

2. *Близнюк А.И.* Полиморбидность как синдром патологического старения // Матер. VI Междунар. научн.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период», г. Минск, 27—29 сент. 1999 г. Ежегодник «Экологическая антропология». — Минск, 1999. — С. 11—16.
3. *Василевская Т.А., Близнюк А.И., Сиволобова Л.А.* Анализ заболеваемости УЛПА (группа 1.1) за 1991—1997 гг. // Матер, научн.-практ. конф., посвящ. 10-лет. Респуб. диспансера радиц. мед., г. Минск, 1997 г. — Минск, 1997. — С. 7—10.
4. *Легеза В.И.* Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС — 10 лет спустя // Тер. арх. — 1998. — № 1. — С. 77—79.
5. *Мирошниченко С.В.* Анализ некоторых показателей иммунитета у больных язвой двенадцатиперстной кишки — участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы // Украин. мед. журнал. — 1998. — № 2(4). — С. 51—53.
6. Особенности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / *А.С. Логинов, В.Б. Потапова, П.Н. Любченко и др.* // Тер. архив. — 1995. — № 12. — С. 39—42.
7. *Пасиашвили Л.М.* Некоторые особенности течения хронического гастродуоденита у ЛПА на ЧАЭС // Актуальные вопросы реабилитации гастроэнтерологических больных: Материалы симпозиума. — Черновцы, 1996. — С. 238—240.
8. *Плахотя Л.П., Калинина Т.В., Зубрицкий М.К.* Тенденции первичной инвалидности ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы // Актуальные проблемы профилактики: IX съезд работников проф. медицины. — Минск, 1998. — Т. 1. — С. 140—142.
9. Проблема состояния здоровья участников ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС / *С.И. Антипова, В.М. Коржун, С.М. Поляков и др.* // Медико-биологические эффекты и пути преодоления последствий на ЧАЭС. Сб. научн. трудов, посвященных 10-летию аварии на ЧАЭС. — Витебск, 1997. — С. 3.
10. *Свиницкий А.С., Деман И.И., Плярков С.О.* Клинико-иммунологическая характеристика язвенной болезни у ЛПА на ЧАЭС — работников речного флота // Отдаленные последствия облучения в иммунной и гемопозитической системах. Тезисы научн.-практ. конф., г. Киев, 1996 г. — Киев, 1996. — С. 53—54.
11. Отчет о НИР по теме: «Провести комплексную динамическую оценку состояния здоровья работников Полесского государственного радиационного экологического заповедника (ПГРЭЗ)». Научный руководитель С.В. Жаворонок, Гомель, 2001. — С. 42.

Поступила 17.11.2004

УДК 614.876:616-008

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАТУСА УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

И.А. Чешик, Т.В. Шиманец, С.Б. Мельнов, С.Н. Никонович

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека

Гомельский государственный медицинский университет

Международный государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова

Оценка состояния генома у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС дает возможность оценить степень генетического риска наиболее пострадавшей популяции. В настоящей работе проведен сравнительный анализ цитогенетического статуса контрольной и аффецированной групп. В результате динамического исследования было установлено, что частота неспецифических хромосомных aberrаций у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС имеет тенденцию к нарастанию, что существенно важно для прогнозирования отдаленных последствий радиационных воздействий.

Ключевые слова: малые дозы, ликвидаторы, хромосомные aberrации, динамика цитогенетического статуса.

PECULIARITIES OF CYTOGENETIC STATUS DYNAMICS IN LIQUIDATORS OF CHERNOBYL NUCLEAR POWER STATION ACCIDENT CONSEQUENCES

I.A. Cheshik, T.V. Shimanets, S.B. Melnov, S.N. Nikonovich

Republican Research Centre of Radiation Medicine and Human Ecology
Gomel State Medical University
International State Ecology University behave of the name A.D. Sacharov

The monitoring of the clean-up workers genome can give us an opportunity to estimate the genetic risk for the most affected by Chernobyl accident group. In this work we fulfilled the comparative analyzes of the cytogenetic status of clean-up workers and control group. During the dynamic investigations it was shown that the frequency of the unspecific chromosomal aberrations had trend to increase with the time. This fact could have a special role in the prognosis of delayed effects of radiation.

Key words: low doses, clean-up workers, chromosomal aberrations, cytogenetic status dynamic.

Современный этап взаимодействия человечества с природой характеризуется колоссальным нарастанием индустриального давления на биосферу. Исследования влияния испытаний атомных бомб на здоровье человека, расширение объема атомной энергетики, проблемы, связанные с захоронением радиоактивных отходов и ряд других радиоэкологических вопросов повысили интерес к радиобиологии малых доз. За повышение материального уровня жизни и удобства, предоставленные цивилизацией, человек должен расплачиваться неконтролируемым воздействием на жизнь и здоровье (свое и потомков) массивного загрязнения окружающей среды, больших и малых экологических катастроф.

