

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ

11

НОЯБРЬ

Год издания 13-й

ТОМ XIII



ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИАЦИОННОЙ ЦИТОГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

Н. П. Бочков, А. В. Севаньяев, Н. В. Тимофеев-Ресовский

Отдел общей радиобиологии и радиационной генетики (зав. — проф. Н. В. Тимофеев-Ресовский) Института медицинской радиологии АМН СССР

Большой удельный вес наследственных аномалий в патологии человека, тяжесть многих из них и передача из поколения в поколение заставляют исследователей с особым вниманием относиться к факторам, увеличивающим частоту мутаций, поскольку последние, как правило, вызывают патологический эффект. Из мутагенных факторов на первом месте стоят ионизирующие излучения. Не обнаружено таких организмов, у которых радиация не приводила бы к учащению мутаций. Атомный век ознаменовался увеличением числа лиц, подвергающихся воздействию ионизирующих излучений, что поставило перед исследователями, в особенности перед медицинскими генетиками, целый ряд новых, чрезвычайно важных и неотложных задач.

Из многочисленных данных экспериментальной радиационной генетики известно, что мутационный процесс, индуцированный радиацией, захватывает все уровни организации наследственных структур: генный, хромосомный и геномный. При широком обсуждении генетической опасности для человека ионизирующих излучений в основном принимались во внимание генные мутации. При этом цитогенетические эффекты облучения, которые характеризуются перестройкой структуры хромосом или изменением их числа, иными словами, хромосомные и геномные мутации, не привлекали должного внимания. В настоящее время данная группа мутаций заслуживает самого пристального и детального изучения. Это продиктовано рядом обстоятельств.

Во-первых, в связи с бурным развитием медицинской цитогенетики, последовавшим за определением нормального набора хромосом у человека, выяснилось, что хромосомные и геномные мутации в популяциях человека не так уж редки, как это предполагалось ранее. Многочисленными исследованиями было установлено большое разнообразие хромосомных болезней. Достаточно сказать, что уже сейчас описано более 100 их различных форм, в том числе такие тяжелые и довольно частые заболевания, как болезнь Дауна (трисомия по 21-й хромосоме), синдромы Клайнфельтера (XXY), Шерешевского — Тернера (XO), трипло-Х, трисомии по хромосомам из групп D, E и др.

«Мутационный груз» в патологии человека определяется не только разнообразием форм наследственных болезней, но и большой их суммарной частотой. Об этом свидетельствуют такие факты. Около 4% детей рождается с наследственными болезнями, проявляющимися либо сразу, либо в более позднем возрасте. Среди новорожденных примерно 1% составляют дети с хромосомными болезнями. Только по половым хромосомам частота аномалий у мертворожденных детей доходит до 3%, у умерших в первые 5 лет жизни — до 2% (Н. П. Бочков с соавторами, 1966).

При медицинских абортах частота хромосомных нарушений составляет 1—2%, а при спонтанных — 20% (А. А. Прокофьева-Бельговская; Н. С. Стонова с соавторами; Carr).

Такая высокая частота наследственных болезней в человеческом обществе, где естественный отбор как лимитирующий фактор действует в основном только на эмбриональной стадии, да и то не в полной мере, заставляет особенно внимательно относиться к факторам, увеличивающим частоту мутаций, поскольку речь идет о здоровье многих будущих поколений. В связи с этим крайне важна разработка неотложных проблем радиационной цитогенетики человека.

Во-вторых, исследование хромосом человека показало их высокую радиочувствительность как *in vitro*, так *in vivo*. Более того, при обследовании облученных лиц было обнаружено длительное сохранение хромосомных aberrаций в организме, хотя долгое время полагали, что цитогенетические эффекты на поздних сроках после облучения проявляться не могут, поскольку клетки с хромосомными aberrациями должны элиминироваться.

В результате повреждающего цитогенетического действия ионизирующей радиации возможны разрывы хромосом, инактивация их центромеры, а также нарушения в системе веретена деления. Вследствие этого могут образовываться клетки либо с нарушенными хромосомами (делеции, инверсии, транслокации), либо с измененным их числом (анеуплоидия, полиплоидия). Если хромосомная мутация не летальна, то в последующем клетка репродуцируется с измененным хромосомным набором, а следовательно, и с измененными функциями.

При рассмотрении цитогенетических эффектов облучения у человека необходимо четко различать 2 группы поражений наследственных структур:

1. Эффекты в соматических клетках, обуславливающие синдромы лучевого поражения органов и тканей. Мутации в соматических клетках приводят к их гибели или функциональным изменениям. Все это может приводить к определенным последствиям, в том числе не исключена возможность и таких отдаленных эффектов радиации, как рак и лейкемии. Поражение наследственных структур соматических клеток отражается только на облученном организме, в клетках которого эти повреждения и заканчивают свой цикл.

2. Эффекты в зародышевых клетках, ведущие к образованию генетически неполноценных гамет. Следствием этого является гибель зигот (в результате — несостоявшаяся беременность), эмбрионов (спонтанные аборт), плодов (мертворождения), рождение детей с пороками развития, наследственными болезнями, укорочение срока их жизни. Таким образом, в отличие от первой группы мутации в зародышевых клетках проявляются только в потомстве, причем в зависимости от их характера в первом или последующих поколениях.

