

5. Обеспечение квалифицированной родовспомогательной помощи.
6. Улучшение качества служб охраны материнства и отцовства.
7. Предупреждение нежелательной беременности.
8. Борьба с небезопасными абортами.
9. Формирование здорового образа жизни среди молодых родителей.
10. Адекватный и своевременный охват профилактическими прививками.
11. Формирование среди детей и подростков жизненных навыков и возможностей сделать здоровый выбор.
12. Повышение роли СМИ и информационной индустрии в продвижении здоровья и здорового образа жизни.
13. Регулирование деятельности СМИ с целью оградить молодежь от вредного влияния материалов, содержащих информацию о насилии и рискованном поведении.

14. Создание системы по обеспечению здоровья здоровых людей.

15. Создание многоуровневой системы образования населения по вопросам здоровья и здорового образа жизни с целью реализации профилактических образовательных программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2004 году» / Под ред. д-ра мед. наук, профессора *М.И. Римжи*. — Мн., 2005 — 100 с.
2. *Нараленков В.А.* Тенденции и динамика демографических показателей и здоровья населения Гомельской области // Проблемы здоровья и экологии. — 2005. — № 1. — С. 120–125.
3. *Цыбин А.К.* Основные медико-демографические тенденции в Беларуси // Материалы научно-практической конференции, посвященной 10-летию БЕЛЦМТ «Общественное здоровье и здравоохранение». — Мн., 2002.

Поступила 20.03.2006

УДК 614.876-056.22:575

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ У НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ (НА ПРИМЕРЕ МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ)

*Н.Г. Кручинский, В.А. Остапенко, А.И. Тепляков, А.С. Прокопович,
С.М. Остапенко, А.Д. Наумов, А.М. Горчаков, Е.В. Прищепова,
Ю.Е. Дуброва, Н.В. Акулич, Т.И. Чегерова*

**НИИ экологической и профессиональной патологии, г. Могилев
Могилевский государственный университет им. А.А. Кулешова
Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель
Лестерский университет, Англия
Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель**

Проведено исследование частоты герминативных мутаций в минисателлитной фракции ДНК в популяции жителей, постоянно проживающих на загрязненных территориях. Показано, что использование принципа междисциплинарного подхода с исследованием клеточно-клеточной и клеточно-гуморальной регуляции гомеостаза является достаточно эффективным в изучении возможного патогенеза последствий длительного низкоуровневого радиационного воздействия.

Ключевые слова: ионизирующая радиация, частота мутаций, междисциплинарный подход, адаптационные возможности организма.

Через 20 лет после катастрофы на Чернобыльской АЭС в Республике Беларусь на территории с плотностью загрязнения свыше 1 Ки/км² проживает бо-

лее 1,5 млн. человек [9]. В Могилевской области контингент пострадавшего населения составляет более 100 тыс. человек (на конец 2005 г.).

Последствия воздействия ионизирующей радиации на организм человека возникают вследствие так называемых стохастических и нестохастических (детерминистских) эффектов. Основой стохастических эффектов признаны изменения генетического аппарата клеток, а нестохастических — их гибель (некроз или апоптоз). В то же время постулировано, что пострадиационная гибель клеток является, в свою очередь, стохастической реакцией. Поэтому можно говорить о возможном генезе отдаленных последствий облучения в малых дозах, не определяя характер выявленных эффектов [4, 6, 7, 12, 13].

В течение периода, прошедшего после катастрофы на Чернобыльской АЭС, основное внимание исследователей уделялось изучению бластомогенных и генетических эффектов [6]. Доказан радиационный генез роста опухолей щитовидной железы у пострадавшего населения. В районах Беларуси с интенсивным радиоактивным загрязнением за послеаварийные годы достоверно возросла частота врожденных пороков развития. Выявлены основные группы заболеваний, в течении которых после катастрофы на ЧАЭС имеются особенности патоморфоза [5, 9]. Уникальность Могилевской области по сравнению с Брестской и Гомельской в том, что граница загрязнения территории после катастрофы на ЧАЭС проходит практически по ее середине, что позволяет подобрать основную и контрольную группы наблюдения.

