

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 613.95: 616-007-053.1: 614.876

DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.06

ПОСЛЕДСТВИЯ МАТЕРИНСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ: РИСК ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

С.Ф. Соснина, П.В. Окатенко

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства, Россия, 456780, г. Озёрск, Озёрское шоссе, 19

Изучение радиационно-индуцированных эффектов у детей лиц, подвергшихся радиационному воздействию на производстве, важно для нормирования доз техногенного облучения людей репродуктивного возраста и для прогноза неблагоприятных последствий родительского облучения у потомков. Цель работы – анализ врожденных пороков развития (ВПР) у потомков работниц ФГУП «Производственное объединение “Маяк”», имевших накопленные прекоцептивные дозы внешнего гамма-облучения. Ретроспективное исследование проведено среди 1190 детей 1949–1969 г.р., 238 из которых были потомками работниц радиационно-опасного производства. Максимальная сопоставимость групп, сформированных из детского населения г. Озёрска, достигнута подбором по полу, году рождения, возрасту родителей при рождении ребенка. Сравнение частоты ВПР проведено с использованием критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Произведен расчет отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом. Для выявления латентных факторов применен факторный анализ методом главных компонент с последующим Varimax normalized вращением. Диапазон доз внешнего гамма-облучения на гонады у работниц ПО «Маяк» составлял 0,09–3523,7 мГр; средняя накопленная доза была 373,6 ± 34,2 мГр. В группе потомков облученных матерей каждый десятый ребенок был рожден матерью, имевшей накопленную прекоцептивную дозу внешнего гамма-облучения на гонады более 1 Гр. Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий между группами в частоте ВПР в целом и по нозологическим формам. Показатель ОШ в целом составил 0,86 (0,46–1,59), среди мальчиков – 0,88 (0,35–2,2), среди девочек – 0,84 (0,36–1,94). Отмечены различия в структуре ВПР: среди потомков облученных матерей преобладали ВПР нервной системы, органов дыхания (по 23 %) и ВПР костно-мышечной системы (15,3 % всех пороков); среди детей интактных родителей ведущими были ВПР костно-мышечной системы (23,3 %) и ВПР нервной системы (21,7 %). Отмечены гендерные различия в структуре ВПР в сравниваемых группах. Хромосомной патологии в обеих группах не зарегистрировано. В группе потомков облученных матерей ВПР диагностированы у детей, чьи матери имели накопленные прекоцептивные дозы внешнего гамма-облучения на гонады в диапазоне 1,9–1635,5 мГр, со средней дозой 307,5 мГр. Факторный анализ в группе потомков работниц атомного производства выявил четыре фактора, характеризующих прекоцептивное облучение матерей (21,5 % дисперсии), антенатальный период потомков (17,1 % дисперсии), акушерско-гинекологический анамнез (12,9 % дисперсии) и вредные привычки матерей – употребление алкоголя и курение (11,0 % дисперсии). Учитывая выявленные особенности, требуется продолжение исследования с расширением группы потомков и периода наблюдения за ними.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, потомки, радиационное воздействие, прекоцептивное облучение, репродуктивный возраст, отношение шансов, факторный анализ.

Оценка отдаленных эффектов пролонгированного облучения на производстве актуальна как для целей радиационной безопасности лиц репродуктивного возраста, так и для прогноза неблагоприятных последствий для здоровья их потомков. Возможность трансгенерационного пути передачи цитогенетических эффектов,

трансмиссии геномной нестабильности потомкам описана во многих работах [1, 2]. В то же время некоторые авторы не находят связи между облучением гонад и развитием генетических заболеваний среди потомства [3] и даже считают маловероятным обнаружение трансгенерационных эффектов при любой реальной эпиде-

© Соснина С.Ф., Окатенко П.В., 2018

Соснина Светлана Фаридовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории радиационной эпидемиологии (e-mail: sosnina@subi.su; тел.: 8 (351) 307-66-27).

Окатенко Павел Викторович – руководитель группы компьютерного и программного обеспечения, лаборатория радиационной эпидемиологии (e-mail: okatenko@subi.su; тел.: 8 (351) 307-69-03).

миологической ситуации [4]. Эпидемиологические исследования, рассматривающие родительское облучение как один из потенциальных факторов тератогенного риска, проведены среди потомков жертв атомной бомбардировки [5, 6], детей пациентов, подвергшихся диагностическому и лечебному радиационному воздействию [7, 8], потомков профессионалов, контактирующих с ионизирующим излучением [9–12]. Несмотря на большое количество исследований, радиационно-индуцированные эффекты у потомков облученных лиц остаются предметом дискуссии.

Производственное объединение «Маяк» (ПО «Маяк») – первое в стране предприятие ядерного цикла, начавшее работу в 1948 г. и расположенное вблизи закрытого административно-территориального образования г. Озёрска. Особенностью когорты персонала ПО «Маяк», в сравнении с другими когортами профессиональных работников атомных производств, является относительно большое количество женщин (около 25 %) [13]. Эта отличительная черта позволяет рассматривать когорту потомков работниц ПО «Маяк» в качестве показательной для оценки последствий материнского облучения на организм ребенка.

Цель исследования – анализ врожденных пороков развития у потомков работниц ПО «Маяк», имевших накопленные преконцептивные дозы внешнего гамма-облучения.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование проведено на основе «Регистра здоровья детского населения г. Озёрска» – компьютерной базы данных персонального учета медицинской информации, содержащей сведения клинического, социального и эпидемиологического плана из детских амбулаторных карт (форм 112/у) [14]. В настоящее время «Регистр здоровья детского населения» включает данные на 15 568 лиц до 15-летнего возраста, проживавших в детском возрасте в г. Озёрске.

Дозиметрические характеристики профессионального облучения родителей получены из «Дозиметрической системы работников “Маяка” – 2008» [15]. Использованы значения накопленных преконцептивных поглощенных доз внешнего гамма-облучения на яичники. Дозы внешнего гамма-облучения гонад рассчитывались методом Монте-Карло по показаниям индивидуальных дозиметров и пространственно-энергетическому распределению поля фотонного излучения на рабочем месте. Для срав-

нения приведены значения эквивалента поглощенной дозы внешнего гамма-излучения на поверхность тела $H_p(10)$ и преконцептивных поглощенных доз внешнего гамма-облучения на толстый кишечник.

Сведения о состоянии здоровья матерей-работниц ПО «Маяк», в том числе акушерско-гинекологический анамнез, наличие хронической патологии и вредных привычек, получены из медицинских карт персонала ПО «Маяк».

