

Неблагоприятные антропогенные факторы — угроза генетическому и соматическому здоровью детей

Э.А. Юрьева, В.В. Длин, М.В. Кушнарева, Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, Н.М. Карахан, И.С. Данцев

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Adverse anthropogenic factors — a threat to the genetic and somatic health of children

E.A. Yurieva, V.V. Dlin, M.V. Kushnareva, L.S. Baleva, A.E. Sipyagina, N.M. Karakhan, I.S. Dantsev

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Авторами на основании большого количества (в том числе собственных) исследований токсического действия тяжелых и радиоактивных металлов на детей разных возрастов и с разной степенью хронического контакта с такими металлами представлены риски развития соматических и генетических заболеваний. Показаны основные механизмы воздействия радиационного фактора на детский организм и причины формирования радиационно-индуцированных заболеваний.

Ключевые слова: дети, тяжелые металлы, поражение почек, радиоактивные металлы, радиационная патология, геномная нестабильность, хромосомные aberrации.

Для цитирования: Юрьева Э.А., Длин В.В., Кушнарева М.В., Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Данцев И.С. Неблагоприятные антропогенные факторы — угроза генетическому и соматическому здоровью детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(1): 7–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-7-15

The authors, based on a large number of studies (including their own) regarding the toxic effects of heavy and radioactive metals on children of different ages and with varying degrees of chronic exposure to such metals, present the risks of developing somatic and genetic diseases. The main mechanisms of the influence of the radiation factor on the child's body and the causes of the formation of radiation-induced diseases are shown.

Key words: children, heavy metals, kidney damage, radioactive metals, radiation pathology, genomic instability, chromosomal aberrations.

For citation: Yurieva E.A., Dlin V.V., Kushnareva M.V., Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Dantsev I.S. Adverse anthropogenic factors — a threat to the genetic and somatic health of children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69(1): 7–15 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-7-15

В настоящее время, когда активизация негативных политических и техногенных факторов все больше угрожает здоровью и жизни людей, наиболее уязвимую часть населения составляют дети. В этих условиях их защита от экопатологических и других воздействий на здоровье представляет собой актуальную задачу педиатров.

В результате многолетних исследований токсического влияния хронического воздействия тяжелых и радиоактивных металлов в загрязненных регионах обитания доказано их негативное действие на психическое, физическое, генетическое здоровье детей

и канцерогенез. Оказалось, что к таким воздействиям детский организм значительно более чувствителен, чем взрослый. Дети, проживающие в загрязненных тяжелыми и радиоактивными металлами регионах, значительно отстают в психическом развитии: снижаются память, способность к обучению. Многие испытывают хроническую усталость, увеличивается частота развития канцерогенных заболеваний. В результате генотоксического действия появляется множество аномалий развития и генетических болезней, превращающих детей в инвалидов и/или приводящих к летальным исходам, нарушается внутри-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6062-8535

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе в педиатрии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3050-77-48

Кушнарева Мария Васильевна — д.б.н., проф., гл. науч. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-7638-6195

Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., рук. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического

института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9914-0123

e-mail: baleva@pedklin.ru

Сипягина Алла Евгеньевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7728-7984

Карахан Наталья Марковна — к.б.н., вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2743-4485

Данцев Илья Сергеевич — врач-педиатр педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4024-5171

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

утробное развитие и жизнеспособность плода во время беременности, что оправдывает крайнюю озабоченность педиатров нарастающей угрозой жизни и здоровью детей.

В связи с изложенным считаем необходимым еще раз привлечь внимание педиатрической общест-венности к примерам тяжелых последствий эко-патологических воздействий тяжелых и радио-активных металлов на незрелый, развивающийся организм детей в условиях загрязнения среды про-живания. Такие последствия наблюдались сотрудни-ками НИКИ педиатрии и детской хирургии им. ака-демика Ю.Е. Вельтищева в результате многолетних наблюдений за здоровьем и развитием детей в загряз-ненных регионах.

Все металлы таблицы Д.И. Менделеева можно разделить на 2 группы: эссенциальные, необхо-димые для жизни, и чужеродные — металлы-ксе-нобиотики, большинство из которых токсичны для организма даже в малых количествах и вызы-вают острые или хронические отравления. Загряз-нение окружающей человека среды — результат антропогенной деятельности в связи с развитием промышленности и сельского хозяйства, а также военных действий [1].

Постоянное присутствие токсичных металлов в почве, пище, воде, воздухе в количествах, пре-вышающих предельно допустимые концентрации, служит причиной хронической интоксикации про-живающих в загрязненных зонах взрослых и детей. Среди эссенциальных металлов основными явля-ются железо, медь, цинк, а среди чужеродных наи-более токсичными — свинец, кадмий, хром, берил-лий, мышьяк и др., а также все радиоактивные металлы. С развитием гражданской и военной про-мышленности число металлов-токсикантов и зон загрязненной ими окружающей среды увеличи-вается. Несмотря на принимаемые меры защиты, остается угроза токсического воздействия металлов-ксенобиотиков не только на взрослых, но и на детей [1–3]. К возможным источникам загрязнения окру-жающей среды относятся следующие производства и процессы [1]:

- производство (выплавка) кадмия;
- выплавка цинка и свинца;
- электроанодирование металлов;
- изготовление кадмиево-никелевых батарей;
- переплавка анодированных кадмием металлов;
- производство сплавов (с медью, серебром);
- производство стабилизаторов пластмасс;
- производство красителей;
- ювелирное производство;
- производства электронной промышленности.

