24

* $r = 0,57$, $p > 0,05$.

[* $r = 0.57$, $p > 0.05$]

статистически значимо не различалась, составляя 0,59% и 0,42% соответственно, $p > 0,05$.

Заключение

В результате исследования было подтверждено важное значение факторов популяционной структуры в происхождении олигофрении в радиационно загрязнённых районах Челябинской области [15]. Показано, что в группе лиц 1974–1992 г.р. фактор внутрисемейной отягощённости актуален только для лиц с умеренными формами умственного недоразвития. Для умеренных форм олигофрении (дебильность) внутрисемейная отягощённость среди родственников 1-й степени родства превышает 20%, при практически полном отсутствии случаев внутрисемейной отягощённости для тяжёлых олигофрений

(имбицильность и идиотия). Таким образом, исходя из генетических особенностей популяции реки Течи, выборка лиц с тяжёлыми олигофрениями является более удобным объектом для радиобиологических и эпидемиологических исследований, несмотря на невысокую распространённость случаев тяжёлых олигофрений.

Установлено, что показатели заболеваемости недифференцированной олигофренией (сумма тяжёлых и умеренных олигофрений) потомков антенатально облучённых матерей имели тенденцию к повышению по сравнению с контролем, как при учёте суммы семейных и спорадических случаев олигофрении (2,17% против 1,59%), так и при анализе только спорадических случаев (1,88% против 1,39%). При этом следует иметь в виду завышенную долю спорадических случаев в контроле в связи с отсутствием

таких же полных данных по семейной отягощённости, как в основной группе. В потомстве облучённых отцов тенденция к увеличению заболеваемости не отмечена (для суммы семейных и спорадических случаев олигофрении показатели составили 1,62% у потомков антенатально облучённых родителей и 1,59% в контроле), в группе спорадических случаев – 1,26% против 1,39% соответственно, $p > 0,05$.

Важным результатом является повышение показателя заболеваемости тяжёлыми формами олигофрении для потомства антенатально облучённых женщин при сравнении с контролем: 0,59% и 0,24% соответственно, $p < 0,01$. При этом следует отметить, что все случаи тяжёлой олигофрении в основной группе и подавляющее число случаев в контрольной являются спорадическими. Отсутствие дозовой зависимости для тяжёлых олигофрений может быть связано с повышенной внутриутробной элиминацией потенциальных олигофренов в потомстве матерей, получивших максимальную дозу в период их внутриутробного развития. Важно отметить, что среди самих антенатально облучённых женщин, получивших наиболее высокие дозы облучения, в отличие от антенатально облучённых мужчин, не отмечено случаев тяжёлой олигофрении, значимо снижена распространённость умеренной олигофрении. В когорте этих женщин не зафиксированы случаи рождения детей с синдромом Дауна, отмечено резкое снижение рождения близнецов [15, 22], что также может быть связано с эффектом радиационно-индуцированной элиминации генетически неполноценных эмбрионов и аномально развивающихся плодов. Возможно, эффект такой элиминации имеет пороговое значение дозы.

Заслуживает внимания тот факт, что средняя доза внутриутробного облучения, полученная матерями олигофренов, значительно превышала дозу внутриутробного облучения, полученную отцами олигофренов, а также среднюю дозу в общей выборке внутриутробно облучённых лиц, имеющих здоровое потомство. Потомки антенатально облучённых матерей при сравнении с потомками антенатально облучённых отцов имели тенденцию к повышению распространённости тяжёлой олигофрении – 0,59% против 0,42%. Для спорадических случаев умеренной олигофрении соответствующие показатели составили 1,29% и 0,84%, $p > 0,05$.

Персональное участие авторов

Шалагинов С.А. – сбор и анализ первичных материалов, написание первичного текста статьи, статистический анализ.

Аклеев А.В. – общее научное руководство, корректировка и редактирование текста статьи.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность заведующей эпидемиологической лабораторией Л.Ю. Крестининой за ценные рекомендации по формированию групп исследований, заведующей биофизической лабораторией М.О. Дёгтевой за предоставление дозиметрических данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при выполнении работы и подготовки данной статьи.