Успехи в исследовании хромосом в культуре ткани и разработка экспресс-методов диагностики хромосомных болезней позволяют в настоящее время широко изучать проблему цитогенетических эффектов облучения у человека. Работа по этой проблеме должна проводиться по 3 основным направлениям:

I. Изучение хромосомных aberrаций у облученных лиц.

II. Изучение частоты хромосомных болезней в потомстве облученных родителей.

III. Экспериментальные исследования по влиянию радиации на хромосомы человека.

Для успешного развития каждого из этих направлений необходимо решить ряд частных и общих проблем. Вкратце остановимся на характеристике указанных направлений и связанных с ними проблем.

1. Изучение хромосомных aberrаций у облученных лиц

Исследования в этом направлении включают изучение радиационно-индуцированных хромосомных мутаций в соматических клетках человека. Систематическое исследование хромосомных aberrаций у облученных людей стало возможным только после разработки методики культивирования лейкоцитов периферической крови (Moorhead с соавторами). Эта методика открыла перед цитогенетиками большие возможности, так как она не требует хирургического вмешательства, достаточно взять для анализа 5—10 мл венозной крови. В последнее время еще более широкие перспективы открыл микрометод (исследование нескольких капель крови, взятой из пальца).

Категорию «облученных» лиц составляют 4 группы, отличающиеся друг от друга в основном по величине дозы и характеру облучения: 1) лица, подвергающиеся действию излучений в результате диагностических процедур (рентгеновских, радиоизотопных); 2) лица, подвергающиеся облучению с целью лучевой терапии; 3) лица, профессионально облучающиеся; 4) лица, облучившиеся в результате аварий (на реакторах, в лабораториях и т. д.).

К настоящему времени в отношении всех 4 групп имеются точные доказательства повреждающего цитогенетического действия радиации, более того, длительного сохранения хромосомных и геномных мутаций в соматических клетках.

По вопросу о влиянии рентгенодиагностических процедур на частоту хромосомных мутаций исследований пока немного, да и выполнены они на небольшом клиническом материале. Тем не менее обнаружено повышенное содержание анеуплоидных и aberrантных клеток (содержащих дисцентрики, фрагменты) после рентгенодиагностических исследований органов грудной и брюшной полости (Bloom и Tjio; Conen с соавторами; Massimo с соавторами; Schmickel, и др.).

Большое число наблюдений за цитогенетическими изменениями после облучения проведено при терапевтическом применении ионизирующих излучений. Часть из них была предпринята с целью исследования хромосомных aberrаций при терапевтическом использовании различных изотопов (I^{131} , P^{32} и др.) в широком диапазоне доз (от нескольких единиц до нескольких сот милликюри), сроки наблюдений составляли от нескольких дней после введения изотопа до нескольких лет (Boyd с соавторами; McIntyre с соавторами; Nofal и Beierwaltes). На основании кариологического анализа исследователи делают 2 основных вывода: 1) терапевтические количества изотопов вызывают у пациентов хромосомные и геномные мутации; 2) число повреждений тем выше, чем больше вводилось изотопа. Ряд авторов при этом высказывает мысль о лейкозогенной опасности некоторых радиоактивных изотопов, другие им возражают. Правильность той или другой точки зрения может быть доказана только после сбора достаточного материала.

Гораздо большее число наблюдений было выполнено при терапевтическом применении рентгеновского и γ -излучений по поводу злокачественных новообразований и других заболеваний. При этом дозы (на кожу) составляли от нескольких сот до нескольких тысяч рентген, а сроки наблюдений — от нескольких часов до 20 лет после облучения (Buckton с соавторами; Norman с соавторами, 1964, 1966; Tough с соавторами; Wagren и Meisner, и др.). При этом твердо установлено, что рентгенотерапия во много раз увеличивает число хромосомных мутаций у пациентов, особенно в ранние сроки. Отмечены различные типы хромосомных и геномных мутаций: анеуплоидии и полиплоидии, дисцентрические и кольцевые хромосомы, хромосомы с делециями, фрагменты и т. д. Нарушения классифицированы на стабильные (сохраняющиеся длительное время) и нестабильные (элиминирующиеся вскоре после облучения). Хро-

мосомные aberrации стабильного типа, хотя и со временем уменьшаются количественно, все же сохраняются на протяжении до 20 лет. В некоторых группах наблюдений число нарушений не уменьшалось, т. е. речь идет уже о клоновых клетках, которые воспроизводятся в измененном состоянии. Хромосомные aberrации у облученных пациентов обнаружены не только в лейкоцитах. Так, Visfeldt (1964) описывает длительно сохраняющиеся хромосомные aberrации в культуре клеток кожи, взятой с участка, подвергнутого рентгеновскому облучению в дозе 100 г.