Проблема осложняется тем, что металлы-ксе-нобиотики, особенно радиоактивные, медленно выво-дятся при их попадании в организм и нет достаточно эффективных средств для ускорения их выведения.

Содержащие металлы-ксенобиотики экотоксиканты, экополлютанты попадают в организм человека из загрязненной окружающей среды (воздух, почва, вода) через дыхательные пути, пищу, питье. Дей-ствуя порой даже в небольших дозах и concentra-циях, металлы-ксенобиотики способны существенно модифицировать течение нормальных физиологиче-ских процессов. Наибольшему риску повреждения подвержены органы на пути поступления и элими-нации металлов-ксенобиотиков — почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, а также органы с наиболее интенсивными обменными процессами — ЦНС, костный мозг и др. Помимо патологического действия на макроструктуры и макропроцессы, металлы-ксенобиотики оказывают тяжелые эффекты на клеточном, молекулярном и генетическом уров-нях [1].

Дети практически всегда более чувствительны к хроническому воздействию металлов-эко-токсикантов в отличие от взрослых, для которых более актуа-лен риск развития острой интоксикации при контак-тах с металлами-ксенобиотиками на производстве. Хроническая токсичность металлов-ксенобиотиков проявляется сублетальными эффектами, иммун-ными сдвигами, патологией почек, печени, эндо-кринных желез, аллергизацией, пороками развития, нарушением репродуктивной функции и заканчи-вается летальными исходами среди лиц с повышен-ной чувствительностью к экотоксиканту. Токсиче-ское действие металлов-ксенобиотиков проявляется на эмбрионах человека (тератогенез) [4, 5]. Геноток-сическое действие этих металлов обусловлено нару-шением процесса синтеза белков и нуклеиновых кислот, репликации ДНК в связи с ее деформацией и разрушением. Кроме того, нарушаются синтез и трансляция РНК, происходит ее деградация, фор-мируется извращение структуры и функции рибосом и полисом. Генотоксикант определяет форму разви-тия токсического процесса: канцерогенез, мутагенез, тератогенез. Таким образом, итогом генотоксиче-ского действия экотоксиканта является вмешатель-ство в процессы синтеза белков, клеточного деления, иммунопатологическое, цитотоксическое действие, тератогенез и канцерогенез. Повреждающее действие токсичных металлов на органы и системы человека представлено в таблице 1.

Все металлы-ксенобиотики относятся к нефро-токсикантам и могут приводить к повреждениям почек различного уровня вплоть до развития некро-тических изменений в клетках [7]. Это связано с тем, что прошедший через фильтрационный барьер ток-сикант накапливается в канальцах (концентрация становится примерно в 100 раз выше) вследствие реабсорбции воды, содержащейся в первичной моче. В результате накопление токсиканта в клетках канальцевого эпителия оказывает негативное дей-ствие на мембранные, белковые структуры, на мито-

Таблица 1. Токсичность тяжелых металлов [6]

Table 1. Heavy metal toxicity

Металл	Повреждаемые органы и системы
Кадмий (Cd) ПДК 10 мкг/л (кг) Токсический эффект — 80 мкг/с Пути введения: пища, питье, воздух, курение Выведение: почки, печень, кишечник, слюнные железы, кожа	Почки, проксимальные канальцы, печень, ЦНС, органы кроветворения, митохондрии. Кости (резорбция), нарушение транскрипции ДНК. Канцерогенез (легкие, простата). Сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология
Хром (Cr) ПДК 0,1–0,5 мг/л Токсический эффект — 1,0 мг/л Пути введения — питье, пища. Выведение: почки	Почки, особенно у детей, легкие, печень, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт. Гонадотоксическое, канцерогенное, нейротоксическое, тератогенное действие, накапливается в тканях
Мышьяк (As) ПДК 0,1–1,0 мг/кг Токсический эффект — 2,0 мг/кг или 0,2 мг/л Пути введения: пища, питье Выведение: почки, кишечник	Почки, мозг, гонады, печень, кости (резорбция), волосы, канцерогенез, легкие, сердечно-сосудистая система. Длительно удерживается в организме
Свинец (Pb) ПДК 60–80 мкг/100 г Токсический эффект — 3 мг/кг Пути введения: пища, воздух Выведение: почки	Почки (канальцы), кости (резорбция), желудочно-кишечный тракт, печень, органы кроветворения (анемия), ЦНС (энцефалиты), атеросклероз, канцерогенез, тератогенез, митохондрии
Сурьма (Sb) ПДК 0,2–0,5 мкг/кг Пути введения: пища Выведение: почки, не накапливается	Печень, почки

Примечание. ПДК — предельно допустимая концентрация.

хондрии (снижаются биоэнергетические процессы), нуклеиновые кислоты, рибосомы, стимулируется образование свободных радикалов кислорода. Происходит апоптоз клетки. Депонированные металлы медленно выводятся из тканей — в течение 20–30 лет, а иногда остаются в них пожизненно.