Беспрецедентной по своим масштабам и долговременности популяционных последствий экологической бедой на территории многих стран стала авария на Чернобыльской атомной электростанции, реальные последствия которой в отношении состояния здоровья облученного населения до сих пор неизвестны.

Участники ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции представляют максимально пострадавшую популяцию, получившую наибольшую дозовую нагрузку. Анализ заболеваемости ликвидаторов отметил существенное увеличение частоты и тяжести заболеваний по многим нозологиям [3,4]. Это касается болезней сердечно-сосудистой системы, нервной системы и органов чувств, костно-мышечной и пищеварительной систем, доброкачественных

новообразований, патологии щитовидной железы, сахарного диабета, почек [1,4,10]. Состояние здоровья ликвидаторов находится под пристальным наблюдением. Однако на сегодняшний день остается много нерешенных вопросов по поводу воздействия последствий аварии на возникновение и течение соматической патологии у ликвидаторов [5]. Для выявления влияния внешнего и внутреннего облучения на состояние здоровья людей необходима система наблюдений, позволяющая делать заключения о биологических и генетических процессах и прогнозировать последствия таких процессов. Таким образом, отслеживание генетической стабильности организма в условиях постоянно меняющегося мутагенного давления может служить важным параметром для контроля текущего состояния организма и оценке перспектив его состояния в будущем.

Материалы и методы исследований

В работе использовался метод классического цитогенетического анализа. Объект исследований — лимфоциты периферической крови ликвидаторов.

Образцы крови получали венопункцией, гепаринизировали и использовали для культивирования в течение 3—4 часов после забора. Методы культивирования лимфоцитов, отбор метафазных клеток, классификация и метод учета aberrаций хромосом соответствовали общепринятым [2]. При анализе препаратов учитывали все типы aberrаций, распознаваемые без кариотипирования.

Общее количество обследуемых ликвидаторов составило 396 человек. Всего про-

анализировано 70140 метафазных пластинок, в среднем по $177,08 \pm 8,5$ метафаз от каждого ликвидатора. В качестве контроля проанализированы цитогенетические препараты лимфоцитов периферической крови 47 клинически здоровых лиц того же возрастного интервала, не имевших в анамнезе данных о дополнительном радиационном воздействии. Проанализировано 9336 метафазных пластинок (в среднем по $198,64 \pm 26,38$ от человека).

Результаты и обсуждения

Сравнительный анализ цитогенетического статуса контрольной и аффекированной

ванной групп, суммированный и представленный в таблице 1, показал достоверное отличие показателей практически по всем типам хромосомных повреждений. В основной группе обследуемых отмечалось увеличение общей частоты хромосомных aberrаций и aberrантных клеток в среднем в 1,6 раза (рис. 1.) по сравнению с контрольной выборкой (общее число ХА: $3,55 \pm 0,13$ против $2,15 \pm 0,26$ в контроле, $P < 0,01$; количество АК: $3,23 \pm 0,12$ против $2,07 \pm 0,24$ в контроле, $P < 0,01$), что является признаками общей дестабилизации генома.

Таблица 1

Сравнительные показатели по частоте и спектру ХА в аффекированной и контрольной группах

Цитогенетические показатели		Ликвидаторы N=396	Контроль N=47	P*
Число метафаз в анализе		70140	9336	—
Тип aberrаций	Одиночные фрагменты, %	$1,91 \pm 0,09$	$1,36 \pm 0,17$	0,089
	Парные фрагменты, %	$1,17 \pm 0,07$	$0,67 \pm 0,11$	0,028
	Дицентрики и кольца, %	$0,18 \pm 0,02$	$0,054 \pm 0,03$	0,009
	Атипичные хромосомы, %	$0,05 \pm 0,009$	$0,01 \pm 0,006$	0,16
	Маркеры, %	$0,24 \pm 0,02$	$0,064 \pm 0,03$	0,004
	Полиплоиды, %	$0,07 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,05$	0,81
Всего aberrаций, %		$3,55 \pm 0,13$	$2,15 \pm 0,26$	0,0004
Всего клеток с aberrациями, %		$3,23 \pm 0,12$	$2,07 \pm 0,24$	0,0015