В нашем институте совместно с коллегами из университета г. Лестера (Великобритания) и Института общей генетики РАН проведено исследование частоты герминативных мутаций в минисателлитной фракции ДНК в популяции жителей, постоянно проживающих на контаминированных территориях [16]. Обследовано 79 семей (отец, мать, новорожденный) из Быховского, Краснопольского, Славгородского и Чериковского районов Могилевской области. Родители с момента аварии не меняли места жительства, дети родились в феврале — сентябре 1994 г. Контрольную группу составили 105 семей из неконтаминированных территорий. ДНК из образцов крови выделяли и обрабатывали по методу A. Jeffrey (1990). Мутации, вызванные изменением числа повторяющихся последовательно-

стей ДНК, учитывались в области 3,5 — 22 тыс. пар оснований. В среднем для каждого индивидуума учитывалось 17 полос ДНК для пробы 33.15. В большинстве семей ДНК гибридизировались и с однолокусными минисателлитными пробами MS1, MS31, MS32 и СЕВ 1 (локусы Д151, Д1521, Д158 и Д2590). Результаты анализировались тремя независимыми экспертами. Новые мутационные полосы идентифицированы как полосы, не представленные ни у одного из родителей.

Показан достоверный (почти двукратный) рост частоты мутаций в минисателлитной фракции ДНК. Функциональная роль минисателлитной фракции ДНК остается во многом неясной. Поскольку гипервариабельные сайты являются источником повторяющихся последовательностей при напряжении уровня репаративных процессов в клеточном ядре, можно говорить о максимальном включении эпигенетических механизмов регуляции при низкодозовом радиационном воздействии.

Изучению нестохастических (пороговых) эффектов ионизирующей радиации среди населения Беларуси придавалось в силу ряда причин меньшее внимание [5, 8, 9]. В то же время существует мнение о необходимости проведения различий между порогом выявления какого-либо эффекта, сколь бы незначительным он ни был, и порогом выявления клинических изменений, которые имеют явное патологическое значение [7]. Это предполагает применение для выявления различных, даже кажущихся незначительными, эффектов наиболее совершенных методов исследования, основанных на междисциплинарном подходе.

Вышеизложенное позволило использовать данный методический подход для выявления и изучения отдаленных последствий низкоуровневого воздействия ионизирующей радиации у населения Беларуси, пострадавшего в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС. Так, диагностика состояния адаптационных возможностей организма в отдаленные сроки после облучения возможна с помощью различных «нагрузочных проб».

Самой существенной «нагрузочной пробой» для организма, подвергнувшегося и подвергающегося длительному низкоуровневному радиационному воздействию, является соматическое заболевание. Поэтому для вы-

явления последствий мы обратились к изучению патоморфоза различных заболеваний.

Многие врачи-клиницисты, работающие с контингентами пострадавшего населения, отмечают наличие патоморфоза различных заболеваний: туберкулеза, хронических неспецифических заболеваний

легких, сахарного диабета, заболеваний центральной и периферической нервной системы, атеросклероза, рака щитовидной железы (онкоморфоз), тиреоидита, воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей, гепатита, заболеваний желудка, анемий беременных и др. (рис. 1).



Рис. 1. Основные группы риска, имеющие предрасполагающие факторы к истощению саногенетических механизмов при длительном низкоуровневом радиационном воздействии

Наличие этих изменений именно на донозологическом уровне доказано результатами научных исследований, основанных на диспансеризации пострадавшего населения [2, 5, 14, 15].

Методической особенностью наших исследований является использование принципа подбора основной и контрольных групп по факту наличия и отсутствия дополнительного воздействия ионизирующей радиации.

Проведено исследование интерфазного хроматина ядер лимфоцитов периферической крови у здоровых детей с помощью метода компьютерной морфоденситометрии (фирма «ДиаМорф», Россия). Этот метод основан на комбинации морфометрического и цитофотометрического подходов оценки изображений и позволяет провести микроанатоминирование ядра для дальнейшего измерения отдельных частей интерфазного хроматина [3]. В выборку включены дети, подвергающиеся хроническому комбинированному воздействию малых доз ионизирующего излучения. Группу составили 26 детей из поселка Майский Чериковского района, загрязненность территории которого по Cs^{137} составляет 5–7 Ku/km^2 . Во время аварии на ЧАЭС и до ноября 1989 г. они проживали на наиболее загрязненных радионуклидами территориях Чериковского района Могилевской области (деревни Чудяны, Малиновка, Боровая, Холмы), где контаминация почвы Cs составила от 10 до 140 Ku/km^2 . Оценочная эффективная эквивалентная доза (по данным лаборатории индивидуальной дозиметрии) на декабрь 1994 г. для обследуемой категории детей составила от 40 до 320 мЗв. В контрольную группу включены 15 детей, постоянно проживающих в сельской местности на территории экологически «чистого» Горьковского района Могилевской области [17].