Мы в течение 6 лет проводили наблюдение, диагностику и поиск оптимальных средств лечения и профилактики патологии почек у 270 детей (в возрасте 3–15 лет), обусловленной воздействием ряда металлов, загрязняющих среду их проживания (кадмий, хром, свинец, мышьяк) [8–12]. Наиболее характерными признаками патологии почек у наблюдаемых детей были микрогематурия, микропротеинурия, оксалатная и уратная кристаллурия, а также признаки деструкции цитомембран — перекиси водорода (H_2O_2), липидов, этаноламин, снижение антиоксидантной защиты мочи, снижение антикристаллизующих продуктов биоэнергетического обмена (неорганических пирофосфатов, что характерно для оксалатной кристаллурии). Кроме того, у всех детей определялись признаки нарушения энергезависимых функций проксимальных канальцев почек в виде микропротеинурии, аминоацидурии и нередко глюкозурии и фосфатурии. Установлена своеобразная этапность нарастания признаков поражения отдельных частей нефрона с возрастом [13]:

1) бессимптомная экскреция металлов-ксенобиотиков и микропротеинурия (более 300 мг/сут);

2) микропротеинурия, микрогематурия, кристаллурия и признаки нарушения функций проксимальных канальцев, характерные для дисметаболической нефропатии;

3) к указанным признакам присоединяется дисфункция дистального канальца и даже гломерулярного аппарата, а также нарушение циркадной периодичности функции почек (никтурия, изостенурия и др.), характерные для тубулоинтерстициального нефрита [12]. Воспалительный процесс при тубулоинтерстициальном нефрите обусловлен массивным высвобождением арахидоновой кислоты в процессе перекисной деструкции фосфолипидов цитомембран с активацией циклооксигеназы и образованием липидных провоспалительных агентов — лейкотриенов, тромбоксанов, фактора агрегации тромбоцитов [12].

Признаки патологии почек, как правило, выявлялись случайно, а у 10% родителей наблюдаемых детей выявлена мочекаменная болезнь как следующий этап нарушения кальциевого гомеостаза клеток почек. При тубулоинтерстициальном нефрите с возрастом увеличивалась частота функционального нарушения почек (снижение уровня гломерулярной фильтрации в 41% случаев). В 50% случаев у наблюдаемых детей выявлялся отягощенный аллергический анамнез (пищевой, медикаментозный, экссудативно-катаральный диатез, реакция на вакцинацию, бронхиальная астма, респиратор-

ный аллергоз, нейродермит). В 30% случаев выявлялись парциальные нарушения иммунитета (повышение уровня IgE, циркулирующих иммунных комплексов, нарушение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров). Выявлялись признаки мембранопатии и нарушение обменных процессов. В моче повышались уровни H_2O_2 , перекиси липидов, этаноламина (предшественник оксалатов), отмечалась энзимурия (бета-галактозидаза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза) при снижении антиоксидантной защиты. У детей с нефропатиями в 80% случаев обнаруживалось нарушение циркадной периодичности функции почек, регулируемой в норме гормонами надпочечников. Выявлялась никтурия, а также суточная инверсия экскреции на дневной тип — креатинина, фосфатов, удельной плотности мочи, микроальбумина, микроглобулина [9]. Изменение суточного ритма функции почек было более выражено у этих детей по сравнению со здоровыми детьми такого же возраста, проживающими в этом же регионе, что, по-видимому, связано с индивидуальной чувствительностью к металлам-ксенобиотикам. Выявлялась мутация фермента пуринового обмена (гипоксантингуанинфосфобозилтрансферазы) в соматических клетках. У детей с нефропатиями достоверно была повышена наследственная предрасположенность к заболеваниям органов мочевой системы ($q=0,7$) по сравнению с группой контроля ($q=0,18$) [9]. Наследственная предрасположенность сочеталась с повышенной чувствительностью лейкоцитов к металлам-ксенобиотикам (в 4–5 раз по сравнению с контролем). Чувствительность лейкоцитов к тяжелым металлам и свободным радикалам кислорода определялась в краткосрочной культуре в присутствии токсиканта (солей кадмия, хрома, свинца или по реакции Фентона) по количеству погибших клеток по сравнению с контролем [14]. Для уточнения наличия металлов-ксенобиотиков в организме, помимо определения чувствительности к ним, использовали пробу с препаратами, ускоряющими выведение таких металлов в загрязненных зонах. С этой целью использовали купренил, сукцимер, ксидифон и димефосфон [7]. Указанные препараты позволяют выявить скрытое депонирование металлов-ксенобиотиков, повышая их экскрецию в 1,5–3 раза за 2 сут после однократного введения. Проба позволила подтвердить связь основных клинических проявлений с уровнем стимулированной элиминации металлов-ксенобиотиков с мочой: гематурии — с уровнем хрома; протеинурии и липидурии — с уровнем кадмия, а уровня тубулярных изменений — с обоими металлами [9].

Среди средств, препятствующих попаданию металлов-ксенобиотиков в организм ребенка, использовались комплексообразующие препараты, снижающие абсорбцию их в желудочно-кишечном тракте (альгисорб), а также элиминирующие

металлы-ксенобиотики из образовавшихся депо (ксидифон). Сорбенты образуют в кишечнике нерастворимые соли с металлами-ксенобиотиками, удаляемые с калом, а комплексоны удаляют металлы из тканей [15]. К сожалению, нет абсолютно безвредных препаратов для выведения металлов-ксенобиотиков из организма. Кроме того, не исключена возможность депонирования образовавшихся комплексов.