Ряд авторов отмечает увеличение случаев лейкемии у пациентов после рентгенотерапии и указывает, что хромосомные aberrации являются одним из механизмов возникновения лейкозов (Court Brown и Dall; Marsch с соавторами). Дальнейшие исследования покажут, правильна ли эта точка зрения. Постановка же вопроса на основании имеющихся данных вполне правомерна.

У лиц, связанных по роду своей профессии с ионизирующими излучениями (рентгенологи, радиологи-клиницисты и др.) и подвергающихся хроническому облучению в малых дозах, также был обнаружен повышенный процент клеток с различными хромосомными нарушениями. Суммарные дозы общего облучения при этом составляли от нескольких рентген до нескольких десятков рентген (Sasaki с соавторами; Norman с соавторами, 1964; Saratzali с соавторами; Visfeldt и др.). Говорить о количественной зависимости частоты хромосомных мутаций от дозы в этой группе лиц пока не приходится ввиду малого числа наблюдений. Однако факт повышенного хромосомного мутирования у профессионально облучающихся лиц требует самого детального и широкого исследования, что позволит правильно подойти к оценке допустимых уровней радиации.

Длительное сохранение хромосомных aberrаций отмечено также у лиц, выживших после атомной бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки, а также в результате аварий реакторов. Bender и Gooch обследовали 8 человек, пострадавших от смешанного γ -нейтронного облучения в дозах от 23 до 365 rad. С цитогенетической точки зрения работа выполнена весьма тщательно. Через 2 $\frac{1}{2}$ года после несчастного случая у обследуемых были отмечены значительные хромосомные нарушения. Они касались изменения числа хромосом и их разрывов с последующей перестройкой (делеции, инверсии, транслокации). Спустя еще год aberrации таких типов, как дицентрические и кольцевые хромосомы, сократились (видимо, за счет элиминации этих клеток). Однако число других хромосомных аномалий (симметричные транслокации, перидцентрические инверсии) даже увеличилось.

Пока трудно говорить о механизмах, поддерживающих интенсивное хромосомное мутирование на протяжении столь длительного времени. Не исключено, что оно связано с образованием клоновых клеток, которые воспроизводятся в измененном состоянии; может иметь значение и несинхронность размножения клеток кроветворного ряда. Хотя механизмы появления повышенного числа хромосомных aberrаций в крови облученных лиц в отдаленные сроки еще неясны, факты эти можно считать твердо установленными и их следует учитывать.

Таким образом, краткий анализ первого направления исследований по обсуждаемой проблеме показывает большую их актуальность. Необходимо приступить к самому широкому обследованию указанных выше категорий лиц, изучить значение соматических хромосомных мутаций, их дозовую зависимость, а также определить возможности мутационной природы некоторых так называемых отдаленных эффектов облучения. В особенности следует обратить внимание на действие малых доз и хронического облучения.

II. Изучение частоты хромосомных болезней в потомстве облученных родителей

Это направление охватывает вопросы радиационно-индуцированных хромосомных мутаций в зародышевых клетках человека. Ввиду отсутствия в нашей стране систематических исследований в этом направлении и огромной важности последних остановимся на них несколько подробнее.

В настоящее время имеются прямые доказательства влияния ионизирующих излучений на зародышевые клетки человека. Так, наблюдения за потомством лиц, подвергавшихся рентгенорадиотерапии области таза до рождения ребенка (при этом облучались и гонады), а также лиц, пострадавших от атомной бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки, показали изменения в соотношении полов при рождении, что было обусловлено возникновением мутаций в половых хромосомах (Китабатакэ и Окумура). О повышении числа хромосомных aberrаций в зародышевых клетках человека после лучевого воздействия свидетельствуют и косвенные данные анализа уродств у детей облученных родителей, поскольку в последнее время доказано, что многие уродства связаны с хромосомными и генными мутациями (Сох; Ellis). Обследование американских врачей-радиологов (мужчин) показало, что у них чаще рождаются дети с пороками развития, чем у врачей других специальностей (Macht и Lawrence).

Вскоре после открытия хромосомных болезней В. П. Эфроимсон рекомендовал изучение этой группы заболеваний для прямой оценки генетического эффекта радиации у человека. Радиационно-индуцированные хромосомные болезни как результат вновь возникших мутаций появляются в первом поколении, поэтому можно объективно и однозначно оценивать влияние фактора облучения на частоту мутаций.

По вопросу о связи облучения родителей и частоты рождения детей с хромосомными болезнями мнения в литературе прямо противоположны. Обе точки зрения подкреплены незначительным фактическим материалом, чем и можно, по-видимому, объяснить эти расхождения. В нашей стране подобных исследований еще не проводилось, с чем, вероятно, в настоящее время мириться нельзя.

В изучении хромосомных болезней человека, по нашему мнению, можно наметить 3 основных направления: экспериментально-теоретическое, клиническое и популяционное.

1. Под экспериментально-теоретическим направлением мы понимаем весь комплекс изучения как *in vitro*, так и *in vivo* спонтанного и индуцированного различными факторами возникновения анеуплоидий и хромосомных aberrаций в соматических тканях и гаметогенезе не только человека, но и животных. Анализ количественных данных подобных исследований позволит сделать ряд теоретических выводов в отношении частот возникновения различных типов геномных и хромосомных мутаций и дальнейшей судьбы содержащих их клеток.