Изучено структурно-функциональное состояние гетеро- и эухроматина и их компонент. Исследования показали значительные структурно-функциональные изменения ядер

лимфоцитов периферической крови детей, проживающих в условиях длительного низкоуровневого радиационного воздействия: обнаружен феномен активации интерфазного хроматина ядра [6]. Морфологическими признаками активации генома являются диспергирование, уменьшение доли компактного и увеличение доли диффузного хроматина, что свидетельствует о нарастании транскрипционной активности (рис. 2).

Наряду с уменьшением доли компактного хроматина мы наблюдали изменение соотношения его компонент — переход самой плотной из них в перигранулярную область с увеличением диспергирования последней. Выявлено также маргинальное расположение компактного хроматина. Эти признаки характерны для репрограммирования генома клетки, что является проявлением апоптоза. Данные факты свидетельствуют о напряженности адаптационных процессов на эпигеномном уровне у детей, подвергшихся и подвергающихся радиационному воздействию в малых дозах. Наличие признаков апоптоза у этой категории пострадавшего в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС населения позволяет с определенной долей вероятности говорить о радиационном генезе данного феномена [17].

У этих же детей, по данным исследования лимфоцитов периферической крови методом люминесцентного микроспектрального анализа [1], отмечается формирование состояния функционального перенапряжения и истощения функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови (рис. 3).

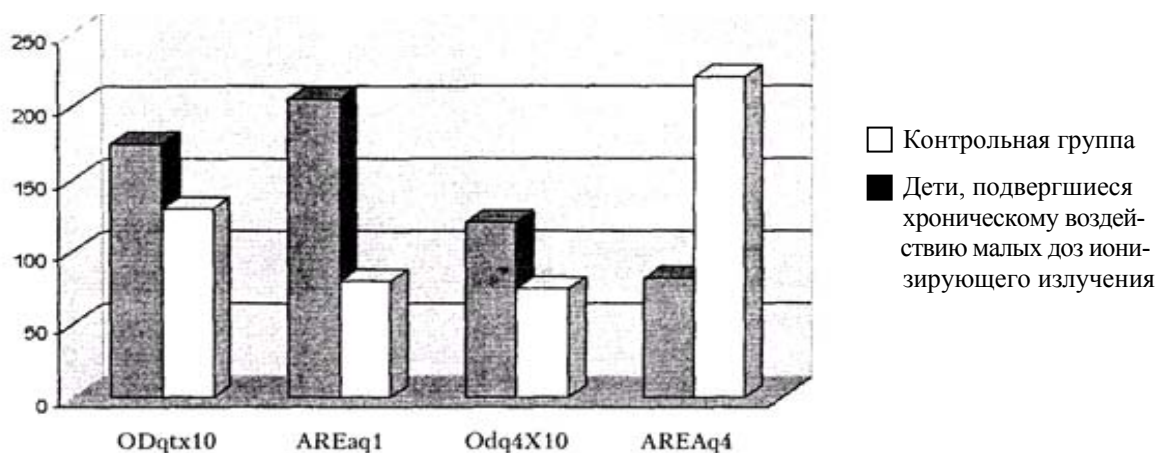


Рис. 2. Морфоденситометрические параметры ядер лимфоцитов периферической крови у детей, проживающих в различных радиоэкологических условиях

q^1 — самая плотная компонента компактного хроматина; q^4 — самая рыхлая компонента диффузного хроматина.

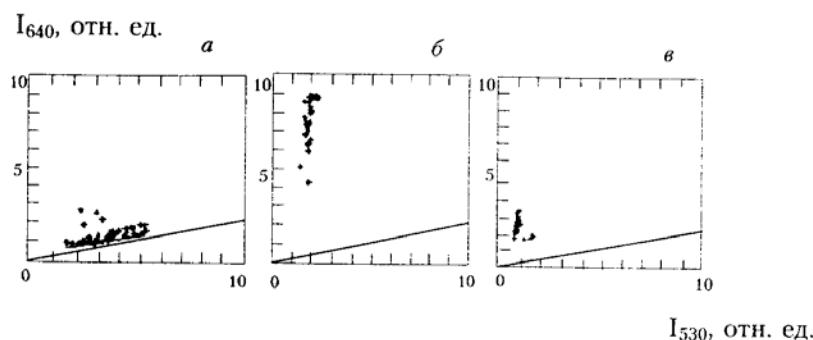


Рис. 3. Двухволновая микрофлуориметрия, флуорохромирование акридиновым оранжевым: сравнительная характеристика функционального состояния лимфоцитов крови детей из контрольной зоны (а) и проживающих на территории с плотностью контаминации $Cs137 > 5 \text{ Ки/км}^2$ (б, в)

