

Вагітні жінки з високим рівнем цезію¹³⁷ і високою частотою вроджених аномалій поблизу Чорнобиля

Володимир Вертелецький¹, Любов Євтушок^{1,2}, Наталія Зима-Закутня^{1,3}, Сергій Лапченко¹, Ілля Кузнецов⁴, Олександр Комов⁵, Зоряна Сосинюк^{1,2}, Діана Ахмеджанова^{1,3} і Богдана Євтушок^{1,2}

¹Програми запобігання вродженим вадам ОМНІ-мережі, Україна, ²Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр, Рівне, Україна, ³Хмельницький перинатальний центр, Хмельницький, Україна, ⁴Кафедра фізіології людини і тварин Східноєвропейського університету, Луцьк, Волинь, Україна, ⁵Рівненська обласна санітарно-епідеміологічна станція, Рівне, Україна

Визначення і аббревіатури

¹³⁷Цезій або ¹³⁷Cs – одна з найрозповсюдженіших і найзручніших для вимірювання радіоактивних речовин (радіонуклідів), що виділяються атомними ланцюговими реакціями, цей радіонуклід подібний до калію, вони однаковим чином інкорпуються і зв'язуються тканинами організму; ⁹⁰Стронцій або ⁹⁰Sr – радіонуклід, що часто зустрічається і виділяється атомними ланцюговими реакціями, його схожість до кальцію сприяє його довготривалому накопиченню в кістках і збільшенню пошкодження кісткового мозку від ІР (іонізуючої радіації), що призводить до лейкемій; АБСС (Комісія з вивчення жертв атомного бомбардування) – створена урядом США для вивчення впливу вибухів атомних бомб в Хіросімі та Нагасакі; біота – жива матерія; аненцефалія – рання вроджена аномалія рострального (головного) кінця невральної трубки, з якого розвивається, серед інших структур, головний мозок і сітківка ока; анофтальмія – відсутність очних яблук; бластула – рання стадія заплідненого яйця, бластопатії – це аномалії заплідненого яйця до його імплантації в матці і початку ембріональному розвитку; Бк або беккерель – одиниця радіації, що відображає енергію, виділену внаслідок розпаду атомів; ВА – вроджені аномалії, в даному дослідженні включають в себе, головним чином, візуально очевидні структурні аномалії, виявлені фетальною пренатальною ультразвуковою діагностикою або шляхом клінічного огляду від народження до одного року; канцероген – дивись текст; епігенетика – дивись текст; процес, що призводить до зміни експресії генів, але не до зміни самого генетичного коду; FASD – розлади спектру фетального алкогольного синдрому; ІАЕА – Міжнародне агентство з атомної енергетики (МАГАТЕ); іонізуюча радіація або ІР – радіація, енергії якої достатньо, щоб визволити електрони чи молекули з позитивним або негативним електричним зарядом (іонізація) в речовині, на яку вона подіяла; мікроцефалія – зменшення розміру голови, в цьому дослідженні, щонайменше на два стандартні відхилення нижче середнього для статі і віку значення; мікрофтальмія – малі очні яблука; ІРПА або Міжнародна організація захисту від радіації; мілізіверт або mSv – вирахована одиниця чи непряма оцінка біологічного впливу іонізуючого випромінювання; mSv – дивись мілізіверт; М/М – мікроцефалія і/або мікрофтальмія; мутаген – дивись текст; дефекти невральної трубки – аномалії, спричинені змінами розвитку невральної трубки, з якої розвивається головний і спинний мозок; не-П або не-Полісся – регіон Рівненської області, що залишився

після виключення семи районів, класифікованих як **Полісся**; **ВНТ** – дивись дефекти невральної трубки; **АЕС** – атомна електростанція або комплекс, який в Україні зазвичай включає «атомне місто»; **П** чи **Полісся** або Прип'ятські болота – назва заболочених рівнин басейну річки Прип'ять та двох її приток, ґрунти семи районів Полісся є піщаними, фактор, що збільшує переміщення радіонуклідів з ґрунту в харчовий ланцюг; **радіонукліди** – хімічні молекули, що містять нестабільні атоми (нукліди), які розпадаються і виділяють енергію, головним чином іонізуюче випромінювання; **spina bifida** – незакриття дистальної чи каудальної частини невральної трубки – серйозна аномалія, що спричиняє параліч нижніх кінцівок, паралізовані пацієнти часто виживають; **тератогени** – дивись текст; **UNSCEAR** – Науковий комітет ООН з питань впливу ядерного випромінювання; **WBC** – інкорпорована організмом іонізуюча радіація, в цьому дослідженні показує виключно інкорпорований ^{137}Cs ; **ВООЗ** – Всесвітня організація охорони здоров'я.