Критерии включения в исследуемую группу: 1) ребенок рожден в г. Озёрске в 1949–1969 гг.; 2) мать ребенка являлась работницей ПО «Маяк» и имела накопленную преконцептивную дозу внешнего гамма-облучения на гонады; 3) отец ребенка не имел доз преконцептивного профессионального облучения, не являлся переселенцем с радиоактивно загрязненных территорий, не был ликвидатором последствий радиационных аварий. В итоге основная группа потомков работниц ПО «Маяк» включала 238 детей (148 девочек, 90 мальчиков), подходящих под вышеуказанные критерии и имеющих медицинскую документацию.

Группа сравнения сформирована из «Регистра здоровья детского населения г. Озёрска»: к каждому ребенку из основной группы подобран контроль в соотношении 1:4 с учетом пола, года рождения детей, возраста родителей при рождении ребенка, наличия медицинской документации.

Критерии включения в группу сравнения: 1) ребенок рожден в г. Озёрске в период 1949–1969 гг.; 2) родители ребенка никогда не подвергались профессиональному облучению, не участвовали в ликвидации последствий радиационных аварий, не являлись переселенцами с радиоактивно загрязненных территорий. В итоге группа сравнения включала 952 ребенка (592 девочки, 360 мальчиков). Сформированные из популяции детского населения г. Озёрска группы сопоставимы по уровню и качеству медицинского обслуживания, климатогеографическим условиям проживания, возможному техногенно измененному фону.

В данной работе проанализирован класс XVII «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения» (шифры Q00–Q99) «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра» (МКБ-10) [16]. Учитывались случаи впервые зарегистрированных диагнозов у детей до 15-летнего возраста.

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета программ Statistica Version 10 (StatSoft, USA). Описательная статистика для нормально распределенных признаков представлена в виде средних значений (M) \pm среднее квадратическое отклонение (s); при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Сравнение частот проведено при помощи критерия χ^2 и точного критерия Фишера, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Проведен расчет отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом. Для выявления латентных факторов, объясняющих соотношения между изучаемыми переменными, проведен факторный анализ методом главных компонент с последующим Varimax normalized вращением [17]. Выбор данного метода вращения объясняется более наглядной интерпретацией факторных нагрузок в сравнении с другими стратегиями вращения. Количество факторов определено по критерию Кайзера с учетом собственных значений факторов не меньше 1. В качестве значимых для интерпретации принимались факторные нагрузки $> 0,7$.

Результаты и их обсуждение. Матери исследуемой группы детей были наняты на ПО «Маяк» в 1948–1966 гг. Характеристика доз внешнего гамма-облучения, включая материнские прекоцептивные дозы и дозы, полученные детьми внут-

риутробно, представлена в табл. 1. Так как распределение доз было близким к нормальному, представлены как средние значения, так и медианы.

Наиболее высокие дозовые нагрузки были отмечены у работниц ПО «Маяк» в первые годы работы предприятия. Максимальная доза внешнего гамма-облучения на гонады среди облученных матерей достигала 3523,7 мГр. Средняя накопленная доза внешнего гамма-облучения на гонады у работниц ПО «Маяк» составляла $373,6 \pm 34,2$ мГр. Следует указать, что у 182 потомков (76,5 %) имелись сведения о дозах внутриутробного облучения. Они варьировались от 0,01 до 261,9 мГр; средняя доза составила $25,8 \pm 2,8$ мГр, так как матери продолжали подвергаться радиационному воздействию на ранних сроках беременности.

Наблюдаемые нами уровни прекоцептивного облучения женского персонала ПО «Маяк» объясняются не только несовершенной технологией, предельно сжатыми сроками для выполнения государственных оборонных задач и отсутствием опыта работы с источниками ионизирующих излучений, но и существующими на тот момент представлениями о допустимых уровнях радиационного воздействия на производстве. Распределение потомков в зависимости от прекоцептивной материнской дозы внешнего гамма-облучения на гонады представлено в табл. 2.

Таблица 1

Характеристика накопленных доз внешнего гамма-облучения матерей и доз внутриутробного облучения

Доза	Диапазон доз	Среднее значение дозы \pm среднее квадратическое отклонение	Медиана [интерквартильный размах]
Доза на гонады, мГр	0,09–3523,7	$373,6 \pm 34,2$	136,8 [29,3; 533,2]
Доза на толстый кишечник, мГр	0,09–3898,7	$388,9 \pm 36,2$	139,9 [30,7; 554,8]
Доза Нр (10), мЗв	0,13–4533,2	$481,9 \pm 43,9$	191,1 [37,8; 731,3]
Доза <i>in utero</i> , мГр	0,01–261,9	$25,8 \pm 2,8$	8,4 [0,56; 28,2]

Таблица 2

Распределение потомков в зависимости от накопленной прекоцептивной дозы внешнего гамма-облучения на гонады матери

Дозовый интервал, мГр	Основная группа в целом ($n = 238$)			Мальчики ($n = 90$)			Девочки ($n = 148$)		
	абс.	%	средняя доза, мГр	абс.	%	средняя доза, мГр	абс.	%	средняя доза, мГр
0,01–25,0	54	22,7	8,6	22	24,4	10,4	32	21,6	7,3
25,1–100,0	56	23,5	53,1	18	20,0	47,1	38	25,7	55,9
100,1–250,0	26	10,9	165,4	8	8,9	183,9	18	12,2	157,2
250,1–500,0	36	15,1	358,7	15	16,7	362,9	21	14,2	355,7
500,1–1000,0	43	18,1	703,6	18	20,0	686,8	25	16,9	715,7
>1000,0	23	9,7	1652,3	9	10,0	1744,6	14	9,4	1592,9
Всего	238	100	373,6	90	100	400,6	148	100	357,1

Наибольший процент потомков отмечен в диапазоне доз материнского облучения до 100 мГр, при этом распределение детей отличалось по полу. Почти четверть подгруппы мальчиков (24,4 %) родились у работниц с накопленной прекоцептивной дозой внешнего гамма-облучения на гонады до 25 мГр, в то время как в подгруппе девочек более чем 25,7 % матери имели накопленную дозу на гонады в диапазоне 25,1–100,0 мГр. Каждый десятый ребенок был рожден матерью, имевшей накопленную дозу внешнего гамма-облучения на гонады более 1 Гр.