2. Клиническое направление в изучении хромосомных болезней включает полное клиническое и морфофизиологическое описание пациентов с обязательным кариологическим анализом и по возможности с изучением эмбриологического материала (спонтанные аборт, мертворождения). Такое подробное фенотипическое описание позволит со временем полнее дифференцировать этиологию соответствующих болезней.

3. Популяционное направление должно точно и полно охватить все случаи хромосомных болезней с учетом необходимых генеалогических, демографических и популяционно-генетических требований, которые будут подробнее рассмотрены ниже. Именно последнее направление является наименее изученным в проблеме хромосомных болезней человека. Между тем оно требует особенно серьезного внимания и де-

тального изучения, поскольку радиационные прогнозы в отношении будущих поколений не могут быть точными без знания спонтанного уровня наследственных болезней в популяциях, т. е. того фона, на котором будут проявляться вновь возникающие радиационно-индуцированные хромосомные и геномные мутации. Следует всегда помнить, что реакция популяций на облучение не является суммой реакций отдельных индивидов, а генетические эффекты облучения у человека — это прежде всего эффекты популяционные (Н. В. Тимофеев-Ресовский).

Предпосылки для постановки и разработки данного направления в цитогенетике человека к настоящему времени уже имеются, а необходимость усиления внимания к нему не вызывает сомнения, поскольку оно связано с актуальными проблемами из многих разделов медицинской генетики.

Прежде чем перейти к дальнейшему обсуждению, необходимо сделать некоторые замечания в отношении терминологии. В медицинской и биологической практике употребляется два слова — «население» и «популяция» без четкого разграничения указанных понятий и часто в виде синонимов. Мы считаем это нецелесообразным. Население — понятие очень общее; можно говорить о населении любого типа территорий: деревни, города, района, страны, острова, континента и т. д. Под популяцией же следует подразумевать такую совокупность индивидов (население какой-либо, обычно небольшой территории), которая является более или менее постоянной в течение достаточного длительного времени (минимум несколько поколений) и которая в той или иной степени (всегда неполной) изолирована от соседних таких же популяций. Конечно, в человеческом обществе и населении любой, достаточно большой территории, практически нелегко выделить отдельные популяции, однако в ряде исследований в пределах практической возможности это необходимо. Следует всегда помнить о различии понятий «население» и «популяция» при демографических, медикостатистических, популяционно-генетических и других подобных исследованиях.

Популяционное изучение хромосомных болезней человека должно ответить на вопросы: какова частота возникновения хромосомных и геномных мутаций в разных популяциях и группах населения, что и на каких сроках отмечается естественным отбором, что составляет наследственный «груз» для общества, какова величина этого «груза».

Несмотря на большое число (свыше 100) описанных хромосомных и геномных аномалий, о клинически определенных формах мы можем говорить только при трисомиях по 21, 17—18 и 13—15-й хромосоме, при аномалиях в половых хромосомах, при делеции короткого плеча хромосом из группы В (синдром «кошачьего крика»). Очевидно, по мере развития цитогенетических исследований в клинике будет описано еще большее число синдромов и болезней, обусловленных хромосомными и геномными мутациями. Частоты по вышеупомянутым хромосомным болезням можно определять в различных группах населения, например у новорожденных, школьников, психически больных, женщин с аменореей и т. д.

Наибольший материал к настоящему времени собран в отношении болезни Дауна и нарушений в половых хромосомах у новорожденных. Сейчас можно с уверенностью говорить о средней частоте у последних болезни Дауна, так как материал в целом охватывает десятки миллионов детей. Один ребенок из 600—700 новорожденных страдает этим заболеванием (А. Г. Буланов с соавторами; Е. Ф. Давиденкова с соавторами; Collman и Stoller, и др.).

Известно, что болезнь Дауна обусловлена либо простой трисомией по 21-й хромосоме (у таких индивидов 47 хромосом), либо транслокационной формой трисомии (46 хромосом, добавочная, 21-я, хромосома соединяется с одной из хромосом в группе 21—22 или 13—15). На основа-

нии обширных кариологических исследований было установлено, что простая трисомия составляет около 95% случаев болезни Дауна и лишь 5% приходится на транслокационную форму (Pfeiffer с соавторами; Wright с соавторами). В популяционном плане это позволяет рассматривать болезнь Дауна как результат нерасхождения хромосом, а не как следствие рекомбинации хромосомного материала у гетерозигот по транслокациям.

Более или менее уверенно мы можем говорить и о частоте нарушений по половым хромосомам у человека. Экспресс-метод диагностики этих болезней (определение полового хроматина) позволяет обследовать большие группы населения. В целом во всем мире обследовано около 100 000 новорожденных на половой хроматин. Частота синдрома Клайнфельтера, по обобщенным данным, составляет 0,17%, синдрома Шерешевского—Тернера (ХО) — 0,03% (Н. П. Бочков с соавторами, 1967; McLean с соавторами).