Реферат

Ми описуємо популяційні частоти вроджених аномалій в Рівненській області України. Ці частоти є значно вищими в північній частині Рівненської області, що має назву Полісся, яке забруднена Чорнобильською іонізуючою радіацією. В цьому регіоні заболочених лісів, який також має назву «Прип'ятські болота», ґрунти відрізняються від не-Полісся. Ґрунти в Поліссі швидше переносять $^{137}\text{цезій}$ до рослин, ніж ґрунти в не-Поліссі. Частоти деяких превалюючих серед осіб жіночої статі вроджених аномалій і рівні інкорпорованої іонізуючої радіації є вищими ніж в не-Поліссі. Підвищені частоти вроджених аномалій належать до категорії бластопатій, котрі виникають до імплантації заплідненого яйця (бластули) в матці чи під час початкових стадій ембріонального розвитку. Серед цих бластопатій є зрощені близнюки, сакральні тератоми (ембріональні пухлини нижньої частини хребта), вади невральної трубки (серед інших, аненцефалія і spina bifida) і мікроцефалія/мікрофтальмія (зменшені розміри голови і/або зменшені розміри очних яблук). Ці підвищені частоти бластопатій є незмінними в часі і одними з найвищих в Європі.

Наші вимірювання іонізуючої радіації обмежуються рівнями $^{137}\text{цезію}$. Тим не менше, ми виявили $^{90}\text{стронцій}$ в бадиллі картоплі, вирощеній в Поліссі. Інші дослідження виявили високі рівні тритію в річці Прип'ять, які очевидно походять з викидів однієї з або обох атомних електростанцій в Рівненській області. Середній рівень $^{137}\text{цезію}$, інкорпорованого 3,865 вагітними жінками в Поліссі, був 40.4, а серед вагітних жінок в не-Поліссі – 11.3 бекерелів на кілограм ваги тіла. Рівні інкорпорованого $^{137}\text{цезію}$ з часом значно підвищились.

Всебічний аналіз пренатального впливу алкоголю, іншої вагової причини вроджених аномалій, не показав різниці між Поліссям і не-Поліссям.

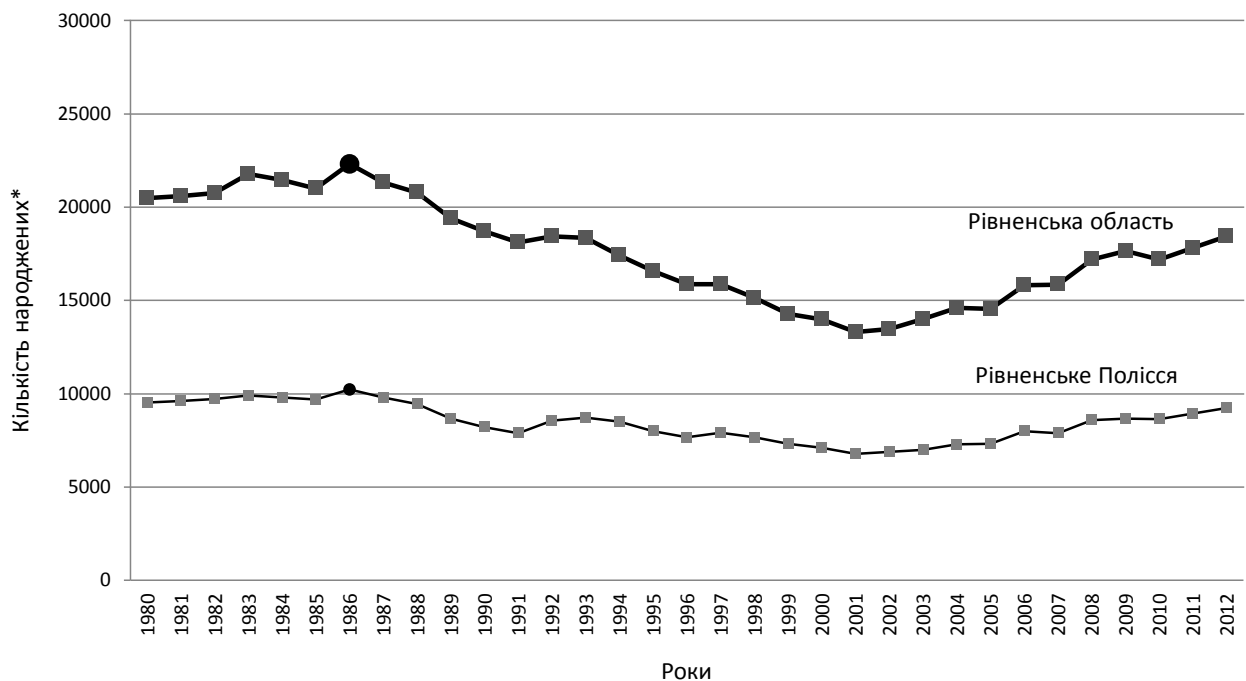
Знахідки в Рівненській області є результатом дескриптивних епідеміологічних досліджень, які ведуться з метою виявлення зв'язків, що будуть вивчатись під час проспективних досліджень по типу «причина-наслідок». Співпадиння підвищення популяційних частот бластопатій і підвищених рівнів інкорпорованого $^{137}\text{цезію}$ вагітними жінками наводить на думку про асоціацію, хоча це і не є доказом причинно-наслідкового зв'язку. Спостереження в Рівненській області є достатньо переконливі, щоб виправдати