Анализ ВПР у потомков матерей, подвергавшихся облучению на производстве, показал, что среди 238 живорожденных детей зарегистрировано 13 случаев ВПР у 12 детей (аномалия развития мозга и гортани у одного ребенка). В группе сравнения среди 952 человек зарегистрировано 60 пороков у 55 детей (три порока развития у одного ребенка, по два ВПР у троих детей). Данные по распределению ВПР по системам в обеих группах детей представлены в табл. 3.

Значимых статистических различий по частоте ВПР в целом в группах не найдено ($p > 0,05$). Для проверки гипотезы о возможном влиянии фактора материнского прекоцептивного облучения на развитие врожденных пороков у потомков проведен расчет отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом. Значение ОШ в сравниваемых группах показало отсутствие значимой статистической связи между облучением матерей на производстве и мальформациями у их потомков: ОШ без разделения по полу составило 0,86 (0,46–1,59); результат ОШ среди мальчиков – 0,88 (0,35–2,2); ОШ среди девочек – 0,84 (0,36–1,94).

Следует отметить, что, благодаря анализу амбулаторных карт, содержащих уточненные диагнозы до 15-летнего возраста включительно, учтены пороки развития, диагностированные не только при рождении ребенка, но и в более старшем возрасте.

В группе потомков облученных матерей наиболее часто диагностированы ВПР нервной системы и органов дыхания (по 23,1 % всех пороков в основной группе в целом). Среди ВПР

Таблица 3

Структура ВПР в сравниваемых группах

ВПР (по МКБ-10)	Основная группа						Группа сравнения					
	мальчики (n = 90)		девочки (n = 148)		оба пола (n = 238)		мальчики (n = 360)		девочки (n = 592)		оба пола (n = 952)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВПР нервной системы (Q00–Q07)	2	33,3	1	14,3	3	23,1	6	22,2	7	21,2	13	21,7
ВПР глаза, уха, лица и шеи (Q10–Q18)	0	0	0	0	0	0	7	25,9	2	6,1	9	15,0
ВПР системы кровообращения (Q20–Q28)	0	0	1	14,3	1	7,7	3	11,1	6	18,2	9	15,0
ВПР органов дыхания (Q30–Q34)	2	33,3	1	14,3	3	23,1	1	3,7	1	3,0	2	3,3
Расщелина губы и неба (Q35–Q37)	0	0	0	0	0	0	2	7,4	0	0	2	3,3
Другие врожденные аномалии органов пищеварения (Q38–Q45)	0	0	1	14,3	1	7,7	5	18,5	1	3,0	6	10,0
ВПР половых органов (Q50–Q56)	1	16,7	0	0	1	7,7	1	3,7	0	0	1	1,7
ВПР мочевой системы (Q60–Q64)	0	0	1	14,3	1	7,7	0	0	0	0	0	0
ВПР костно-мышечной системы (Q65–Q79)	1	16,7	1	14,3	2	15,3	2	7,4	12	36,4	14	23,3
Другие ВПР (Q80–Q89)	0	0	1	14,3	1	7,7	0	0	4	12,1	4	6,7
Хромосомные аномалии, не классифицированные в других рубриках (Q90–Q99)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего	6	100	7	100	13	100	27	100	33	100	60	100

нервной системы зарегистрировано три случая микроцефалии. Врожденные аномалии органов дыхания представлены врожденным стридором гортани, врожденным ателектазом легкого и недоразвитием пазух носа. Второе место по частоте в группе потомков облученных матерей занимали ВПР костно-мышечной системы (15,3 % всех пороков), представленные аномалией развития ребер и случаем аномалии ладьевидной кости. Равные доли (по 7,7 %) отмечены среди ВПР системы кровообращения, органов пищеварения, мочеполовых органов.

Структура аномалий развития среди мальчиков отличалась от таковой в подгруппе девочек. Так, среди мальчиков чаще регистрировались ВПР нервной системы и органов дыхания – по 2 случая (33,3 %). В то время как у девочек отмечена одинаковая доля (по 14,3 %) ВПР нервной системы, органов дыхания, пищеварения, системы кровообращения, мочеполовой и костно-мышечной систем.

Случай микроцефалии с атрофией правой гемисферы описан в подгруппе мальчиков. Ряд авторов [18, 19] указывают, что повреждения мозга на ранних стадиях онтогенеза являются ведущей причиной перинатальной смертности и составляют 60–70 % неврологической патологии детского возраста, при этом отмечены полиморфность и неспецифичность неврологической симптоматики у детей с пороками развития головного мозга.

Комбинированный врожденный порок сердца (незаращение боталлова протока и дефект межпредсердной перегородки) описан в подгруппе девочек. ВПР мочевой системы в виде аномального отхождения мочеточника диагностирован у девочки с обструктивным хроническим пиелонефритом. Хромосомной патологии среди потомков работниц ПО «Маяк» не зарегистрировано.

В группе сравнения наиболее часто среди всех ВПР регистрировались пороки костно-мышечной системы (23,3 %), представленные в большинстве случаев врожденными деформациями бедра, челюстно-лицевыми аномалиями, нарушением развития грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Второе место занимали ВПР нервной системы (21,7 %), среди которых отмечено 6 случаев микроцефалии. ВПР глаза, уха, лица и шеи (шифры Q10–Q18) и ВПР системы кровообращения вносили равноценный вклад (по 15 %) в структуру всех ВПР среди детей от интактных родителей.

Среди мальчиков, рожденных в семьях родителей, не облученных на производстве,

наиболее часто (25,9 %) встречались аномалии развития глаз в виде врожденной катаракты, дефектов развития слезного аппарата, аномалии развития уха. Расщелины нёба (волчья пасть) отмечены у двоих детей. Среди ВПР органов пищеварения у мальчиков зарегистрирован случай врожденного гипертрофического пилоростеноза и случай болезни Гиршпрунга.

Среди девочек в группе сравнения чаще встречались ВПР костно-мышечной системы (36,4 %), большая часть которых была представлена врожденными деформациями бедра. В подгруппе девочек отмечены три случая редких пороков развития: атрезии слухового прохода, врожденного эритробластоза и инверсии внутренних органов (*Situs viscerum inversus*). Указаний на хромосомные аномалии у детей в группе сравнения также не найдено. Аномалии половых органов в обеих группах представлены единожды встречающимися случаями крипторхизма.