Влияние на организм длительного облучения в малых дозах предполагает медленное развитие пострадиационных процессов, имеющих фазный характер, значительную вариабельность проявления функциональных реакций, с заметным напряжением механизмов поддержания гомеостаза.

Выброс из поврежденного атомного реактора значительного количества радионуклидов йода, высокое поглощение йода щитовидной железой, особенно у детей, возможность развития у них гипотиреоза, аутоиммунных тиреоидитов и новообразований щитовидной железы требуют динамического наблюдения за функциональным состоянием гипофизарно-тиреоидной системы и структурой щитовидной железы.

Чрезвычайно актуальны исследования гормонов и их транспортных систем как маркеров функционального состояния у детей и подростков, подвергающихся хроническому действию малых доз радиации. У значительной части детей, проживаю-

щих на загрязненной территории (свыше 10 Ки/км^2 по Cs^{137}), определяются концентрации тироксинсвязывающего глобулина, выходящие за границы «нормы». У этих детей отмечается и повышение уровня свободного тироксина в крови. Изучено состояние транспортной системы тиреоидных гормонов в крови. Как следует из представленных данных (рисунок 4), проживание на загрязненной радионуклидами территории у ряда детей сопровождается снижением связывания Т4 с ТСГ крови ($p < 0,05$) [5]. Полученные результаты свидетельствуют об изменении в системе транспорта тиреоидных гормонов в условиях хронического низкоуровневого радиационного воздействия. Это согласуется с данными, полученными другими исследователями в клинике и эксперименте на лабораторных животных, где гиподисфункция щитовидной железы, вызванная инкорпорированным I^{131} , приводила к перераспределению связывания Т3 и Т4 между транспортными белками крови.

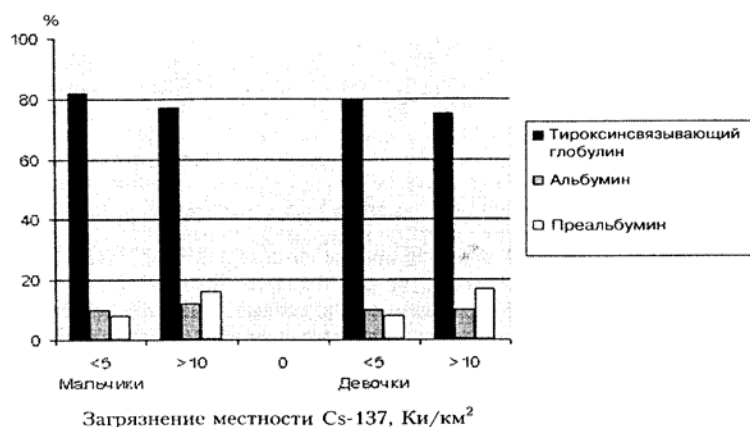


Рис. 4. Состояние транспортной системы тиреоидных гормонов у детей, проживающих в местностях с различными уровнями контаминации радиоцезием

Считаем, что «нормальный» уровень в сыворотке крови тиреоидных гормонов не всегда является достаточным критерием физиологической нормы, так как их дальнейшее действие во многом определяется транспортной системой крови и меняется в условиях радиационного воздействия [8].

Естественно, что описанные изменения, выявленные при скрининговом обследовании здоровых детей, могут иметь место и при развитии патологического процесса в стадии клинической манифестации у пострадавшего населения, прямым или опосредованным образом определяя течение заболевания.

Педиатрическая клиника НИИ экологической и профессиональной патологии располагает опытом изучения патоморфоза воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей, проживающих в неблагоприятных радиоэкологических условиях. При выявлении самых незначительных, на первый взгляд, проявлений патоморфоза в комплексное обследование этих пациентов и пациентов контрольных групп включались наиболее современные методы исследования функционального состояния иммунокомпетентных клеток крови и транспортных систем организма.