Совсем другая степень токсичности присуща тяжелым металлам с ионизирующим альфа-, бета- или гамма-излучением. Ни один из них не имеет предельно допустимой концентрации для организма. Существуют радиоактивные металлы, период распада которых составляет до 30 лет (стронций, цезий и технеций). Хотя энергия атома широко используется во многих сферах жизни человека, заражение радиоактивными металлами окружающей среды во много раз превышает риск негативного воздействия на человека по сравнению с тяжелыми металлами без радиации [16–18]. Генотоксическое действие радиации обуславливает высокую частоту гибели эмбрионов, плодов и детскую смертность. Разрушительное действие радиации на организм ребенка оказывает не только уран-235, но и «обедненный» уран. Это определено при применении ядерного оружия американцами в японских Хиросиме и Нагасаки, а также в Югославии и Ираке (использование снарядов с «обедненным» ураном).

Под действием радиоактивных металлов происходят скачкообразные изменения наследственных признаков — мутации генные, хромосомные, геномные. В клетках возникают возбужденные ионизированные молекулы и радиационно разрушенные связи с образованием свободных радикалов кислорода, отмечается нарушение структуры азотистых оснований (фосфорно-углеродные связи пуриновых и пиримидиновых оснований, разрыв глюкозо-фосфатного остова молекулы, фрагментация ДНК). Любая доза радиации оказывает губительное действие на клетку и ее генетический аппарат, безопасной дозы не существует. Особенно риску подвержены клетки с активным митотическим циклом (кровь, эпителий, мужские гонады). При репликации ДНК особенно подвержена перестройке азотистых оснований с дезорганизацией их последовательности, элиминации больших фрагментов ДНК, нарушению структуры хромосом. С повышением числа мутаций рождается больше нежизнеспособных особей с врожденными дефектами, передающимися по наследству. Последствия загрязнения мутагенами окружающей среды может повлечь за собой крупные перестройки экосистем и утраты биологических видов, живых организмов, стать угрозой генетической катастрофы для всего человечества [3, 19].

Дети в 2–3 раза более радиочувствительны, чем взрослые [20]. Подтверждением служит 37-летний

опыт сотрудников Детского научно-практического центра противорадиационной защиты НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. В данном Центре на нескольких поколениях детей с разными видами радиационного поражения (когорты), проживающими в регионе радиоактивного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС, изучались факторы риска и маркеры радиационно-индуцированного повреждения организма ребенка [3]. Наиболее важными из этих факторов оказались следующие: резкая активация свободнорадикальных процессов, нестабильность генома, мутагенез, хромосомные aberrации и снижение репарации, нарушение функции белка p53 и иммуногенеза. Сотрудниками Центра разработан быстрый метод обнаружения нестабильности генома [3].

Одним из основных биологических влияний ионизирующей радиации и действия попадающих в организм радиоактивных металлов является интенсификация образования свободных радикалов кислорода и нарушение функции связанных с белками эссенциальных микроэлементов (возможная замена их на радиоактивные металлы). Активность свободных радикалов кислорода и степень истощения антиоксидантной защиты зависят от интенсивности воздействия и индивидуальных генетических и возрастных особенностей организма ребенка (преобладают процессы пероксидации и протеолиза или защитные компенсаторные, адаптационные и репаративные процессы) [21, 22].

Влияние низкоинтенсивного воздействия радиации в малых дозах на детский организм доказали появление феномена геномной нестабильности. Этот феномен возникает в потомках многократно поделившихся клеток, подвергшихся воздействию радиации, что проявляется разрывами ДНК, aberrацией хромосом, внеплановой экспрессией/супрессией генов и хромосомными мутациями. Возникают одно- и двунитевые разрывы ДНК, межмолекулярные ковалентные сшивки ДНК–белок, ДНК–ДНК. Наиболее опасны радиационно-индуцированные двунитевые разрывы ДНК, так как они могут привести к нерепарируемой потере генетической информации [23, 24].

Мутагенное действие радиации в период внутриутробного развития и у детей, продолжающих ей подвергаться в постнатальный период, обнаруживалось в тех или иных комбинациях типов хромосомных нарушений, характерных как для мутагенного действия радиации, так и для пострадиационной индукции хромосомной нестабильности. Аналогичные нарушения хромосомного аппарата выявляются и у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, у потомков облученных родителей [25].

Радиационные воздействия приводят к врожденным аномалиям, порокам развития, умственной отсталости, онкологическим заболеваниям

и представляют большую опасность для детей. Установлено, что радиочувствительность зависит от гестационного возраста зародыша/плода, а его максимальная радиочувствительность приходится на период основного онтогенеза — 8–15 нед после зачатия. В отличие от «физиологической» геномной нестабильности, приводящей к некоторым наследственным болезням, радиационно-индуцированная нестабильность имеет ряд особенностей: 1) часть клеток, выживших после облучения в эксперименте, может давать функционально измененное потомство, в котором с высокой частотой на протяжении многих поколений возникают *de novo* (без дополнительного облучения) aberrации хромосом и генные мутации; 2) могут не определяться стойкие нарушения в первичной структуре ДНК; 3) могут быть затронуты клетки, не подвергшиеся облучению (проявление «синдрома свидетеля»); 4) геномная нестабильность может проявляться в отдаленные сроки после облучения (иногда через сотни циклов деления клетки). Исследование этих механизмов геномной нестабильности необходимо для поиска возможности снижения риска развития радиационно-индуцированной патологии у настоящих и будущих поколений [26–28].