Финансирование

Работа выполнена за счёт финансирования ФМБА России в рамках прикладной научно-исследовательской работы: «Оценка возможности проведения исследований по изучению влияния облучения гонад прародителей на состояние здоровья потомков населения, облучённого на Южном Урале» № 27.002.16.800.

Литература

1. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации Международной Комиссии по радиационной защите от 2007 г.: пер с англ. Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. 344 с.
2. ICRP, 2012. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs: threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118. Annals of the ICRP. 41 (1-2).
3. Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I., et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures // Health Physics. 2019. Vol. 117, № 4. P. 378-387.
4. Webster A., Schuh M. Mechanisms of Aneuploidy in Human Eggs // Trends in Cell Biology. 2017. Vol. 27, № 4.1. P. 55-68.
5. MacLennan M., Crichton J.H., Playfoot C.J., Adams I.R. Oocyte development, meiosis and aneuploidy // Seminars in Cell and Developmental Biology. 2015. №. 45. P. 68-76.
6. Голиченков В.А. Иванов Е.А. Никерясова Е.Н. Эмбриология. М.: Academia, 2004. С. 23-26, 30-35.
7. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. Пер. с англ. М.: Мир, 1990. Т. 2. 378 с.
8. Maulik P.K., Mascarenhas M.N., Mathers C.D., et al. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies // Research in Developmental Disabilities. 2011. Vol. 32, №. 2. P. 419-436.
9. Munir K.M., Friedman S.L., Szymanski L.S. Neurodevelopmental disorders: intellectual disability // Psychiatry, Fourth Edition. 2015. P. 672-705.
10. Funaki S., Nakamura T., Nakatani T., et al. Global DNA hypomethylation coupled to cellular transformation and metastatic ability // FEBS letters. 2015. Vol. 589, №. 24. Part B. P. 4053-4060.
11. McKenzie K., Milton M., Smith G., et al. Systematic review of the prevalence and incidence of intellectual disabilities: current trends and issues // Current Developmental Disorders Reports. 2016. Vol. 3, №. 2. P. 104-115.
12. Kashevarova A.A., Nazarenko L.P., Skryabin N.A., et al. A mosaic intragenic microduplication of LAMA1 and a constitutional 18p11.32 microduplication in a patient with keratosis pilaris and intellectual disability // American Journal of Medical Genetics Part A. 2018. Vol. 176, №. 11. P. 2395-2403.
13. Croen L.A., Grether J.K., Selvin S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause // Pediatrics. 2001. Vol. 107, №. 6. 86 p.
14. Xu J., Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation // American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. New York: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company. 2003. Vol. 117, №. 1. P. 15-24.
15. Шалагинов С.А., Аклеев А.В., Холл П., Гранат Ф. Заболеваемость недифференцированной олигофренией

- потомства лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2002. Т. 47, № 2. С. 26-33.
16. Буртова Е.Ю., Аклеев А.В., Барковская Л.П., Кантина Т.Э., Литвинчук Е.А. Заболеваемость психическими расстройствами населения муниципальных районов Челябинской области, подвергшихся аварийному радиоактивному загрязнению в отдаленном периоде // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2021. № 1. С. 22-30.
 17. Буйков В.А. Психическое здоровье населения Южного Урала, подвергшегося радиационному облучению: клинко-динамический, реабилитационный, превентивный аспекты: автореф. дисс...д-ра мед. наук. Томск, 2005. 52 с.
 18. Krestinina L.Yu., Kharyuzov Y.E., Epiphanova S.B., et al. Cancer Incidence after In Utero Exposure to Ionizing Radiation in Techa River Residents // Radiation Research. 2017. Vol. 88, № 3. P. 314-324.
 19. Власов В.В. Эпидемиология М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005. 464 с.
 20. Портнов В.А., Маринчева Г.С. Некоторые семейно-демографические показатели в зависимости от степени выраженности умственной отсталости у пробандов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1992. Т. 92, № 4. С. 35-38.
 21. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.
 22. Шалагинов С.А., Аклеев А.В. Частота многоплодных родов у женщин, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в населённых пунктах на реке Тече // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2010. Т. 55, № 3. С. 29-37.