Исследовано структурно-функциональное состояние эпигенома лимфоцитов периферической крови методом компьютерной морфоденситометрии у детей с патологией почек из категории пострадавшего населения. Показано наличие изменений, аналогичных полученным при скрининговых исследованиях здоровых детей [2, 4, 10, 14].

При микроспектральном люминесцентном анализе функционального состояния лимфоцитов периферической крови у детей с патологией почек из контаминированных районов отмечено, что практически у всех больных выявлено исходное повышение интегрального показателя клеточной активности, характеризующего соотношение РНК/ДНК, что свидетельствует о гиперактивации биосинтетического аппарата клетки [1]. Эти результаты совпадают с данными компьютерной морфоденситометрии у здоровых и больных детей.

Ранее нами доказано, что даже у здоровых детей, подвергающихся длительному низкоуровневому радиационному воздействию, развивается синдром эндогенной интоксикации, в диагностике которого важно оценивать состояние транспортной

функции альбумина. Связывающую способность сывороточного альбумина определяли методами ЭПР-спектрометрии и флюоресцентного зондирования. Результаты исследования позволяют высказать суждение о количественных (снижение резерва связывания альбумина) и качественных (изменение конформационных характеристик мест связывания) нарушениях связывающей способности альбумина у детей, подвергающихся длительному низкоуровневому радиационному воздействию [5, 17].

В терапевтической клинике института выявлено наличие патоморфоза у больных с атеросклерозом, подвергающихся длительному низкоуровневому радиационному воздействию. Исследованиями состояния системы гемостаза и изменений структурно-функциональных реакций гранулоцитов крови в процессе свертывания крови и фибринолиза доказано, что у больных, подвергшихся и подвергающихся длительному воздействию ионизирующей радиации в малых дозах, нарушается координационная коммуникация в системе «тромбоциты – лейкоциты – эндотелий» в результате их длительной функциональной активации при изменении условий функционирования всех компонентов системы. Обнаружен рост концентрации практически всех известных подсемейств (P- и E-се-лектинов, ICAM-1, VCAM-1) растворимых форм клеточных адгезивных молекул, а также эндотелина-1 с дискоординацией функциональных связей между перечисленными элементами. Это является доказательством функциональной активации эндотелия, лейкоцитов и тромбоцитов на уровне рецепции активационных сигналов, трансдукции, движения вдоль сосудистой стенки, адгезии, секреции и экстравазации [11]. Комплексный характер изменений свидетельствует о том, что одним из основных механизмов длительного низкоуровневого радиационного воздействия является не только повреждение генетического аппарата отдельных клеточных элементов, но и нарушение межклеточного взаимодействия, имеющего фундаментальное значение в процессах гистогенеза, неспецифической резистентности, иммунитета, атеросклероза и тромбоза, что требует продолжения как эпидемиологических, так и патофизиологических исследований.

Таким образом, согласно современным представлениям, все известные отрицательные эффекты влияния ионизирующей ра-

диации на клеточном уровне реализуются посредством двух ключевых механизмов:

— во-первых, повреждения генетического аппарата клетки (мутагенез), который проявляется стохастическим увеличением частоты пороков развития и онкологических заболеваний;

— во-вторых, цитотоксичности, которая связана с эпигенетическими эффектами на транскрипционном, трансляционном, посттрансляционном уровнях и носит нестохастический характер, а при длительной активации может приводить к клеточной гибели путем как некроза, так и апоптоза (развитие последнего в данном случае носит стохастический характер).