Сравнение частоты аномалий развития по нозологическим формам показало отсутствие значимых различий как в целом в группах, так и среди подгрупп девочек и мальчиков ($p > 0,05$). Представленные данные по структуре ВПР несколько отличаются от национальной статистики и международного регистра EUROCAT, где в структуру врожденных пороков самый большой вклад вносят пороки развития системы кровообращения, костно-мышечной и мочеполовой систем [20, 21]. Однако относительно малое число случаев ВПР в изучаемых группах не позволяет делать нам окончательные выводы.

Случаи ВПР среди основной группы детей зарегистрированы при диапазоне у матери прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения на гонады 1,9–1635,5 мГр, средняя накопленная доза составляла 307,5 мГр. Учитывая концепцию существования истинного порога для индукции ВПР, равного 100 мГр [22], в дальнейшем планируется анализ дозовой зависимости ВПР у детей от накопленной прекоцептивной материнской дозы.

Безусловно, помимо радиационного воздействия на родителей, в качестве тератогенных причин следует принимать во внимание множество различных экзо- и эндогенных факторов, включая данные о состоянии здоровья матери до зачатия ребенка, возрасте родителей при рождении ребенка, вредные привычки матери, сведения о течении беременности, сроки гестации и др. В научной среде поиски возможных тератогенных факторов и оценка их

воздействия на эмбрион продолжают. Так, С. Malagoli et al. [23] провели анализ воздействия магнитных полей; J.A. Makelarski et al. [24] описали повышенный риск развития анэнцефалии и энцефалоцеле в результате кумулятивного действия пестицидов; С.А. Snijder et al. [25] акцентировали внимание на риске врожденных пороков сердца в связи с преемственным воздействием определенных химических на отца; G. Vermes et al. [26] рассматривали острые и хронические инфекционные заболевания матерей в качестве ведущих причин в развитии аномальных мальформаций.

С целью выявления нерадиационных тератогенных факторов в обеих группах детей был проведен анализ преморбидного фона, включая данные о гестационном возрасте, антропометрических параметрах новорожденных, акушерско-гинекологическом анамнезе и хронической патологии у матерей.

В группе потомков работниц ПО «Маяк» 195 детей (81,9 %) родились доношенными, в группе сравнения от доношенной беременности родились 756 детей (79,4 %, $p > 0,05$); указания на недоношенность были у 8 (3,4 %) новорожденных основной группы и у 40 (4,2 %) новорожденных группы сравнения ($p > 0,05$). Многоплодие в группе облученных матерей зафиксировано в 4 случаях (1,7 %), статистически значимо не различаясь с группой сравнения – 14 случаев (1,5 %). Нормально протекавшие роды описаны в 186 (78,2 %) наблюдениях в основной группе и 768 (80,7 %, $p > 0,05$) в группе сравнения. Патологический характер родов и оперативные роды кесаревым сечением отмечены у 11 (4,6 %) детей основной группы и у 26 (2,7 %) в группе сравнения ($p > 0,05$). Распределение по порядковому номеру беременности в исследуемых группах статистически значимо не различалось: в обеих группах отмечено преобладание первородящих матерей ($p > 0,05$), повторные роды были у 79 (33,2 %) работниц ПО «Маяк» и у 283 (29,7 %) не облученных на производстве женщин, $p > 0,05$. Средний возраст матери при рождении ребенка в обеих группах составил 26,5 года. Антропометрические показатели у новорожденных обеих групп в целом статистически значимо не различались.

Анализ вредных привычек у работниц ПО «Маяк» показал, что доля курящих матерей составила всего 5,9 % (14 человек), подавляющее большинство женщин – 78,2 % (186) – отрицали табакокурение, для оставшихся 15,9 % (38) статус курения не был известен. Алкоголь не

употребляли совсем 58,4 % (139), 6,7 % (16) употребляли мало, 10,1 % (24) – умеренно, 3,4 % (8) – много, зарегистрировано 2 случая хронического алкоголизма (0,8 %), для оставшихся женщин сведений нет.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез в виде аборт, острой и хронической гинекологической патологии до зачатия ребенка был выявлен у 86 (36,1 %) матерей в основной группе потомков. Две женщины из основной группы потомков имели в анамнезе мертворождения, среди необлученных матерей описано 16 случаев мертворождений, $p > 0,05$. Согласно сведениям из амбулаторных карт матерей-работниц ПО «Маяк» хронические соматические заболевания, представленные чаще всего хронической патологией желудочно-кишечного тракта, бронхолегочными заболеваниями, хроническим тонзиллитом, отмечены у 123 (51,7 %) женщин.

С целью выявления латентных факторов, объясняющих соотношения между изучаемыми переменными, в основной группе детей был проведен факторный анализ методом главных компонент с вращением Varimax normalized (табл. 4).

В группе потомков матерей – персонала ПО «Маяк» – среди 15 характеристик выделено четыре комплексных независимых фактора. Общая доля объясненной дисперсии составила 62,5 %. Наиболее значимым был фактор, характеризующий преемственное облучение матерей, вносящий самый большой вклад в дисперсию, – 21,5 %, при этом факторные нагрузки переменных «Доза на гонады», «Доза на толстый кишечник» и «Доза Нр (10)» были очень высокими (по 0,99).

Второй фактор, включающий в себя гестационный возраст ребенка, – наличие многоплодия и паритет родов (факторные нагрузки 0,85; 0,82 и 0,79 соответственно). Он составлял 17,1 % общей дисперсии. В третьем факторе наибольшую нагрузку несли переменные, характеризующие акушерский анамнез матери, число предыдущих беременностей и аборт, объясняя 12,9 % общей дисперсии. Наименьший вклад в дисперсию – 11,0 % – вносил фактор, характеризующий вредные привычки матерей – употребление алкоголя и курение (факторные нагрузки – 0,87 и 0,9). Р.М. Sullivan et al. [27], изучив 14 128 случаев врожденных пороков сердца в сравнении с 60 938 контрольными данными, предоставили доказательства того, что курение во время беременности является