майбутні дослідження специфічних причин-специфічних наслідків. На наш погляд, проведення одночасних паралельних досліджень в Рівненській області і на територіях Японії, що зазнали впливу Фукусімської катастрофи, ймовірно пришвидшить і розширить розуміння впливів ІР на ембріон людини.

Супутня інформація

Чорнобиль (російською Чернобыль)

Незабаром після Чорнобильської катастрофи 1986 року відбулися розпад Радянського Союзу і проголошення незалежності України. Індексом надзвичайних соціальних впливів цих подій на населення Рівненської області є стрімке падіння частоти народжень, яке до сьогодні залишається нижчим від показників, що були до аварії на атомній електростанції (АЕС) імені Володимира Леніна, котру стали називати Чорнобильською АЕС.



*Включає живо- і мертвонароджених

● Чорнобильська катастрофа

Малюнок 1. Частоти народжень в Рівненській області і в поліському регіоні.

Експерти Радянського Союзу і МАГАТЕ (Міжнародне агентство з атомної енергетики) визначили території, котрі найбільше зазнали впливу опадів Чорнобильської іонізуючої радіації (ІР). З невідомих причин вони проігнорували Полісся (П), регіон Рівненської області України. П'ять років по тому, в 1991 році, під час подій, що призвели до незалежності України, ця помилка була виправлена (Закон № 106, 1991). Сьогодні визнається, що населення Полісся є серед найбільш постраждалих від Чорнобильської ІР в Україні (Likhtarev та ін. 1996, 2000; Zamostian та ін. 2002). Також стало очевидним те, про що описано нижче, що ці експерти навряд чи звертали увагу на вплив ІР на розвиток людського

ембріону. Щоб прояснити вплив ІР на результат вагітності, група однодумців - лікарів і вчених - створила коло, що розвинулось в організацію під назвою ОМНІ-мережа, зареєстровану в Києві, і яка є міжнародною, некомерційною організацією (Wertelecki 2006). Серед цілей ОМНІ-мережі є підтримка майже однакових проєктів в Рівненській та двох сусідніх областях - реєстрів новонароджених і візуально виявлених випадків вроджених аномалій (ВА). Паралельно проводилось дослідження пренатального впливу алкоголю і виявлення розладів спектру фетального алкогольного (FASD) (Wertelecki 2006; Mattson та ін. 2010, Wertelecki та ін. 2014).

Полісся і поліщуки в Рівненській області

Близько половини населення Рівненської області заселяють заболочені місцевості, відомі як Полісся або Прип'ятські болота, які є долинами в басейні річки Прип'ять і її приток, що протікають через низини Полісся (Малюнки 2, 3, 4).