- Достоверность различий по U-критерию

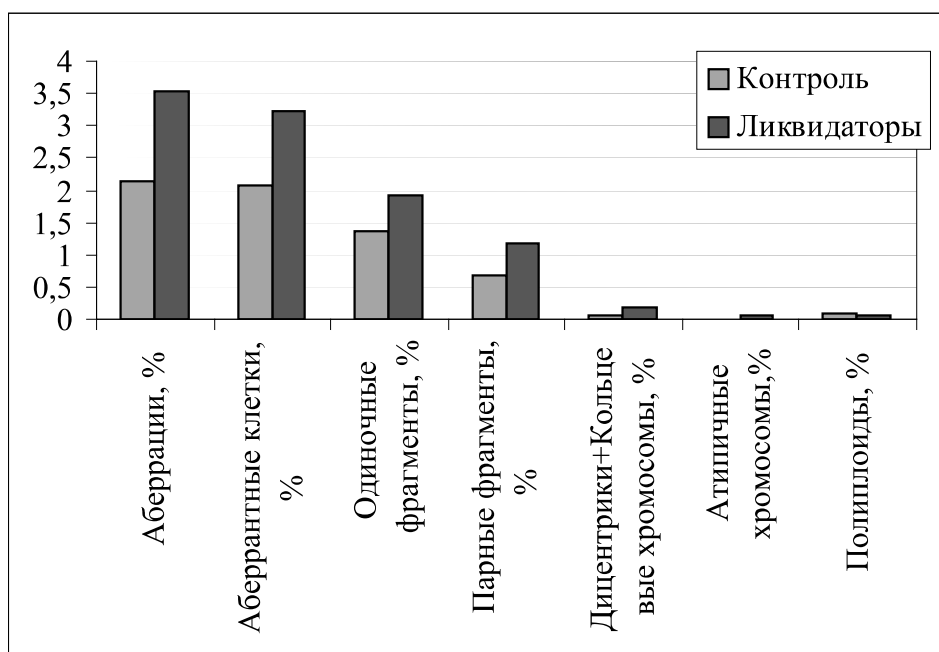


Рис 1. Частота и спектр aberrаций хромосом в аффекированной и контрольной группах.

Высокая частота aberrаций обусловлена, прежде всего, увеличением числа хромосомных (парных) фрагментов ($1,17 \pm 0,07$ против $0,67 \pm 0,11$ в контроле, $P < 0,05$). В то же время частота хроматидных (одиночных) фрагментов лишь незначительно превышает контрольный уровень ($1,91 \pm 0,09$ против $1,36 \pm 0,17$; $P < 0,1$). Это представляется закономерным, так как возникновение хроматидных aberrаций не проявляет зависимости от дозы облучения и характерно преимущественно при воздействии факторов химической природы. А их незначительное превышение (в 1,4 раза) аналогичного показателя в контрольной выборке обуславливается, прежде всего, коэффектным действием физических и химических мутагенов, что позволяет рассматривать феномен нарастания хромосомной нестабильности как возможное проявление отдаленных последствий радиационных воздействий, полученных в ходе ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Наблюдается увеличение в 3 раза частоты встречаемости клеток с нестабильными маркерами радиационного воздейст-

вия — дицентрическими и кольцевыми хромосомами ($0,18 \pm 0,02$ против $0,054 \pm 0,03$ в контроле, $P < 0,01$). В то же время обращает на себя внимание наличие у 10% обследованных ликвидаторов атипичных хромосом — результата симметричных транслокаций и инверсий. Отмечено незначительное увеличение стабильных маркеров радиационного воздействия со средней групповой частотой: $0,05 \pm 0,01\%$ против $0,01 \pm 0,006\%$ в контроле ($P > 0,1$).

Для корректной оценки данных цитогенетического анализа очень важным является изучение динамики хромосомных нарушений. Существуют немногочисленные работы, посвященные динамике цитогенетического статуса у ликвидаторов. Однако эти работы проведены преимущественно для лиц, перенесших лучевую болезнь [9], и в сроки, исчисляемыми 2—3 годами [9, 13]. Нами на протяжении последнего десятилетия ведется ежегодное цитогенетическое обследование этой группы населения [6—8].

Результаты проведенного динамического исследования суммированы на рисунке 2.