Результаты факторного анализа в основной группе детей

Factor Loadings (Varimax normalized) Extraction: Principal components (Marked loadings are >,700000)				
Переменные	Factor - 1	Factor - 2	Factor - 3	Factor - 4
Возраст матери при рождении ребенка	0,234932	-0,099351	0,604849	0,004919
Число предыдущих беременностей	-0,075804	-0,063024	0,895051	0,020828
Число предыдущих аборт	-0,045748	0,142250	0,858895	-0,022471
Гестационный возраст	0,038028	0,850093	0,087218	0,033758
Многоплодие	-0,035862	0,821534	0,096067	-0,069278
Паритет родов	-0,004183	0,798718	0,088540	0,046689
Жилищные условия семьи	0,028691	0,260954	0,346532	0,209597
Доза внешнего гамма-облучения <i>in utero</i>	0,320166	-0,211909	-0,277238	0,169278
Употребление алкоголя матерью	0,100919	0,026284	-0,044865	0,876280
Курение матери	0,095016	-0,009167	0,003251	0,900915
Доза на гонады*	0,990472	0,027625	0,059691	0,029901
Доза на толстый кишечник*	0,990072	0,025616	0,055103	0,024006
Доза Нр (10) *	0,990920	0,032839	0,059017	0,028047
Хронические соматические заболевания матери	0,018702	0,384251	-0,175641	-0,081635
Течение настоящей беременности	0,131938	0,095392	-0,115523	-0,193230
Expl.Var	3,149281	2,342627	2,182580	1,707441
Prp.Totl	0,209952	0,156175	0,145505	0,113829

П р и м е ч а н и е: * – накопленные поглощенные дозы внешнего гамма-облучения матери.

фактором риска для определенных фенотипов врожденных пороков сердца.

Для сравнения факторный анализ с использованием тех же методик был проведен в группе детей необлученных матерей. В итоге в группе сравнения было извлечено два фактора с общей долей объясненной дисперсии 63,8 %. Первый фактор, включающий гестационный возраст ребенка, – наличие многоплодия и паритет родов, объяснял 38,4 % общей дисперсии (величины факторных нагрузок 0,86; 0,9 и 0,79 соответственно). Второй фактор был связан с паритетом беременностей и числом предыдущих аборт (факторные нагрузки 0,89 и 0,8 соответственно). Доля дисперсии, приходящейся на второй фактор, составила 25,4 %.

Интересно отметить, что в группе потомков работниц ПО «Маяк» после исключения переменных, описывающих прекоцептивное облучение матерей на производстве, факторное решение было аналогично таковому в группе сравнения: оставались значимыми вклады переменных, характеризующих акушерский анамнез матери и антенатальный период потомков, объясняя 61,8 % общей дисперсии. Таким образом, факторный анализ методом главных компонент позволил выявить латентные факторы, объясняющие связи между наблюдаемыми признаками в группе детей работниц ПО «Маяк».

Выводы. Проведенный нами ретроспективный анализ ВПР у 1190 детей до 15-летнего возраста, 238 из которых были потомками матерей, имевших накопленные прекоцептивные дозы внешнего гамма-облучения, показал:

1) отсутствие статистически значимых различий в частоте ВПР в целом и по нозологическим формам между группами; показатель ОШ в целом составил 0,86 (0,46–1,59), среди мальчиков – 0,88 (0,35–2,2), среди девочек – 0,84 (0,36–1,94);

2) отличия в структуре пороков развития: среди потомков облученных матерей преобладали ВПР нервной системы, органов дыхания (по 23,0 %) и ВПР костно-мышечной системы (15,3 % всех пороков); среди детей интактных родителей ведущими были ВПР костно-мышечной системы (23,3 %) и ВПР нервной системы (21,7 %);

3) отличия в структуре ВПР в зависимости от пола: среди мальчиков основной группы чаще регистрировались ВПР нервной системы и органов дыхания (по 33,3 %), в то время как у девочек – вклад ВПР нервной системы, органов дыхания, пищеварения, системы кровообращения, мочеполовой и костно-мышечной систем был равноценным (по 14,3 %);

4) хромосомной патологии в обеих группах не зарегистрировано;

5) ВПР диагностированы у детей, чьи матери имели накопленные прекоцептивные дозы внешнего гамма-облучения на гонады в диапазоне 1,9–1635,5 мГр, со средней дозой 307,5 мГр.

Факторный анализ в группе потомков работников атомного производства выделил четыре фактора, характеризующих прекоцептивное облучение матерей (21,5 % дисперсии), антенатальный период потомков (17,1 % дисперсии), акушерско-гинекологический анамнез (12,9 % дисперсии) и вредные привычки матерей – употребление алкоголя и курение (11,0 % дисперсии). После исключения переменных, характеризующих прекоцептивное облучение мате-

рей на производстве, факторное решение в сравниваемых группах значимо не различалось.

Многообразие повреждающих факторов, их изменчивость далеко не всегда позволяют составить четкое представление о том, что первично в этиологии ВПР [20, 28, 29], и подтвердить решающую роль родительского облучения в индукции ВПР. Увеличение группы потомков и периода наблюдения за ними позволит продолжить анализ отдаленных последствий родительского облучения на производстве, включая количественную оценку вклада прекоцептивного материнского облучения в риск ВПР у потомков.

Список литературы

1. Изучение нестабильности генома потомков в семьях работников ПО «Маяк»: мини-сателлит СЕВ 1 / Г.Г. Русинова, И.В. Глазкова, Т.В. Азизова, С.В. Осовец, Н.С. Вязовская // Генетика. – 2014. – Т. 50, № 11. – С. 1354–1362.
2. Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС / Л.С. Балева, Т. Номура, А.Е. Сипягина, Н.М. Карахан, Е.Н. Якушева, Н.И. Егорова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 87–94.
3. Sadetzki S., Flint-Richter P. Transgenerational effects of parental exposure to ionizing radiation // *Nature*. – 2006. – Vol. 145, № 7. – P. 516–521.
4. Котеров А.Н., Бирюков А.П. Дети участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Сообщение 2. Частота отклонений и патологий и их связь с нерадиационными факторами // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2012. – Т. 57, № 2. – С. 51–77.
5. Otake M., Schull W.J., Neel J.V. Congenital Malformations, Stillbirths, and Early Mortality among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reanalysis // *Radiat. Res.* – 1990. – Vol. 122. – P. 1–11.
6. Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study / Y. Tatsukawa, J.B. Cologne, W.L. Hsu, M. Yamada, W. Ohishi, A. Hida, K. Furukawa, N. Takahashi, N. Nakamura, A. Suyama, K. Ozasa, M. Akahoshi, S. Fujiwara, R. Shore // *J. Radiol. Prot.* – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 281–293.
7. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study / L.B. Signorello, J.J. Mulvihill, D.M. Green, H.M. Munro, M. Stovall, R.E. Weathers, A.C. Mertens, J.A. Whitton, L.L. Robison, J.D. Boice // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 239–245.
8. Maternal exposure to radiographic exams and major structural birth defects / H. Lim, C.W. Beasley, L.W. Whitehead, R.J. Emery, A.J. Agopian, P.H. Langlois, D.K. Waller // *Birth. Defects. Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2016. – Vol. 106, № 7. – P. 563–572.
9. Врожденные пороки развития у детей персонала Смоленской АЭС и их связь с профессиональным облучением отцов / В.А. Осипов, А.М. Лягинская, И.М. Петоян, А.П. Ермалицкий, Н.М. Карелина // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 18–24.
10. Maternal occupational exposure to ionizing radiation and major structural birth defects / H. Lim, A.J. Agopian, L.W. Whitehead, C.W. Beasley, P.H. Langlois, R.J. Emery, D.K. Waller // *Birth. Defects. Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2015. – Vol. 103, № 4. – P. 243–254.
11. Risk of congenital anomalies in children of parents occupationally exposed to low level ionising radiation / L.M. Green, L. Dodds, A.B. Miller, D.J. Tomkins, J. Li, M. Escobar // *Occup. Environ. Med.* – 1997. – Vol. 54, № 9. – P. 629–635.
12. Wiesel A., Stolz G., Queisser-Wahrendorf A. Evidence for a teratogenic risk in the offspring of health personnel exposed to ionizing radiation?! // *Birth. Defects. Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2016. – Vol. 106, № 6. – P. 475–479.
13. Характеристика когорты рабочих атомного предприятия ПО «Маяк» (часть II) / Н.А. Кошурникова, Н.С. Шильникова, П.В. Окатенко, В.В. Креслов, М.Г. Болотникова, М.Э. Сокольников, С.А. Романов, В.Ф. Хохряков, К.Г. Суслова, Е.К. Василенко // *Вопросы радиационной безопасности*. – 1998. – № 3. – С. 48–58.