Показано, что использование принципа междисциплинарного подхода с исследованием клеточно-клеточной и клеточно-гуморальной регуляции гомеостаза является достаточно эффективным в изучении возможного патогенеза последствий длительного низкоуровневого радиационного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горчаков А.М., Карнаухов В.Н., Меленец Ю.В., Горчакова Ф.Т. Идентификация патологических состояний на основе люминесцентного анализа иммунокомпетентных клеток крови // Биофизика. — 1999. — Т. 44, № 3. — С. 550–555.
2. Дымова Л.Г., Остапенко В.А., Севастьянов П.В., Чегерова Т.И., Прокопович А.С. Методика математической обработки данных массовых профилактических осмотров населения // Здравоохранение Беларуси. — 1995. — № 7. — С. 21–23.
3. Жукоцкий А.В., Якубова Н.И., Пономарев А.Б. и др. Новый метод морфометрического исследования почки с использованием компьютерного морфометрического комплекса «ДИАМОРФ» // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1992. — Т. 11. — С. 417–419.
4. Коггл Дж. Биологические эффекты радиации. Пер. с англ. — М.: Энергоатомиздат, 1986. — 184 с.
5. Кручинский Н.Г., Остапенко С.М., Теляков А.И., Наумов А.Д., Всеволодова О.И. и др. Патогенетические особенности изменения состояния здоровья у населения Могилевской области, пострадавшего в результате Чернобыльской катастрофы // Чернобыльская катастрофа 15 лет спустя: научно-практические аспекты пробл.: Матер. обл. научно-практ. конф. г. Могилев 26 апр. 2001 г. — Мн.: Тесей, 2001. — С. 77–85.
6. Мельнов С.Б. Молекулярно-генетические эффекты малых доз радиации // Чернобыльская катастрофа 15 лет спустя: научно-практические аспекты пробл.: Матер. обл. научно-практ. конф. г. Могилев 26 апр. 2001 г. — Мн.: Тесей, 2001. — С. 96–103.
7. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. — М., 1991. — 464 с.
8. Патогенетические особенности изменения состояния здоровья у населения Могилевской области, пострадавшего в результате Чернобыльской катастрофы // Кручинский Н.Г., Остапенко С.М., Теляков А.И., Наумов А.Д., Всеволодова О.И. и др. // Чернобыльская катастрофа 15 лет спустя: Научн.-практ. аспекты пробл.: Матер. обл. научно-практ. конф. 26 апр. 2001 г. / Под общ. ред. Н.Г. Кручинского. — Мн.: Тесей, 2001. — С. 77–85.
9. Последствия Чернобыля в Беларуси: 17 лет спустя: Нац. докл. / Под ред. В.Е. Шевчука, В.Л. Гурачевского. — Мн.: ПроPILEI, 2003. — 54 с.
10. Прокопович А.С., Теляков А.И., Кручинский Н.Г. Железодефицитные состояния в условиях экологического неблагополучия: некоторые гематологические аспекты // Экологическая антропология. Ежегодник: Матер. 10-й междунар. науч.-практ. конф. «Отдал. посл. Черноб. кат.: экол., медиц., и соц. аспекты реабил. пострадав.». — г. Минск, 25–27 сент. 2002 г. — Мн.: Белор. комит. «Дзеці Чарнобыля», 2002. — С. 149–154.
11. Роль цитокинов и молекул клеточной адгезии в патогенезе атеросклероза у пациентов с ишемическими поражениями сердца и мозга при длительном низкоуровневом радиационном воздействии // Кручинский Н.Г., Теляков А.И., Прищепова Е.В., Акулич Н.В., Телякова Д.В. // Медико-биол. аспекты аварии на Черноб. АЭС. — 2003. — № 1. — С. 20–28.
12. Рябухин Ю.С. Методологические трудности исследования показателей здоровья при низких уровнях облучения // Мед. радиол. радиац. безоп. — 1988. — Т. 43, № 1. — С. 37–42.
13. Рябухин Ю.С. О возможном механизме активного ответа на облучение в малой дозе // Там же. — 1999. — Т. 44, № 1. — С. 9–14.
14. Севастьянов П.В., Остапенко В.А., Дымова Л.Г. Обработка данных скрининга периферической крови детей, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС // Гематол. и трансфузиол. — 1996. — Т. 41, № 1. — С. 33–36.
15. Чегерова Т.И., Дымова Л.Г., Севастьянов П.В., Чегеров В.Г., Кручинский Н.Г. Методика расчета дозовых нагрузок населения с учетом неопределенности исходных данных // Медико-биол. асп. аварии на Черноб. АЭС. — 2003. — № 1. — С. 38–44.
16. Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident / Dubrova Y., Nesterov V.N., Krouchinsky N.G., Ostapenko V.A., Newmann R., Neil D., Jeffreys A. // Nature. — 1996. — Vol. 380, № 6576. — P. 683–686.
17. Ostapenko V., Prishchepova E., Ostapenko S., Zhukotsky A. Use of Computer TV Morphodensitometry to study epigenetic changes in blood lymphocytes from children affected by low-dose irradiation. — In: Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe // Stem Cells. — 1997. — № 15. — P. 103–109.

Поступила 15.03.2006