О географических или популяционных различиях в частотах аномалии по 21-й и половым хромосомам пока говорить не приходится, поскольку в первом случае точность диагностики болезни Дауна, состояние архивных данных, по которым обычно судят о частоте этого заболевания, в разных странах и разных учреждениях, неодинаковы, а во втором случае такая оценка затрудняется недостаточностью материала.

В отношении частот остальных хромосомных болезней мы можем пока говорить лишь ориентировочно. Для трисомии по 17—18-й хромосоме приводится наиболее вероятная частота среди новорожденных — 1 : 4500, для трисомии по 13—15-й хромосоме — 1 : 14 500 (Copen и Erkman).

До последнего времени полагали, что хромосомные мутации у человека являются более редкими событиями, чем геномные. Пока трудно отрицать правомерность такого суждения, но необходимо иметь в виду, что при популяционных исследованиях кариотипа ряд авторов установил факт большой значимости: транслокации и инверсии встречаются в популяции в гетерозиготном состоянии в среднем у 0,5—1% индивидов (Court Brown с соавторами; Hamerton с соавторами). Такая высокая частота гетерозигот по структурным перестройкам имеет большое значение для поддержания уровня хромосомных болезней. В результате сложной рекомбинации хромосомного материала в мейозе у таких лиц в большом проценте случаев будут образовываться аномальные гаметы.

Вновь возникающая мутация, в том числе хромосомная или геномная, имеет, так сказать, свою судьбу. Мутация может передаваться из поколения в поколение на протяжении большего или меньшего срока в зависимости от ее относительной жизнеспособности или элиминироваться в первом поколении. Элиминация может происходить на разных стадиях, начиная с гибели гамет, зигот и кончая смертью взрослого индивида. По сути дела мы очень мало знаем о гибели гамет и зигот с хромосомными и геномными мутациями. Можно, однако, предполагать, что частота гибели зигот составляет значительную часть так называемых доминантных летелей. Известно, что у человека в среднем 50—70% оплодотворенных яйцеклеток погибает очень рано, не развиваясь до регистрации беременности (А. П. Дыбан; Potter). В тех случаях, когда беременность уже началась, судьба мутанта может быть различной. Он может погибнуть на ранних стадиях развития (спонтанные аборт) или поздних (мертворождения) либо достигнуть постнатального периода. Широкое внедрение цитогенетических методов позволило определить частоту гибели эмбрионов с различными хромосомными и геномными мутациями и с этого периода проследить за судьбой мутанта. Установлено, что из всех беременностей около 15% заканчиваются спонтанными абортами (С. М. Беккер; И. И. Жордания). Среди них 20% являются следствием хромосомной или геномной мутации. Кроме того, при медицинских аборт-

тах частота хромосомных аномалий составляет 1—2%. Таким образом, большая часть индивидов с хромосомными и геномными мутациями «отсеивается» на эмбриональной стадии развития.

О летальном действии хромосомных и геномных мутаций в постнатальном периоде можно судить на основании смертности детей с хромосомными аномалиями по сравнению с общей смертностью. Особенно велик этот показатель в раннем возрасте. Так, Oster и Danish на большом клиническом материале показали, что 61% детей с болезнью Дауна умирают в течение 1-го года жизни. По данным Д. К. Верлинской и И. И. Штильбанса, 77% из числа умерших детей с болезнью Дауна приходятся на 1-й год жизни и 94% — на возраст до 2 лет. Большинство больных с трисомиями по 13—15-й и 17—18-й хромосоме также умирает в 1-й год жизни (Smith). Дети с аномалиями половых хромосом в 50% случаев умирают в возрасте до 5 лет (Н. П. Бочков с соавторами, 1966).

Какой бы ни была высокой летальность при хромосомных болезнях, все же определенный процент индивидов достигает взрослого состояния. Если последние не оставляют потомства, то эти случаи можно отнести к мутациям, элиминирующимся в первом поколении. Но иногда у таких людей рождаются дети. Это описано и для аномалий по половым хромосомам, и для болезни Дауна (Stewart и Sanderson; Tagher и Reisman, и др.). Потомство таких индивидов может быть нормальным или анеуплоидным. Поэтому, когда речь идет об оценке частот хромосомных болезней в конкретных популяциях или группах, необходимо иметь в виду факт рождения анеуплоидного потомства у такого рода лиц. Кроме того, следует учитывать и явление мозаицизма.

При изучении хромосомных болезней в популяционном аспекте необходимо соблюдать определенные требования, выполнение которых позволит более полно охарактеризовать данную популяцию в отношении хромосомных болезней и дифференцированно оценить причины возможных различий в частотах и судьбе хромосомных и геномных мутаций. К настоящему времени их в самом кратком виде можно сформулировать следующим образом.

1. Наряду со сведениями о хромосомных болезнях, обязательно должна быть дана подробная характеристика самой популяции и характерных для нее условий жизни. Для многих популяций внешние факторы являются различными и специфичными. Ряд этих факторов может быть, безусловно, мутагенным, в том числе и на хромосомном или геномном уровне. Например, может быть неодинаковым фон (естественный или искусственный), уровень содержания химических мутагенов в пище, воде, воздухе и т. д. Таким образом, от факторов внешней среды, являющихся мутагенными, может зависеть частота возникновения хромосомных аномалий.