14. Регистр здоровья детского населения г. Озёрска: результаты разработки, принципы ведения, возможности и перспективы / С.Ф. Соснина, Н.Р. Кабирова, П.В. Окатенко, С.А. Рогачева, Ю.В. Царева, Е.А. Груздева, М.Э. Сокольников // Медицина экстремальных ситуаций. – 2017. – Т. 61, № 3. – С. 95–103.
15. Василенко Е.К. Дозиметрия внешнего облучения работников ПО «Маяк»: приборы, методы, результаты // Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия / под ред. М.Ф. Киселева, С.А. Романова. – Челябинск: Челябинский дом печати, 2009. – Ч. 1. – С. 51–100.
16. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. – М.: Медицина, 1995. – Т. 1 (часть 2). – 633 с.
17. Буреева Н.Н. Многомерный статистический анализ с использованием ППП «Statistica». – Н. Новгород, 2007. – 112 с.
18. Частота пороков головного мозга у новорожденных / Е.И. Доманин, Д.К. Волосников, Н.В. Масленникова, Л.Б. Богданова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – Т. 45, № 2. – С. 28–31.
19. Poretti A., Huisman T.A.G.M., Boltshauser E. Congenital brain abnormalities: an update on malformations of cortical development and infratentorial malformations // Seminars in Neurology. – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. 239–248.
20. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х., Коган Е.А. Анализ факторов, определяющих различия перинатальных потерь при врожденных аномалиях развития в регионах Российской Федерации (по данным государственной и ведомственной статистики) // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 7–11.
21. Демикова Н.С., Лапина А.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000–2010 гг.) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 2. – С. 91–98.
22. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / под общей ред. М.Ф. Киселева, Н.К. Шандалы. – М.: ООО ПКФ «Алана», 2009. – 344 с.
23. Maternal exposure to magnetic fields from high-voltage power lines and the risk of birth defects / C. Malagoli, C.M. Crespi, R. Rodolfi, C. Signorelli, M. Poli, P. Zanichelli, S. Fabbi, S. Teggi, L. Garavelli, G. Astolfi, E. Calzolari, C. Lucenti, M. Vinceti // Bioelectromagnetics. – 2012. – Vol. 33, № 5. – P. 405–409.
24. Maternal periconceptional occupational pesticide exposure and neural tube defects / J.A. Makelarski, P.A. Romitti, C.M. Rocheleau, T.L. Burns, P.A. Stewart, M.A. Waters, C.C. Lawson, E.M. Bell, S. Lin, G.M. Shaw, R.S. Olney // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2014. – Vol. 100, № 11. – P. 877–886.
25. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals / C.A. Snijder, I.J. Vlot, A. Burdorf, S.A. Obermann-Borst, W.A. Helbing, M.F. Wildhagen, E.A. Steegers, R.P. Steegers-Theunissen // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 1510–1517.
26. Maternal factors in the origin of isolated anorectal malformations – a population-based case-control study / G. Vermes, D. Laszlo, A. Matrai, A.E. Czeizel, N. Acs // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2016. – Vol. 29, № 14. – P. 2316–2321.
27. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study / P.M. Sullivan, L.A. Dervan, S. Reiger, S. Buddhé, S.M. Schwartz // J. Pediatr. – 2015. – Vol. 166, № 4. – P. 978–984.
28. Нимгирова А.С., Набережная Ж.Б., Сердюков А.Г. Факторы развития врожденных пороков у детей // Здоровье и образование в XXI веке: журнал научных статей. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 205–208.
29. Risk Factors for Birth Defects / B.S. Harris, K.C. Bishop, H.R. Kemeny, J.S. Walker, E. Rhee, J.A. Kuller // Obstet. Gynecol. Surv. – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 123–135.

Соснина С.Ф., Окатенко П.В. Последствия материнского облучения: риск врожденных пороков развития у детей // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 1. – С. 47–58. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.06

CONSEQUENCES WHICH MOTHERS' IRRADIATION HAS: RISKS OF CHILDREN'S CONGENITAL MALFORMATIONS

S.F. Sosnina, P.V. Okatenko

Southern Urals Biophysics Institute of Federal Medical-Biological Agency, 19 Ozerskoe shosse, Ozersk, 456780, Russian Federation