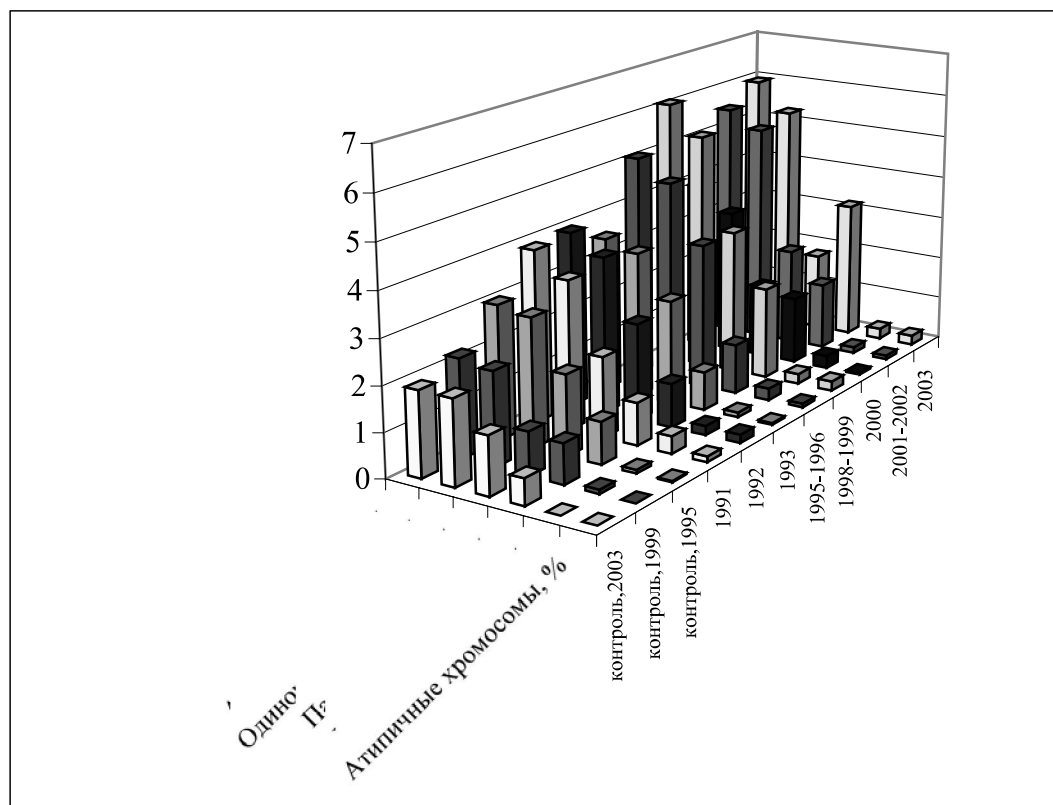


Рис. 2. Характер динамики показателей цитогенетического статуса у ликвидаторов 1986—1987 гг.

Представленные данные указывают на наличие разнонаправленных тенденций в динамике показателей цитогенетического статуса ликвидаторов. Так, частота маркерных aberrаций (дицентрические и кольцевые хромосомы) имеет тенденцию к постоянному снижению, в то время как частота одиночных, парных фрагментов, aberrаций и aberrантных клеток нарастает.

Некоторое нарастание частоты маркерных aberrаций (дицентрические и кольцевые хромосомы), отмечаемое при обследовании пациентов в 1996—2000 и 2003 годах, возможно сопряжено с более строгим отбором когорты обследуемых (на обследование брались только пациенты из «высокодозовой» группы). При этом все же частота маркерных aberrаций не достигла уровня 1991 года.

Обращает на себя внимание факт нарастания частоты атипичных хромосом, что представляется закономерным, так как факт положительной селекции в пользу стабильных aberrаций относительно нестабильных маркерных является хорошо известным [10—12].

При этом существенной динамики показателей цитогенетического статуса в контрольной группе не наблюдается (контроль 1992—1995, контроль 1998—1999; контроль 2000—2003).

Наиболее четкая картина в динамике показателей цитогенетического статуса участников ликвидации последствий аварии прослеживается при проведении корреляционного анализа, результаты которого представлены в таблице 2.

Таблица 2

Анализ зависимости некоторых параметров цитогенетического статуса от даты обследования ликвидаторов

Зависимость параметра от даты исследования	r (по Спирмену)	P
Одиночные фрагменты, %	0,148	0,003
Парные фрагменты, %	0,246	0,001
Дицентрические и кольцевые хромосомы, %	-0,028	0,572
Атипичные хромосомы, %	0,051	0,316
Маркеры радиационного воздействия, %	-0,002	0,966
Полиплоидные клетки, %	0,297	0,001
Общее количество aberrаций, %	0,233	0,0002
Частота aberrантных клеток, %	0,178	0,0004

В первую очередь необходимо отметить, что с течением времени существенно и статистически значимо нарастает частота aberrаций хромосом ($r = 0,233$, $P=0,0002$) и aberrантных клеток ($r = 0,178$, $P=0,0004$). При этом основной прирост шел за счет одиночных ($r = 0,148$, $P=0,003$) и парных ($r = 0,246$, $P=0,001$) фрагментов.