Параллельно с описанием факторов внешней среды, необходимо оценить степень миграции населения, которая может влиять на генетическую стабильность популяции. Существенным моментом характеристики популяции является возраст родителей, особенно матерей, поскольку хорошо известна зависимость частоты хромосомных болезней от их возраста (Penrose и др.).

2. Из экспериментальной генетики известно, что некоторые генные и хромосомные мутации значительно увеличивают и частоту нерасхождения хромосом (Н. П. Бочков и Н. В. Глотов). Много случаев семейного предрасположения к хромосомным болезням, связанного с нерасхождением хромосом, описано и у человека (Necht с соавторами; Rosenkranz с соавторами). Поэтому при популяционных изучениях хромосомных болезней необходимо проводить кариологическое обследование родителей пробанда и составлять родословные. Это особенно важно иметь в виду, когда речь идет о семейных случаях хромосомных болезней.

3. Поскольку описаны колебания частот хромосомных болезней во

времени, материал, собранный на протяжении короткого периода, не может характеризовать популяцию. Необходимо проводить исследование на протяжении определенного срока, по-видимому, не менее 5—10 лет.

4. Частота хромосомных аномалий неодинакова на разных стадиях онтогенеза. Поэтому учет их в популяции должен распространяться на все этапы онтогенеза, так как в разных популяциях может быть различной частота спонтанных аборт, мертворождений и т. д., обусловленная другими, не связанными с хромосомными или геномными мутациями, факторами.

Таким образом, в связи с большим общемедицинским и социально-общественным значением хромосомных болезней человека возникает насущная и срочная необходимость всеобщего и точного учета частоты их встречаемости в различных популяциях или группах населения, подробных знаний о судьбе носителя мутации, попыток установления той части их общего числа, которая должна быть отнесена за счет размножения мутантов, и выяснения частот возникновения соответствующих хромосомных и геномных мутаций. Именно поэтому изучение хромосомных болезней человека необходимо проводить не только в экспериментально-теоретическом и клиническом направлениях, но и в популяционном. Это позволит дать более точный прогноз о генетической структуре человеческого общества, т. е. провести своего рода «инвентаризацию» генофонда в отношении хромосомных и геномных мутаций, а также определить возможные потери для будущих поколений, поскольку в отношении данных мутаций сильно действует естественный отбор. У нас имеются особенно благоприятные условия для развертывания популяционных исследований хромосомных болезней, так как на огромной территории нашей страны располагаются многочисленные народности, популяции, изоляты. Радиационные прогнозы в отношении наследственности человека не могут быть точными без популяционного изучения хромосомных и геномных мутаций.

Подводя итог второму направлению в изучении цитогенетических эффектов облучения у человека, необходимо подчеркнуть, что данных по изучению потомства у облученных лиц крайне недостаточно, чтобы даже приблизительно судить о количественной стороне повреждающего действия радиации в отношении зародышевых клеток человека. В этом направлении необходимо развернуть большие исследования. По-видимому, уже сейчас целесообразно разработать и ввести в практику систематическую и правильную с генетической точки зрения регистрацию лиц, подвергающихся хроническому воздействию ионизирующих излучений в любых дозах, и лиц, прошедших курс лучевой терапии. Соответствующие исследования потомства этих лиц позволят дать прямую оценку цитогенетического действия радиации на зародышевые клетки человека.

III. Экспериментальные исследования по влиянию радиации на хромосомы человека

В отличие от первых двух в данном направлении проведено значительное количество исследований, большая часть из них — в опытах *in vitro*. Разумеется экстраполяцию на живой организм полученных *in vitro* данных следует осуществлять с известной долей осторожности. Вместе с тем отмечен однотипный характер хромосомных аберраций, возникающих при облучении соматических клеток животных и человека *in vitro* и *in vivo* (Ishihara и Kumatori; Norman с соавторами, 1962).

Экспериментальные работы по изучению радиационно-индуцированных хромосомных мутаций имеют значение с нескольких точек зрения: 1) для выяснения первичных механизмов действия ионизирующих излучений на хромосомы человека; 2) для количественной оценки цитогенетических эффектов облучения; 3) для выяснения относительной биологи-

ческой эффективности разных видов излучений; 4) для оценки радиозащитных средств; 5) для разработки метода биологической дозиметрии.

Одним из первых вопросов, который решался в опытах на культуре ткани человека, был вопрос о количественной оценке повреждающего действия радиации на наследственные структуры. Он и до настоящего времени остается, пожалуй, одним из главных. Об основных количественных закономерностях поражения хромосом человека ионизирующими излучениями сейчас можно говорить уверенно, поскольку работ в этом плане проведено много. Они выполнены на различных культурах тканей человека (эмбриональной, почечной, кожи, легочной, лимфоцитах) при облучении в широком диапазоне доз с фиксацией клеток в разные сроки после облучения. При этом четко установлена прямая зависимость выхода хромосомных aberrаций от дозы облучения (Н. П. Дубинин с соавторами; Н. П. Дубинин и Л. Г. Дубинина; В. М. Козлов; А. А. Прокофьева-Бельговская с соавторами; Bender; Bender и Gooch; Bell и Baker; Evens; Visfeldt и многие другие).