Хромосомные aberrации и состояние клеток при индуцированной геномной нестабильности характеризуется постоянным прогредиентным нарастанием спонтанного уровня мутаций или других геномных и хромосомных изменений во втором и третьем поколениях детей, рожденных от облученных родителей. Показано, что повышение уровня хромосомных aberrаций предшествует многим клиническим проявлениям, репродуктивной дисфункции, малигнизации и аутоиммунной патологии. Достоверно доказано повышение уровня хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови у родителей и их детей, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения. Средние частоты aberrантных геномов у этих детей в 1,5–2,8 раза превышают таковые у детей группы сравнения. У всех детей при действии малых доз радиации отмечено повышение уровня нестабильных и структурных хромосомных aberrаций (одиночных и парных фрагментов, дицентриков и колец) и особенно отчетливо стабильных хромосомных aberrаций (транслокаций, делеций) [20, 22]. Помимо нарушений нуклеотидных последовательностей ДНК, возникающих в ходе молекулярно-генетических процессов (репараций, транскрипций, трансляций, сегрегации дочерних структур), при воздействии малых доз радиации возникают радиационно-индуцированные болезни, происходит клеточное тиражирование как первичных, так и отсроченных дисгеномных эффектов. Необходимо учитывать, что накапливающиеся в клетке свободные радикалы кислорода, образующиеся в результате радиолиза воды и перекисного окисле-

ния липидов, оказывают повреждающее действие на наследственный аппарат и мембранные структуры клеток [20]. Отмечена отрицательная корреляция между уровнем хромосомных aberrаций и концентрацией антиоксидантов. Возникающий полигеномный дисбаланс в организме, дисфункция клеток, тканей и органов отражаются на процессах дифференцировки, приводя к снижению биологической устойчивости организма и увеличивают риск радиационно-индуцированных болезней [20, 22, 29].

Система репарации — один из самых мощных механизмов генома, обеспечивающих восстановление нарушенных или утраченных цепочек ДНК и сохраняющих стабильность генетического аппарата [22]. Неадекватность адаптивных и компенсаторно-восстановительных механизмов приводит к ослаблению репаративных процессов, изменению активности Ca-Mg-зависимой эндонуклеазы — основного фермента первого этапа системы репарации. Понижение/снижение (вариабельность) активности фермента при действии малых доз радиации зависит от особенностей реакций организма, приводящих к деградации хроматина. Для истощения возможностей репарации генетического аппарата характерно снижение активности Ca-Mg-зависимых эндонуклеаз, отражающих угнетение адаптационных и репаративных процессов [28, 30].

«Многоядерный тест» на лимфоцитах и буккальном эпителии используется как косвенный показатель геномной нестабильности в качестве альтернативного (скринингового) метода для исследования характера ее наследования [29, 31, 32]. Использование данного метода позволило показать, что цитогенетические изменения клеток буккального эпителия с микроядрами, протрузиями и сдвоенными ядрами служат показателями риска канцерогенеза у второго поколения детей из загрязненных радионуклидами территорий (риск развития рака полости рта, лимфатических узлов, грудной клетки) [29, 31, 32]. Патологические изменения у детей второго поколения были аналогичны материнским — новообразования, в том числе злокачественные (щитовидной железы, молочной железы), приведшие к оперативному вмешательству [26]. Увеличение количества двуждерных клеток при действии радиации свидетельствует об активации клеточной пролиферации, направленной на образование новых полиплоидных клеток, замещающих поврежденные или погибшие. У таких клеток выше функциональная активность и генетическая нестабильность, в том числе канцерогенная активность [31, 32].

Генная сеть гена *TP53*, кодирующего белок p53, и его экспрессия у наблюдаемых детей была исследована сотрудниками Детского научно-практического центра противорадиационной защиты (далее Центр). В ответ на повреждение ДНК в норме происходит включение защитного механизма — активация

белка p53, контролирующего геномную целостность ДНК, остановку деления аномальных клеток (с цитогенетическими нарушениями) в фазе G1 с последующей индукцией апоптоза. Это позволяет сохранить клеточный гомеостаз и избежать формирования клона клеток с опухолевой трансформацией, предупреждает развитие онкогенного эффекта как у населения, подвергающегося хроническому облучению в малых дозах, так и у его потомков (второе, третье поколение) [33]. Ген *TP53* вовлечен во взаимодействие с большим количеством других генов и их белковых продуктов. Отмечены значительные разнонаправленные изменения (повышение/снижение) экспрессии ряда функционально важных генов типа гена *TP53* с риском развития различных видов рака. Анализ полученных данных в семьях детей выявил схожие изменения в экспрессии генов как у матерей, так и у детей, причем у детей эти изменения были более выражены [33–37].

Иммунологические факторы риска формирования радиационно-индуцированных заболеваний у детей обусловлены геномно-иммунной дисфункцией. В проведенном сотрудниками Центра исследовании установлены нарушения Т-клеточного иммунитета при хроническом комбинированном облучении радиоизотопами ^{131}I , ^{137}Cs , ^{90}Sr . Для всех детей было характерно изменение количества клеток — естественных киллеров (NK-клеток — лимфоцитов CD16+), особенно у детей второго поколения — потомков облученных родителей. У всех детей зарегистрировано увеличение относительного количества клеток с маркером регулятора апоптоза (лимфоцитов CD95), который служит также маркером радиационного воздействия и формирования злокачественных новообразований [38, 39]. Особая роль в развитии опухолей отводится дефициту NK-клеток. Полипотентность радиационного воздействия на иммунный статус выражается в изменении нескольких групп Т-лимфоцитов. Иммунные изменения, обусловленные действием радиации, служат одним из механизмов развития опухолей и аутоиммунных заболеваний [38–40].