It is vital to examine radiation-induced effects in children whose parents were exposed to radiation at their workplaces as it allows to work out standards for technogenic irradiation doses permissible for people in their reproductive age. It also helps to predict adverse consequences of parents being exposed to radiation for their children. Our goal was to analyze congenital malformations (CM) in children whose mothers were employed at "Mayak" Production Association (Mayak PA) and had accumulated pre-conception external gamma-radiation doses. Retrospective examination was performed on 1,190 people born in 1949–1969, 238 of them being children of female workers employed at radiation-hazardous production. We achieved maximum comparability of groups made of children population living in Ozersk in terms of age, birth year, and parents' age at a childbirth, via careful sampling. CM frequency was compared with χ^2 criterion, Fisher's exact criterion. We calculated odds relations (OR) with 95% confidence interval. To detect any latent factors, we applied factor analysis via principal components method with consequent Varimax normalized rotation. Gonads in female workers employed at Mayak PA were exposed to external gamma-radiation doses within 0.09–3523.7 mGy range; average accumulated dose was equal to 373.6 ± 34.2 mGy. Each tenth child in a group of children born by irradiated mothers was born by a mother who had an accumulated pre-conception external gamma-radiation dose on her gonads which was higher than 1 Gy. CM comparative analysis revealed that there were no statistically significant differences between groups in terms of CM frequency in general and as per various nosologic forms. OR in general was equal to 0.86 (0.46–1.59); 0.88 (0.35–2.2) among boys; 0.84 (0.36–1.94) among girls. We also detected difference in CM structure: CM of the nervous system, respiratory organs (23 % each), and the musculoskeletal system CM (15.3 % among all the malformations) prevailed among all the CM in children born by irradiated mothers; CM of the musculoskeletal system (23.3 %) and the nervous system (21.7 %) were most widely spread among children born by intact parents. We also noted there were gender discrepancies in the CM structure in the compared groups. We didn't register any chromosome pathologies in both groups. CM were diagnosed in those children born by those irradiated mothers whose gonads were exposed to accumulated pre-conception external gamma-radiation doses within 1.9–1635.5 mGy, with average dose being equal to 307.5 mGy. Factor analysis performed on children born by female workers employed at atomic production revealed four factors which characterized pre-conception mothers' irradiation (21.5 % dispersion), antenatal children's period (17.1 % dispersion), obstetrician-gynecological case history (12.9 % dispersion), and mothers' bad habits, namely alcohol intake and smoking (11 %) dispersion). Given all the detected peculiarities, it is highly advisory to continue research on larger children's groups and longer observations periods.

Key words: congenital malformations, children, radiation exposure, pre-conception irradiation, reproductive age, odds relation, factor analysis.

References

1. Rusinova G.G., Glazkova I.V., Azizova T.V., Osovetz S.V., Vyazovskaya N.S. Izuchenie nestabil'nosti gena potomkov v sem'yakh rabotnikov PO «Mayak»: Minisatelit SEV 1 [Analysis of genome instability in offspring of Mayak workers' families: Minisatellite CEB]. *Genetika*, 2014, vol. 50, no. 11, pp. 1354–1362 (in Russian).
2. Baleva L.S., Nomura T., Sipiagina A.E., Karakhan N.M., Iakusheva E.N., Egorova N.I. Tsitogeneticheskie efekty i vozmozhnosti ikh transgeneratsionnoi peredachi v pokoleniakh lits, prozhivaiushchikh v regionakh radionuklidnogo zagriazneniia posle avarii na Chernobyl'skoi AES [Cytogenetic effects and possibilities of their transgenerational transfer in the generations of persons living in radionuclide polluted areas after the Chernobyl accident]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 2016, vol. 61, no. 3, pp. 87–94 (in Russian).
3. Sadetzki S., Flint-Richter P. Transgenerational effects of parental exposure to ionizing radiation. *Hare-fuah*, 2006, vol. 145, no 7, pp. 516–521.

© Sosnina S.F., Okatenko P.V., 2018

Svetlana F. Sosnina – Candidate of Medical Sciences, Researcher at Radiation Epidemiology Laboratory (e-mail: sosnina@subi.su; tel.: +7 (351) 307-66-27).

Pavel V. Okatenko – Head of Computer and Software Support Group, Radiation Epidemiology Laboratory (e-mail: okatenko@subi.su; tel.: +7 (351) 307-69-03).