Что касается определения относительной биологической эффективности разных видов излучений, то цитогенетических работ для определенных заключений еще недостаточно. Необходимо дальнейшее расширение исследований в этом направлении.

Одним из интересных вопросов, разрабатываемых радиационной цитогенетикой, является вопрос о биологической дозиметрии. Учет хромосомных aberrаций как метод биологической дозиметрии был проверен в опытах на животных с полным обоснованием его объективности (И. М. Шапиро и И. Б. Смирнова). Подробное исследование данного вопроса на культуре лейкоцитов человека позволило ряду исследователей определить соответствующие коэффициенты вызывания хромосомных aberrаций и применить их для биологической дозиметрии (Bender и Gooch, 1962; Kelly и Brown; Norman с соавторами, 1964). Этот метод принципиально вполне пригоден для оценки доз облучения, поэтому расширение исследований в этом направлении следует считать весьма перспективным.

Для правильного понимания цитогенетических эффектов облучения у человека важным является решение вопроса о потенциальных повреждениях и процессах восстановления в хромосомах, поскольку в популяциях человека имеют значение малые мощности облучения. Этот вопрос подробно изучался на растениях и на клетках некоторых животных (Н. В. Лучник; Н. В. Лучник и Л. С. Царапкин; Brewen; Dewey и Hamphrey), в отношении же наследственных структур клеток человека он практически не исследован. Примерно также обстоит дело и с выяснением значения условий облучения (фракционирования, мощности дозы) в отношении цитогенетических эффектов в клетках человека.

Таким образом, чтобы добиться более точной оценки значения радиации в медицинской цитогенетике, необходима интенсификация исследований в области экспериментальной радиационной цитогенетики, в первую очередь исследований по выяснению механизмов мутагенного эффекта радиации. Только на этой основе возможны планомерные поиски средств защиты или условий частичного восстановления первичных лучевых повреждений хромосом. Следует чаще проводить опыты по изучению значения соматических мутаций, определению возможности природы некоторых так называемых отдаленных эффектов облучения. Не менее важной задачей является количественная оценка повреждающего действия радиации на наследственные структуры человека, в особенности в условиях действия малых доз при хроническом облучении. И, наконец, следует всемерно развивать новую область — экспериментальную радиационную генетику популяций.

Таким образом, мы очень кратко рассмотрели 3 основных направления исследований по радиационной цитологии и цитогенетике человека.

В настоящее время проблема цитогенетических эффектов облучения у человека находится в стадии интенсивной разработки. Углубленные исследования по этой проблеме будут во многом способствовать прогрессу медицинской генетики в целом.