Заключение

Тяжелые металлы при хроническом попадании в организм ребенка разрушают структуру и функции молекул, клеток, тканей, органов, генетический аппарат, что обуславливает полиоргannую патологию, мутагенез, тератогенез, канцерогенез, иммунную патологию, нарушения функций ЦНС, почек, желудочно-кишечного тракта. Радиоактивные тяжелые металлы, будучи значительно более токсичными, оказывают особенно разрушающее действие на цитомембраны, резко повышая активность окислительного стресса, и на ядерные ДНК, обуславливая мощное генотоксическое, мутагенное, тератогенное, канцерогенное действие, во много раз более высокое,

чем у обычных тяжелых металлов, и в 2–3 раза более выраженное у детей по сравнению со взрослыми. Хроническое воздействие радиоактивных металлов токсично для организма при всех, даже самых малых дозах, и, в отличие от обычных тяжелых металлов,

не имеют «предельно допустимых концентраций». Педиатры должны принимать максимально активное участие в борьбе с загрязнениями планеты экотоксикантами и радиацией, выступать в защиту психического, физического и генетического здоровья детей!

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Куценко С.Н. Основы токсикологии. СПб, Фолиант, 2004; 650. [Kutsenko S.N. Fundamentals of toxicology. St. Petersburg, Foliant, 2004; 650. (in Russ.)]
2. Файзуллина Р.А., Мальцев С.В. Особенности обмена тяжелых металлов у детей с хроническим гастроэнтеритом. Казанский медицинский журнал 2002; 83(2): 56–58. [Fayzullina R.A., Maltsev S.V. Features of heavy metal metabolism in children with chronic gastroenteritis. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2002; 83(2): 56–58. (in Russ.)]
3. Балева Л.С., Сипягина А.Е. Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей — актуальная проблема современности. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(1): 7–14. [Baleva L.S., Sipyagina A.E. Predictors of the risk of formation of radiation-induced stochastic diseases in the generations of children from families of exposed parents is an urgent problem of our time. Ros vestn perinatol i pediatri 2019; 64(1): 7–14. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–7–14
4. Kushnareva M.V., Yurieva E.A., Keshishyan E.S. Heavy Metals in the Women's Breast Milk and the Health of Newborn Babies. Health Scie Res 2016; 3(3): 35–39.
5. Кушнарева М.В., Юрьева Э.А., Кешишян Е.С. Содержание тяжелых металлов в моче у здоровых новорожденных и детей с перинатальной патологией. Рос вестн перинат и педиатр 2015; 2: 37–41. [Kushnareva M.V., Yurieva E.A., Keshishyan E.S. The content of heavy metals in the urine of healthy newborns and children with perinatal pathology. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 2: 37–41. (in Russ.)]
6. Юрьева Э.А., Длин В.В. Руководство по клинико-лабораторной диагностике заболеваний почек у детей. М.: Оверлей, 2020; 244. [Yuryeva E.A., Dlin V.V. Guidelines for the clinical and laboratory diagnosis of kidney diseases in children. Moscow: Overlay, 2020; 244. (in Russ.)]
7. Ворсанова С.Г., Демикова И.А., Игнатова М.С. Цитогенетическая характеристика детей с нефропатиями из региона, загрязненного тяжелыми металлами. Нефрология и гемодиализ 2000; 2(3): 166–170. [Vorsanova S.G., Demikova I.A., Ignatova M.S. Cytogenetic characteristics of children with nephropathies from a region contaminated with heavy metals. Nefrologiya i gemodializ 2000; 2(3): 166–170. (in Russ.)]
8. Игнатова М.С., Харина Е.А., Дегтярева Э.М., Фитин А.Ф., Трухина О.В. Первые шаги в детской эконефрологии. Рос вестник перинат и педиатр 1994; 39(1): 31–33. [Ignatova M.S., Kharina E.A., Degtyareva E.M., Fitin A.F., Trukhina O.V. First steps in pediatric econephrology. Ros vestn perinatol i pediatri 1994; 39(1): 31–33. (in Russ.)]
9. Игнатова М.С., Османов И.М., Аксенова М.Е., Длин В.В. Экологически обусловленные заболевания почек у детей и использование для их лечения препаратов из морских водорослей. Рос вестн перинатол и педиатр 1996; 6: 48–53. [Ignatova M.S., Osmanov I.M., Aksenova M.E., Dlin V.V. Ecologically caused kidney diseases in children and the use of seaweed preparations for their treatment. Ros vestn perinatol i pediatri 1996; 6:48–53. (in Russ.)]
10. Aksenova M., Dlin V.V., Albegova M. Evolution of renal function in children with tubule-interstitial nephritis from cadmium and chromium-poisoned region. XXVI Congress of the European Renal Association, Sept. 5–8 1999; Madrid, Spain, p. 131.
11. Игнатова М.С., Длин В.В., Клембовский А.И. Нефропатия в регионе, загрязненном тяжелыми металлами. Рос вестн перинатол и педиатр 1997; 3: 45–49. [Ignatova M.S., Dlin V.V., Klembovsky A.I. Nephropathy in a region contaminated with heavy metals. Ros vestn perinatol i pediatri 1997; 3: 45–49. (in Russ.)]
12. Коровина Н.А. Тубулоинтерстициальный нефрит. Детская нефрология (руководство для врачей). Под ред. М.С. Игнатовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; 480–501. [Korovina N.A. Tubulointerstitial nephritis. Pediatric nephrology (a guide for physicians) Ed. M.S. Ignatova. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; 480–501. (in Russ.)]
13. Детская нефрология (руководство для врачей). Под ред. М.С. Игнатовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; 683. [Pediatric Nephrology (guide for physicians). Ed. M.S. Ignatova. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; 683. (in Russ.)]
14. Юрьева Э.А., Длин В.В. Диагностический справочник нефролога (клиническая и лабораторная диагностика). М.: Оверлей, 2007; 355. [Yuryeva E.A., Dlin V.V. Diagnostic handbook of a nephrologist (clinical and laboratory diagnostics). Moscow: Overlay, 2007; 355. (in Russ.)]
15. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кушнарева М.В., Боченков С.В., Воздвиженская Е.С. Бисфосфонаты в лечении нарушений обмена кальция у детей: более 40 лет применения (лекция). Педиатрия. Восточная Европа 2023; 11(1): 130–140. [Yuryeva E.A., Dlin V.V., Kushnareva M.V., Bochenkov S.V., Vozdvizhenskaya E.S. Bisphosphonates in the treatment of calcium metabolism disorders in children: over 40 years of use (lecture). Pediatriya. Vostochnaya Evropa 2023; 11(1): 130–140. (in Russ.)]
16. Сорокин А.Е. Клиническая радиология. Учебник для вузов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 244. [Sorokin A.E. Clinical radiology. Textbook for high schools. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; 244. (in Russ.)]
17. Мутовин Т.Р. Клиника, генетика, геномика и протеомика наследственной патологии. Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 882. [Mutovin T.R. Clinic, genetics, genomics and proteomics of hereditary pathology. Tutorial. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 882. (in Russ.)]
18. Номура Т., Сипягина А.Е., Карахан Н.М. Цитогенетические эффекты и возможности их транс-генерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного заражения после аварии на Чернобыльской АЭС. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61(3): 976–995. [Nomura T., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. Cytogenetic effects and the possibility of their transgenerational transmission in the generations of people living in the regions of radionuclide contamination after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Ros vestn perinatol i pediatri 2016; 61(3): 95–97. (in Russ.)]
19. Аргунова В.С. Мутагенные факторы и их влияние на генетический аппарат человека. Тюмень: ГМУ МЗ РФ, 2018; 120. [Argunova V.S. Mutagenic factors and their influence on the human genetic apparatus. Tyumen: State Medical