Річка Прип'ять – затоплені рівнини і болота

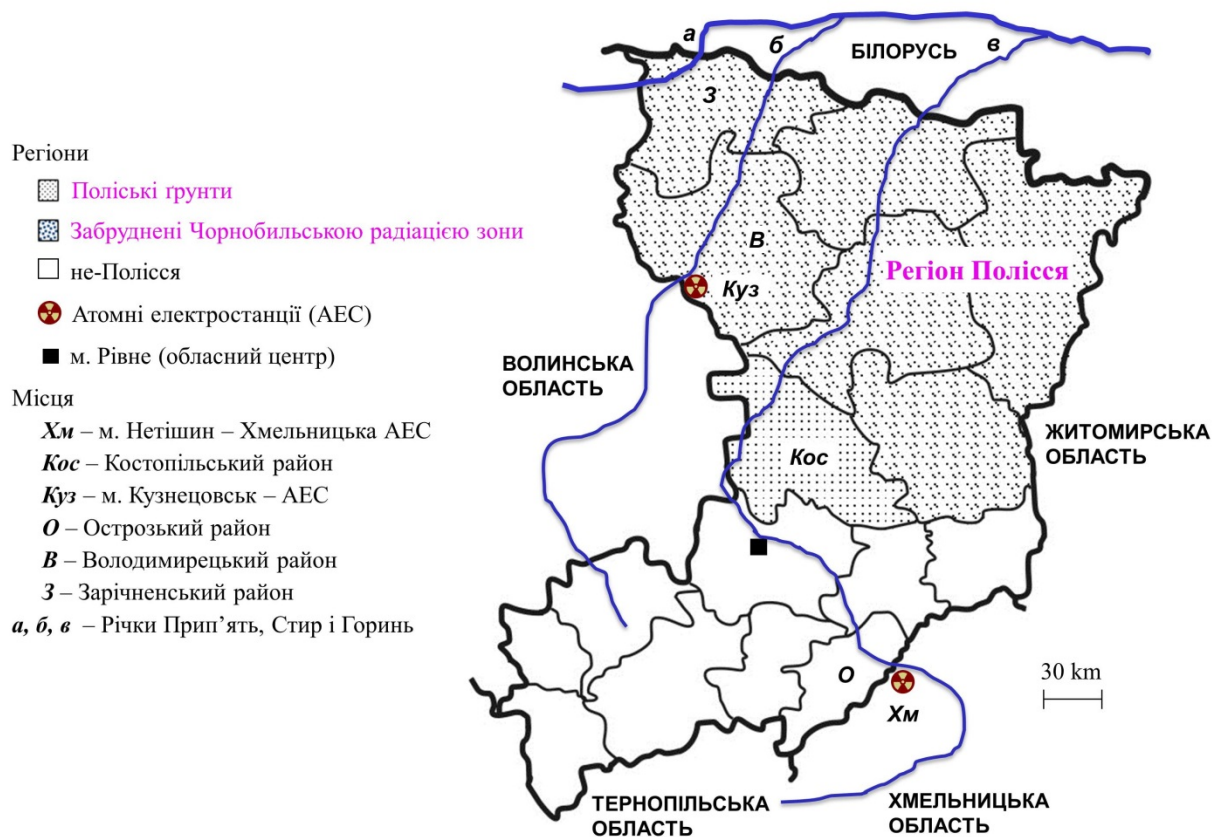
Малюнок 2. Поліські низини є сприятливими для ізолюваного способу життя і мають бідно насичені мінералами ґрунти.

Серед поліщуків високі частоти ізономії прізвищ свідчать про високі частоти ендогамії, що означає вищі частоти кровної спорідненості майбутнього подружжя (Colantonio та ін. 2003). Зовнішній вплив ІР в П є мінімальним. Внутрішній вплив відбуваються переважно через вдихання і ковтання. Малоймовірно, що часто публіковані дані про очікуваний вплив ІР в П, які зазвичай посиляються на дані про харчування в інших регіонах, можуть бути неістотними, беручи до уваги як соціальне середовище в П, так і характеристики ґрунтів. Вологі і болотисті ґрунти в П поєднані з найвищим коефіцієнтом

перенесенням ^{137}Cs з ґрунту в біоту України. Попередні дослідження в П показали, що щоденне поглинання ^{137}Cs вагітними жінками перевищує граничні безпечні норми, встановлені українським законодавством, які становлять 3400 і 14800 Бк (беккерелів) для дітей віком до 14 років і дорослих, відповідно (Dancause та ін. 2010). З 1986 року ізольоване корінне населення Полісся продовжує піддаватись впливу забрудненого ІР повітря, диму та води. Більше того, поліщуки та їх діти фактично не мають альтернативи споживанню води, добутої з неглибоких колодязів та місцевої вирощеної їжі, забрудненої ІР. Дим від спалювання біомаси, лісових пожеж і спалювання деревини для приготування їжі та обігріву є очевидним в П. Дим є одним з факторів, що мобілізує ІР, а її опади змінюють забрудненість ґрунту. В П, приблизно 67 відсотків сімей спалюють місцеву деревину для приготування їжі та обігріву. Радіоактивний дим вдихається як дорослими, так і їхніми дітьми. Сім'ї також використовують попіл для удобрення своїх присадибних ділянок, що збільшує концентрацію ^{137}Cs в такому ґрунті, а власноруч-вирощені і місцеві продукти споживаються усією сім'єю і домашніми тваринами. Під час збору урожаю жінки, серед яких є багато вагітних, спалюють залишки рослин, що призводить до мобілізації радіонуклідів, котрі потім вдихаються з димом. Бадилля картоплі, вирощене в П, яке потім можуть спалити, містить ^{137}Cs і ^{90}Sr (стронцій). Фактично, ^{137}Cs діє на усіх немовлят, народжених в П, від самого їх зачаття. Зростає кількість їх батьків, які також від самого їх зачаття зазнають впливу ^{137}Cs .