Поступила: 29.03.2022 г.

Шалагинов Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник эпидемиологической лаборатории Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России; доцент кафедры радиационной биологии биологического факультета Челябинского государственного университета. **Адрес для переписки:** 454076, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: shalaginov@urcrrm.ru

Аклеев Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России; заведующий кафедрой радиационной биологии биологического факультета Челябинского государственного университета, Челябинск, Россия

Для цитирования: Шалагинов С.А., Аклеев А.В. Недифференцированная олигофрения у потомков внутриутробно облучённых жителей прибрежных сел реки Течи // Радиационная гигиена. 2022. Т. 15, № 2. С. 52-62. DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-2-52-62

Undifferentiated oligophrenia in the offspring of the in-utero exposed Techa riverside residents

Sergey A. Shalaginov^{1,2}, Alexander V. Akleyev^{1,2}

¹Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

The objective of the work was to study the prevalence of undifferentiated oligophrenia in the offspring of antenatally exposed parents. The analysis included 2,908 offspring of the Techa River antenatally exposed residents within Chelyabinsk Oblast born in the period 1974-1992. 1,705 of them were born to an antenatally exposed mother, 1,668 – to an antenatally exposed father, and 368 – to both antenatally exposed parents. Mean in-utero dose for the cohort of in-utero exposed population was 5.8 mGy, while the mean dose of mothers of oligophrenic persons was 12.6 mGy, and that of antenatally exposed fathers – 5.3 mGy. It was found that the prevalence of oligophrenia of different degrees of severity compared to the control group, which included the offspring of unexposed persons of the

Sergey A. Shalaginov

Urals Research Center for Radiation Medicine

Address for correspondence: Vоровского Str., 68-A, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: shalaginov@urcrrm.ru

same age, ethnicity and living in adjacent territories, tends to increase More than 20% of cases of moderate oligophrenia in both main and control groups were of familial nature. All cases of severe oligophrenia in the compared groups were sporadic. There was an increase ($p < 0.05$) in the prevalence of severe oligophrenia when compared to the control group in the offspring cohort of antenatally exposed individuals, 0.45% and 0.24%, respectively, which was 0.59%, $p < 0.01$, in the offspring of exposed mothers. The corresponding rates for the offspring of antenatally exposed fathers were 0.42% and 0.24% in the main and control groups, respectively, $p > 0.05$. No dependence of the prevalence of oligophrenia on the maternal and paternal in-utero dose has been detected.

Key words: Techa river, exposed population offspring, oligophrenia (mental retardation), the dose on the fetus and embryo, dose dependence, family burden.

Personal participation of the authors

Shalaginov S.A. – collection and analysis of primary materials, writing the primary text of the article, statistical analysis.

Akleev A.V. – general scientific guidance, correction and editing of the text of the article.

Acknowledgements

The authors of the article express their gratitude to the head of the epidemiological laboratory Krestinina L.Yu. for valuable recommendations on the formation of research groups, the head of the biophysical laboratory Degteva M.O. for providing dosimetric data.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest when doing the work and preparing this article.

Sources of funding

The work was funded by the FMBA of Russia within the framework of applied research work: «Assessment of the possibility of conducting research to study the effect of irradiation of the gonads of progenitors on the health of descendants of the population irradiated in the Southern Urals» No. 27.002.16.800.