ЛИТЕРАТУРА

- Беккер С. М. Патология беременности. Л., 1964. — Бочков Н. П., Антошина М. М., Стонова Н. С. Цитология, 1966, в. 2, 215. — Бочков Н. П., Буланов А. Г., Блошанский Ю. М. и др. Генетика, 1967, в. 5, с. 57. — Бочков Н. П., Глотов Н. В. Там же, 1967, в. 3, с. 171. — Буланов А. Г., Церцвадзе Г. Г., Голодец С. Г. Там же, 1967, в. 1, с. 131. — Верлинская Д. К., Штильбанс И. И. В кн.: Болезнь Дауна. Л., 1966, с. 166. — Давиденкова Е. Ф., Штильбанс И. И., Верлинская Д. К. Педиатрия, 1965, № 2, с. 67. — Дубинин Н. П., Керкис Ю. Я., Лебедева Л. И. Докл. АН СССР, 1961, т. 138, № 5, с. 1212. — Дубинин Н. П., Дубинина Л. Г. Радиобиология, 1963, в. 2, с. 181. — Дыбан А. П. Очерки патологической эмбриологии человека. Дисс. докт. Л., 1959. — Жордания И. Ф. БМЭ. М., 1956, т. 1, с. 22. — Козлов В. М. Радиобиология, 1964, в. 6, с. 840. — Лучник Н. В., Царапкин Л. С. Докл. АН СССР, 1959, т. 124, № 1, с. 213. — Лучник Н. В. В кн.: Защита и восстановление при лучевых повреждениях. М., 1966, с. 118. — Прокофьева-Бельговская А. А. Вестн. АН СССР, 1966, № 7, с. 76. — Прокофьева-Бельговская А. А., Горская Л. Ф., Дубинина Л. Г. и др. Радиобиология, 1964, в. 5, с. 708. — Стонова Н. С., Гринберг К. Н., Никитушкина Т. Г. Цитология, 1966, в. 2, 259. — Тимофеев-Ресовский Н. В. Труды Ин-та биологии. Свердловск, 1962, в. 22, с. 77. — Шапиро И. М., Смирнова И. Б. Докл. АН СССР, 1961, т. 138, № 4, с. 945. — Эфронсон В. П. Бюлл. Московск. о-ва испытателей природы. Отд. биол., 1961, т. 66, в. 3, с. 150. — Bender M. A., Science, 1957, v. 126, p. 974. — Bender M. A., Gooch P. C., Radiat. Res., 1962, v. 16, p. 44. — Idem, Ibid., 1963, v. 18, p. 389. — Idem, Proc. nat. Acad. Sci. (NSA), 1962, v. 48, p. 522. — Bell A. G., Baker D. G., Canad J. Genet. Cytol., 1962, v. 4, p. 340. — Bloom A. D., Tjio J. H., New Engl. J. Med., 1964, v. 270, p. 1341. — Boyd E., Buchanan W. W., Lennox B. L., Lancet, 1961, v. 1, p. 977. — Brewen J. C., Proc. nat. Acad. Sci. (USA), 1963, v. 50, p. 322. — Buckton K. E., Jacobs P. A., Court Brown W. M. et al. Lancet, 1962, v. 2, p. 676. — Carr D. H., Am. J. Obstet. Gynec., 1967, v. 97, p. 115. — Collman R. D., Stoller A., Am. J. publ. Hlth., 1962, v. 52, p. 813. — Conen P. E., Bell A. G., Aspin N., Pediatrics, 1963, v. 31, p. 72. — Conen P. E., Erkman B., Am. J. hum. Genet., 1966, v. 18, p. 367. — Court Brown W. M., Dall R. B. В кн.: Modern Trends in Occupational Health. London, 1960, p. 133. — Court Brown W. M., Jacobs P. A., Tough I. M. В кн.: Human Radiation Cytogenetic. Amsterdam, 1967, p. 115. — Cox D. W., Am. J. hum. Genet., 1964, v. 16, p. 214. — Dewey W. C., Humphrey R. M., Exp. Cell Res., 1964, v. 35, p. 262. — Ellis J. R., Sci. Progr., 1964, v. 52, p. 205. — Evans H. J. В кн.: Human Radiation Cytogenetic. Amsterdam, 1967, p. 20. — Hamerton J. L., Taylor A. Y., Angell R. et al. Nature, 1965, v. 206, p. 1232. — Hecht F., Bryant J. C., Gruber D. et al. New Engl. J. Med., 1964, v. 271, p. 1081. — Ishihara T., Kumatori T., Acta haemat. jap., 1965 v. 28, p. 291. — Kelly S., Brown Ch. D., Am. J. publ. Hlth., 1965, v. 55, p. 1419. — Китабатакэ Т., Окумура Ю., Jap. J. hum. Genet., 1966, v. 11, p. 79. — Macht S. H., Lawrence P. S., Am. J. Roentgenol., 1955, v. 73, p. 442. — MacIntyre M. N., Dobyns B. M., J. clin. Endocr., 1962, v. 22, p. 1171. — MacLean N., Harnden D. G., Court Brown W. M. et al. Lancet, 1964, v. 1, p. 286. — Marsch W., Nideralt G., Gropp A., Dtsch. med. Wschr., 1965, Bd 90, S. 2205. — Massimo L., Vianello M. G., Dagna-Bricarelli F., Acta Genet. med. (Roma), 1965, v. 14, p. 282. — Moorhead P. S., Nowell P. C., Mellman W. J. et al. Exp. Cell Res., 1960, v. 20, p. 613. — Nofal M. M., Beierwaltes W. H., J. nucl. Med., 1964, v. 5, p. 840. — Norman A., Ottoman R. E., Veomett R. C., Radiology, 1962, v. 79, p. 115. — Norman A., Ottoman R. E., Sasaki M. et al. Ibid., 1964, v. 83, p. 108. — Norman A., Sasaki M., Ottoman R. E. et al. Radiat. Res., 1964, v. 23, p. 282. — Idem, Blood, 1966, v. 27, p. 706. — Oster J., Dan. med. Bull., 1956, v. 3, p. 158. — Penrose L. S., Brit. med. Bull., 1961, v. 17, p. 184. — Pfeiffer R. A., Hahler E., Mschr. Kinderheilk, 1964, Bd 112, S. 318. — Potter E. L., Clin. pediat. (Bologna), 1962, v. 1, p. 73. — Rosenkranz W., Falk W., Pichler A. et al. Helv. paediat. Acta, 1964, v. 19, p. 444. — Sasaki M., Ottoman R. E., Norman A., Radiology, 1963, v. 81, p. 652. — Schmickel R., Am J. hum. Genet., 1967, v. 19, p. 1. — Smith D. W., Am. J. Obstet. Gynec., 1964, v. 90, p. 1055. — Stewart J. S. S., Sanderson A. R., Lancet, 1960, v. 2, p. 21. — Tagher P., Reisman E., Obstet. and Gynec., 1966, v. 27, p. 182. — Tough I. M., Buckton K. E., Baikie A. G. et al. Lancet, 1960, v. 2, p. 849. — Visfeldt J., Acta radiol. (Stockh.), 1964, v. 2, p. 95. — Warren Sh., Meisner L., J. A. M. A., 1965, v. 193, p. 101. — Wright S. W., Day R. W., Müller H. et al. J. Pediat., 1967, v. 10, p. 420.