- University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018; 120. (in Russ.)]
20. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Сусков И.И., Пулатова М.К., Шарыгин В.Л., Малашина О.А. Повышенная чувствительность к малым дозам радиации как основа формирования хронических соматических заболеваний у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2004; 49(5): 43–47. [Sipyagina A.E., Baleva L.S., Suskov I.I., Pulatova M.K., Sharygin V.L., Malashina O.A. Hypersensitivity to low doses of radiation as the basis for the formation of chronic somatic diseases in children. Ros vestn perinatol i pediatri 2004; 49(5): 43–47. (in Russ.)]
21. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кушнарева М.В., Воздвиженская Е.С. Микроэлементозы при патологии у детей. Педиатрия. Восточная Европа 2023; 11 (2): 216–227. [Yuryeva E.A., Dlin V.V., Kushnareva M.V., Vozdvizhenskaya E.S. Microelementoses in pathology in children. Pediatriya. Vostochnaya Evropa 2023; 11(2): 216–227. (in Russ.)]
22. Бурлакова Е.Б., Михайлов В.Ф., Мазурик В.К. Система окислительно-восстановительного гомеостаза при радиационно-индуцируемой нестабильности генома. Радиационная биология. Радиоэкология 2011; 41(5): 489–499. [Burlakova E.B., Mikhailov V.F., Mazurik V.K. The system of redox homeostasis during radiation-induced genome instability. Rad. Biologiya. Radioekologiya 2011; 41(5): 489–499. (in Russ.)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
23. Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С. Балева Л.С., Сипягина А.Е. Проблема индуцированной геномной нестабильности как основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. Рад биология. Радиоэкология 2006; 46(2): 167–177. [Suskov I.I., Kuzmina N.S., Suskova V.S., Baleva L.S., Sipyagina A.E. The problem of induced genomic instability as the basis for increased morbidity in children exposed to low-intensity radiation in small doses. Rad. Biologiya. Radioekologiya 2006; 46(2): 167–177. (in Russ.)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
24. Балева Л.С., Сухоруков В.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Воронкова А.С., Садыков А.Р. Роль геномной нестабильности и экспрессии геномной сети белка p53 в процессах онкогенеза в I–II поколениях детей, проживающих в радиационно загрязненных территориях. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(1): 81–86. [Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Voronkova A.S., Sadykov A.R. The role of genomic instability and expression of the p53 protein gene network in oncogenesis in the I–II generations of children living in radiation-contaminated areas. Ros vestn perinatol i pediatri 2017; 62(1): 81–86. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–81–86
25. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Карахан Н.М., Сухоруков В.С. Role of Postradiation genome instability in evaluating the development of radiation-determined pathology in children after Chernobyl accident and investigation perspectives. AAS-CIT J Med 2015; 1(2): 18–22
26. Балева Л.С., Номура Т., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Якушева Е.Н., Егорова Н.И. Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61(3): 87–95. [Baleva L.S., Nomura T., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Yakusheva E.N., Egorova N.I. Cytogenetic effects and the possibility of their transgenerational transmission in the generations of individuals living in the regions of radionuclide contamination after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Ros vestn perinatol i pediatri 2016; 61(3): 87–95. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–3–87–94
27. Алексахин Р.М. 61-я сессия научного комитета ООН по действию атомной радиации. Рад биология. Радиоэкология 2014; 54(6): 657–658. [Alexakhin R.M. The 61-st Session of the UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Rad Biologiya. Radioekologiya (Rad. Biology. Radioecology) 2014; 54(6): 657–658. (in Russ.)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
28. Nomura T., Baleva L.S., Ryo H., Adachi S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. Transgenerational effects of radiation on cancer and other disorders in mice and humans. J Radiat Cancer Res 2017; 8(3): 123–134. DOI: 10.4103/jrcr.jrcr_30_17