References

- International Commission on Radiological Protection. The 2007 recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. «Alana»; 2009. 344 p. (In Russian).
- ICRP Publication 118. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs: threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Annals on the ICRP. 2012; 41 (1-2).
- Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Shagina NB, Volchkovaet AY, et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures. *Health Physics*. 2019;117(4): 378-387.
- Webster A, Schuh M. Mechanisms of Aneuploidy in Human Eggs. *Trends in Cell Biology*. 2017;27(1): 55-68.
- MacLennan M, Crichton JH, Playfoot CJ, Adams IR. Oocyte development, meiosis and aneuploidy. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2015;45: 68-76.
- Golichenkov VA, Ivanov EA, Nikeryasova EN. Embriology. Moscow: Academia; 2004:23-26,30-35. (In Russian).
- Fogel' F, Motul'ski AV. Human genetics. Moscow: Mir; 1990(2): 378. (In Russian).
- Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Research in developmental disabilities*. 2011;32(2): 419-436.
- Munir KM, Friedman SL, Szymanski LS. Neurodevelopmental disorders: intellectual disability. *Psychiatry, Fourth Edition*. 2015; 672-705.
- Funaki S, Nakamura T, Nakatani T, Umehara H, Nakashima H, Okumura M et al. Global DNA hypomethylation coupled to cellular transformation and metastatic ability. *FEBS letters*. 2015;589(24, Part B): 4053-4060.
- McKenzie K, Milton M, Smith G, Ouellette-Kunts. Systematic review of the prevalence and incidence of intellectual disabilities: current trends and issues. *Current Developmental Disorders Reports*. 2016;3(2): 104-115.
- Kashevarova AA, Nazarenko LP, Skryabin NA, Nikitina TV, Vasilyev SA, Tolmacheva EN, et al. A mosaic intragenic microduplication of LAMA1 and a constitutional 18p11.32 microduplication in a patient with keratosis pilaris and intellectual disability. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2018; 176(11): 2395-2403.
- Croen LA, Grether JK, Selvin S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. *Pediatrics*. 2001; 07(6):86.
- Xu J, Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2003; 117(1):15-24.
- Shalaginov SA, Akleev AV, Holl P, Granat F. Incidence of unspecified mental retardation among offspring parents chronically exposed to radiation. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and radiation safety*. 2002; 47(2): 26-33. (In Russian).
- Burtovaya EYU, Akleev AV, Barkovskaya LP, Kantina TE, Litvinchuk EA. Incidence of mental disorders in the population of municipal areas of the Chelyabinsk region in the remote period after accidental radioactive contamination. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situatsiyah = Biomedical and socio-psychological problems of safety in emergency situations*. 2021;1: 22-30. (In Russian).
- Buykov VA. Mental health of the population of the Southern Urals exposed to radiation: clinical and dynamic, rehabilitation, preventive aspects: abstract diss. doctor of Medicine. Tomsk. 2005; 52. (In Russian).
- Krestinina LYU, Kharyuzov YE, Epiphanova, Tolstykh EI, Deltour I, Schüz J, et al. Cancer Incidence after In Utero Exposure to Ionizing Radiation in Techa River Residents. *Radiation Research*. 2017; 88(3):314-324.
- Vlasov VV. Epidemiology. Moscow: GEOTAR-MED; 2005. 464 p. (In Russian).
- Portnov VA, Marincheva GS. Some family-demographic indicators depending on the degree of severity of mental retardation in probands. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. C.C. Korsakova. = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1992;92(4): 35-38. (In Russian).
- Glanc S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika: 1999. 459 p. (In Russian).
- Shalaginov SA, Akleev AV. Multiple delivery in women affected by chronic radiation in Techa river catchment settlements. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and radiation safety*. 2010;55(3): 29-37. (In Russian).

Received: March 29, 2022

For correspondence: Sergey A. Shalaginov – Candidate of Medical Science, Senior Researcher, Epidemiological Laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency; Assistant Professor of Radiobiology Department, Chelyabinsk State University (Vorovsky str., 68-A, Chelyabinsk, 454076, Russia; E-mail: shalaginov@urcrm.ru)

Alexander V. Akleyev – Honored Science Worker of the Russian Federation, Dr. habil. med., Professor, Director of the Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency; Head of the Radiobiology Department, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

For citation: Shalaginov S.A., Akleyev A.V. Undifferentiated oligophrenia in the offspring of the in-utero exposed Techa riverside residents. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2022. Vol. 15, No. 2. P. 52-62. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-2-52-62