В то же время динамика маркерных aberrаций стабильного и нестабильного типа с течением времени носит достаточно сложный характер. Обратная динамика прослеживается по частоте дицентрических и кольцевых хромосом, хотя и статистически не достоверная ($r = -0,028$; $P>0,1$). Частота симметричных транслокаций — атипичных хромосом имеет тенденцию к некоторому нарастанию ($r = 0,051$; $P>0,1$), что еще раз подтверждает факт положительной

селекции в сторону стабильных маркеров радиационного воздействия.

Таким образом, в результате динамического исследования цитогенетического статуса у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС установлено, что частота неспецифических хромосомных aberrаций с течением времени имеет тенденцию к нарастанию, что выражается, в первую очередь, в росте частоты одиночных и парных фрагментов, приводящее в конечном итоге к существенному повышению общей частоты хромосомных aberrаций и частоты aberrантных клеток. Параллельно с этим наблюдается снижение частоты aberrаций обменного типа — нестабильных маркеров радиационного воздействия, так как они подвергаются селекции при прохождении аффецированными клетками митозов, от-

мечается сдвиг в пользу частоты стабильных маркерных аберраций, возникающих как результат симметричных транслокаций и инверсий. Динамическое наблюдение пациентов с особо высокими реконструированными биологическими дозами позволит провести сравнительные исследования влияния нарастания генетической нестабильности на состояние здоровья пострадавших, что может иметь существенное значение для разработки методов прогнозирования отдаленных последствий радиационных воздействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Близнюк А.И., Корытько С.С., Кравченко Ю.С., Нагулевич И.И. Анализ результатов клинического обследования когорты ликвидаторов // Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: Сборник статей научно-практической конференции к 25-летию клиники НИКИ РМиЭ. — Минск, 1997.
2. Воробцова И.Е., Михельсон В.М., Воробьева М.В. Результаты цитогенетического обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, проведенного в разные годы. // Радиобиология 1994. — Т. 34., вып.6. — С. 98—804.
3. Ильинских Н.Н., Булатов В.И., Адам А.М., Смирнов Б.В., Плотникова Н.Н., Иванчук И.И. — Радиационная экогенетика России — Томск, 1998.
4. Информация о диспансеризации населения Республики Беларусь, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС за 2001 г.
5. Крысенко Н.А., Стешко В.А. Результаты динамического наблюдения контингентов населения с повышенным радиационным риском // Девять лет Чернобылю: Сб. науч. Тр. — Минск, 1995. — С. 5—10.
6. Мельнов С.Б., Корытько С.С., Грищенко М.В. Цитогенетический статус ликвидаторов 1986—1987 гг. Динамическое исследование (1991—1996 гг.) // Здраво-

охранение. — 1998. — № 2. — С. 21—23.

7. Мельнов С.Б., Корытько С.С., Шиманец Т.В. Цитогенетические эффекты у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС: ретроспективный анализ. // Медицинские новости. — 2000. — № 2. — С. 28—31.

8. Мельнов С.Б., Корытько С.С., Шиманец Т.В., Миненко В.Ф., Близнюк А.И. Динамическое исследование цитогенетического статуса ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. // Медицинские новости. — 2000. — № 4. — С. 68—71.

9. Пилинская М.А., Шеметун А.М., Редько Д.В., Шепелев С.Е. Динамика цитогенетического эффекта у повторно обследованных индивидов, принимавших участие в ликвидации аварии на ЧАЭС, в различные сроки после облучения, // Цитология и генетика. — 1991. — Т. 25, — № 5. — С. 3—9.

10. Тюрева Л.В. Заболевания внутренних органов и молекулярно-генетические изменения участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. // Мед. радиология. 1999. — № 2.

11. Awa A., Sofuni T., Honda T., Itoh M., Neriishi S., Otake M. Relationship between the radiation dose and chromosome aberration in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. // J. Radiat. — Res. 1978. — V.19, — № 2. — P. 126—140.

12. Lucas I. N., Awa A., Straume T., Poggenesee M., Kodama Y., Nakano M., Ohtaki K., Weier H. U., Pinkel D., Gray J., et al. Rapid translocation frequency analysis in human decades after exposure to ionizing radiation // Int. J. Radiat. Biol. — 1992. — V. 62. — № 1. P. 53—63.

13. Sevan'kaev A.V., Lloyd D.C., Edwards A.A. et al. High exposures to radiation received by workers inside the Chernobyl sarcophagus // Radiat. Prot. Dosim. — 1995. — V.59, № 1. — P. 85—91.

Поступила 15.11.2004