4. Koterov A.N., Biryukov A.P. Deti uchastnikov likvidatsii posledstviy avarii na Chernobyl'skoi atomnoi elektrostantsii. Soobshchenie 2. Chastota otklonenii i patologii i ikh svyaz' s neradiatsionnymi faktorami [The Offspring of Liquidators of Chernobyl Atomic Power Station Accident 2. The Frequency of Anomalies and Pathologies and its Connection to Non-Radiation Factors]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2012, vol. 57, no. 2, pp. 51–77 (in Russian).
5. Otake M., Schull W.J., Neel J.V. Congenital Malformations, Stillbirths, and Early Mortality among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reanalysis. *Radiat. Res.*, 1990, vol. 122, pp. 1–11.
6. Tatsukawa Y., Cologne J.B., Hsu W.L., Yamada M., Ohishi W., Hida A., Furukawa K., Takahashi N., Nakamura N., Suyama A., Ozasa K., Akahoshi M., Fujiwara S., Shore R. Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study. *J. Radiol. Prot.*, 2013, vol. 33, no. 2, pp. 281–293.
7. Signorello L.B., Mulvihill J.J., Green D.M., Munro H.M., Stovall M., Weathers R.E., Mertens A.C., Whitton J.A., Robison L.L., Boice J.D. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.*, 2012, vol. 30, no. 3, pp. 239–245.
8. Lim H., Beasley C.W., Whitehead L.W., Emery R.J., Agopian A.J., Langlois P.H., Waller D.K. Maternal exposure to radiographic exams and major structural birth defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2016, vol. 106, no. 7, pp. 563–572.
9. Osipov V.A., Lyaginskaya A.M., Petoyan I.M., Ermalitskii A.P., Karelina N.M. Vrozhdennye poroki razvitiya u detei personala Smolenskoi AES i ikh svyaz' s professional'nym oblucheniem ottsov [Innate Development Defects in Children of Smolensk NPP Personnel and their Connection with the Occupational Exposure to the Fathers]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*, 2014, vol. 59, no. 4, pp. 18–24 (in Russian).
10. Lim H., Agopian A.J., Whitehead L.W., Beasley C.W., Langlois P.H., Emery R.J., Waller D.K. Maternal occupational exposure to ionizing radiation and major structural birth defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2015, vol. 103, no. 4, pp. 243–254.
11. Green L.M., Dodds L., Miller A.B., Tomkins D.J., Li J., Escobar M. Risk of congenital anomalies in children of parents occupationally exposed to low level ionising radiation. *Occup. Environ. Med.*, 1997, vol. 54, no. 9, pp. 629–635.
12. Wiesel A., Stolz G., Queisser-Wahrendorf A. Evidence for a teratogenic risk in the offspring of health personnel exposed to ionizing radiation?! *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2016, vol. 106, no. 6, pp. 475–479.
13. Koshurnikova N.A., Shil'nikova N.S., Okatenko P.V., Kreslov V.V., Bolotnikova M.G., Sokol'nikov M.E., Romanov S.A., Khokhryakov V.F., Suslova K.G., Vasilenko E.K. Kharakteristika kogorty rabochikh atomnogo predpriyatiya PO «Mayak» (chast' II) [Description of the Cohort of the Nuclear Industry Enterprise «Mayak» PA (Part II)]. *Voprosy radiatsionnoi bezopasnosti*, 1998, no. 3, pp. 48–58 (in Russian).
14. Sosnina S.F., Kabirova N.R., Okatenko P.V., Rogacheva S.A., Tsareva Yu.V., Gruzdeva E.A., Sokol'nikov M.E. Registr zdorov'ya detskogo naseleniya g. Ozerska: rezul'taty razrabotki, printsipy vedeniya, vozmozhnosti i perspektivy [Ozyorsk children's health registry: development results, management guidelines, potential and prospects]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii*, 2017, vol. 61, no. 3, pp. 95–103 (in Russian).
15. Vasilenko E.K. Dozimetriya vneshnego oblucheniya rabotnikov PO «Mayak»: pribory, metody, rezul'taty [The sources and the effects of exposure of PA “Mayak” workers and the population living in the zone of the enterprise influence]. *Istochniki i efekty oblucheniya rabotnikov PO «Mayak» i naseleniya, prozhivayushchego v zone vliyaniya predpriyatiya* [Sources and effects of irradiation exerted on workers employed at “Mayak” Production Association and population living in a zone influenced by it]. In: M.F. Kiselev, S.A. Romanov, eds. Chelyabinsk, Chelyabinskii dom pečati Publ., 2009, part 1, pp. 51–100 (in Russian).
16. Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em. Desyatyi peresmotr, tom 1 (chast' 2) [International Diseases Classification. Tenth Revision, volume 1 (part 2)]. Moscow, Medicina Publ., 1995, 633 p. (in Russian).
17. Bureeva N.N. Mnogomernyi statisticheskii analiz s ispol'zovaniem PPP «Statistica» [The multivariate statistical analysis using the software package “Statistica”]. Nizhnii Novgorod, 2007, 112 p. (in Russian).
18. Domanin E.I., Volosnikov D.K., Maslennikova N.V., Bogdanova L.B. Chastota porokov golovnogo mozga u novorozhdennykh [The frequency of brain malformations in newborns]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 2000, vol. 45, no. 2, pp. 28–31 (in Russian).
19. Poretti A., Huisman T.A.G.M., Boltshauser E. Congenital brain abnormalities: an update on malformations of cortical development and infratentorial malformations. *Seminars in Neurology*, 2014, vol. 34, no. 3, pp. 239–248.
20. Baibarina E.N., Sorokina Z.Kh., Kogan E.A. Analiz faktorov, opredelyayushchikh razlichiya perinatal'nykh poter' pri vrozhdennykh anomal'yakh razvitiya v regionakh Rossiiskoi Federatsii (po dannym gosudarstvennoi i vedomstvennoi statistiki) [The analysis of the factors defining distinctions of perinatal losses at congenital anomalies of development in regions of the Russian Federation (according to the state and departmental statistics)]. *Voprosy sovremennoi pediatrii*, 2012, vol. 11, no. 5, pp. 7–11 (in Russian).

21. Demikova N.S., Lapina A.S. Vrozhdennye poroki razvitiya v regionakh Rossiiskoi Federatsii (itogi monitoringa za 2000–2010 gg.) [Congenital malformations in the regions of the Russian Federation: Results of monitoring results for 2000–2010]. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*, 2012, vol. 57, no. 2, pp. 91–98 (in Russian).
22. Publikatsiya 103 Mezhdunarodnoi Komissii po radiatsionnoi zashchite (MKRZ) [Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103]. In: M.F. Kiselev, N.K. Shandala, eds. – Moscow, OOO PKF «Alana» Publ., 2009, 344 p. (in Russian).
23. Malagoli C., Crespi C.M., Rodolfi R., Signorelli C., Poli M., Zanichelli P., Fabbi S., Teggi S., Garavelli L., Astolfi G., Calzolari E., Lucenti C., Vinceti M. Maternal exposure to magnetic fields from high-voltage power lines and the risk of birth defects. *Bioelectromagnetics*, 2012, vol. 33, no. 5, pp. 405–409.
24. Makelarski J.A., Romitti P.A., Rocheleau C.M., Burns T.L., Stewart P.A., Waters M.A., Lawson C.C., Bell E.M., Lin S., Shaw G.M., Olney R.S. Maternal periconceptional occupational pesticide exposure and neural tube defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2014, vol. 100, no. 11, pp. 877–886.
25. Snijder C.A., Vlot I.J., Burdorf A., Obermann-Borst S.A., Helbing W.A., Wildhagen M.F., Steegers E.A., Steegers-Theunissen R.P. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Hum. Reprod.*, 2012, vol. 27, no. 5, pp. 1510–1517.
26. Vermes G., Laszlo D., Matrai A., Czeizel A.E., Acs N. Maternal factors in the origin of isolated anorectal malformations – a population-based case-control study. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2016, vol. 29, no. 14, pp. 2316–2321.
27. Sullivan P.M., Dervan L.A., Reiger S., Buddhe S., Schwartz S.M. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study. *J. Pediatr*, 2015, vol. 166, no. 4, pp. 978–984.
28. Nimgirova A.S., Naberezhnaya Zh.B., Serdyukov A.G. Faktory razvitiya vrozhdennykh porokov u detei [Factors of congenital malformations in children]. *Zhurnal nauchnykh statei «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*, 2016, vol. 18, no. 1, pp. 205–208 (in Russian).
29. Harris B.S., Bishop K.C., Kemeny H.R., Walker J.S., Rhee E., Kuller J.A. Risk Factors for Birth Defects. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2017, vol. 72, no. 2, pp. 123–135.

Sosnina S.F., Okatenko P.V. Consequences which mothers' irradiation has: risks of children's congenital malformations. Health Risk Analysis, 2018, no. 1, pp. 47–58. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.06.eng

Получена: 31.01.2018
Принята: 16.03.2018
Опубликована: 30.03.2018