29. Cardozo R.S., Takahashi-Hyodo S., Peitl P.Jr., Ghilardi-Ne-to T., Sakamoto-Hojo E.T. Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation. Teratog Carcinog Mutagen 2001; 21: 431–439 DOI: 10.1002/tcm.1030
30. Унжаков С.В., Львова Г.Н., Чекова В.В., Семьякина А.Н., Балева Л.С., Засухина Г.Д., Казанцева Л.З. Активность ДНК репарации у детей, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации, как результата аварии на Чернобыльской атомной станции. Генетика 1995; 31: 1433–1437. [Unzhakov S.V., Lyova G.N., Chekova V.V., Semyachkina A.N., Baleva L.S., Zasukhina G.D., Kazantseva L.Z. DNA repair activity in children exposed to low doses of ionizing radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Genetika 1995; 31: 1433–1437. (in Russ.)]
31. Корсаков А.В., Трошин В.П., Михалев В.П., Жилин А.В., Жилина О.В., Воробьева Д.А., Короткова Н.С. Сравнительная оценка частоты цитогенетических нарушений в буккальном эпителии детей на экологически неблагоприятных территориях Брянской области. Токсиколог Вестн 2012; 1: 29–34. [Korsakov A.V., Troshin V.P., Mikhailov V.P., Zhilin A.V., Zhilina O.V., Vorobyeva D.A., Korotkova N.S. Comparative assessment of the frequency of cytogenetic disorders in the buccal epithelium of children in ecologically unfavorable territories of the Bryansk region. Toksikolog Vestn 2012; 1: 29–34. (in Russ.)]
32. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека. Медицинская генетика 2007; 11(3): 11–15. [Sycheva L.P. Biological significance, criteria for determining and limits of variation of the full range of cytological parameters in assessing the cytogenetic status of a person. Meditsinskaya genetika 2007; 11(3): 11–15. (in Russ.)] DOI: 10.25557/2073–7998
33. Lin Y., Ma W., Benchimol S. A new death-domain-containing protein, is induced by p53 and promotes apoptosis. Nature Genet 2000; 26(1): 122–127. DOI: 10.25557/2073–7998
34. Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Marshall T., Sipyagina A.E., Abe H., Voronkova A.S. et al. Higher risk for carcinogenesis for residents populating the isotopecontaminated territories as assessed by NanoString Gene Expression Profiling. J Translational Sci 2017; 3(3): 1–6. DOI:10.15761/JTS.1000183
35. Wang L.B., Zheng S., Zhang S.Z., Peng J.P., Ye F., Fang S.C., Wu J.M. Expression of ST 13 in colorectal cancer and adjacent normal tissues. World J Gastroenterol 2005; 11(3): 336–339. DOI: 10.1186/1476–4598–11–29
36. Hedau S., Batra M., Singh U.R., Bharti A.C., Ray A., Das B.C. Expression of BRCA1 and BRCA2 proteins and their correlation with clinical staging in breast cancer. J Cancer Res Ther 2015; 11(1): 158–164. DOI: 10.4103/0973–1482.140985
37. Воробьева И.Е. Генетические последствия действия ионизирующих излучений у животных и человека. Мед радиология 1993; 38(9): 31–34. [Vorobitsova I.E. Genetic consequences of ionizing radiation's action for animals and men. Med Radiologiya 1993; 38(9): 31–34. (in Russ.)]
38. Ярилин А.А. Основы иммунологии. Москва: Медицина, 1999; 608. [Yarilin A.A. The bases of immunology. Moscow: Meditsina, 1999; 608. (in Russ.)]

39. Балева Л.С., Яковлева И.Н., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Карпеева Е.Е., Буянкин В.М., Сускова В.С. Клинико-иммунологические нарушения у детей различных когорт наблюдения, подвергшихся действию радиационного фактора на различных этапах онтогенеза. Рад биология. Радиоэкология 2011; 51(1): 7–19. [Baleva L.S., Yakovleva I.N., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Karpeeva E.E., Buyankin V.M., Suskova V.S. Clinical and immunological disorders in children of different observation cohorts exposed to the radiation factor at various stages of ontogenesis. Rad Biologiya. Radioekologiya 2011; 51(1): 7–19. (in Russ.)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
40. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н., Карахан Н.М., Егорова Н.И., Землянская З.К. Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60(3): 81–88. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N., Karakhan N.M., Egorova N.I., Zemlyanskaya Z.K. Immunological features of disorders in children living in regions with different levels of radionuclide contamination after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 60(3): 81–88. (in Russ.)]

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article have confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.