Малюнок 3. Схематична карта України, районів, що постраждали від Чорнобиля, і Рівненської області.



Малюнок 4. Схематична карта Рівненської області, поліських ґрунтів, районів, що зазнали впливу Чорнобиля і розташування двох атомних електростанцій.

Попередні дослідження

Більшість досліджень впливу Чорнобильської ІР на здоров'я в Україні, а також і в світі, зосереджені на дорослих і на збільшенню у них ризику розвитку раку. Небагато є незалежних досліджень популяційної частоти ВА. EUROCAT, консорціум систем моніторингу ВА в Європі, провів дослідження серед населення, що проживало на територіях Європи, віддалених від Чорнобиля. Результати не показали впливу Чорнобильської ІР на частоту ВА в цих віддалених від катастрофи районах (Dolk & Nichols 1999). Інші численні дослідження відносно невеликих груп пацієнтів показали підвищення частоти ВА, особливо, вад невральної трубки (ВНТ), але ці результати були відкинуті або проігноровані з цілого ряду причин. Ми не знаємо про інші незалежні довготривалі популяційні дослідження частоти ВА у населення, котре проживає у відносній близькості до місця розташування Чорнобиля.

Поняття властиві термінам «тератоген», «мутаген» і «канцероген»

Поняття «тератоген», як воно вживається в цьому звіті, було закріплено після подій в Хіросімі та Нагасакі, за якими декількома роками пізніше сталися глобальна епідемія червонички і інтенсивне розповсюдження препарату «талідомід». Стало очевидним, що як

краснуха, так талідомід, були зв'язані з кластерами характерних ВА, які отримали назву «червоничкова фетопатія» і «талідомідна фетопатія». Також стало очевидним, що пренатальний вплив червонички і талідоміду не можна було віднести ні до генетичних, ні до канцерогенних факторів. Через те, що ІР є також причиною характерних ВА, таких як, між іншими, мікроцефалія і катаракта, а також генних мутацій і раку, можна зробити висновок, що ІР має тератогенний, мутагенний і канцерогенний вплив. Після цих фундаментальних подій стало зрозуміло, що багато ліків і засобів, таких як алкоголь, є тератогенними, але вони не є причиною генетичних змін, таких як генні мутації, чи канцерогенезу.

Мутагени, коротко кажучи, є агенти, що видозмінюють генетичний код клітин, спричиняючи їх загибель, тератогенні зміни, безпліддя, спадкові порушення і в деяких випадках канцерогенез.

З появою терміну «епігенетика» з'явилась додаткова перспектива. По суті, в контексті впливу ІР, це поняття стосується спадкових змін, що виникли не через мутації геномного коду, а відображають її вплив на регуляторні механізми експресії генів.

Безсумнівно, ми не можемо сприйняти, що тератогенний, мутагенний і епігенетичний вплив сильної, інтенсивної і короткотривалої зовнішньої дії ІР від вибухів в Хіросімі-Нагасакі є еквівалентним чи навіть подібним до впливу ІР в Рівненській області, про що йдеться в твердженнях МАГАТЕ і ВООЗ (Всесвітня організація охорони здоров'я). Як буде детальніше описано пізніше, ці агентства стверджують, що вплив ІР в Рівненській області є занадто низьким, щоб бути причиною росту частоти ВА. Незалежно від такої екстраполяції оцінок Хіросімі-Нагасакі до Чорнобиля і віднедавна до Фукусімі-Даїчі, в Рівненській області частоти ВА є серед найвищих в Європі. Стосовно радіонуклідів, виділених Чорнобильським вибухом, їхнє різноманіття і різна хімічна природа призводять до різноманітних способів їх інкорпорації вагітними жінками і їхніми ембріонами. Вплив Хіросімі-Нагасакі був зовнішнім, часто інтенсивним і короткотривалим. В Рівненській області ІР є хронічною з низькою загальною інтенсивністю або високою інтенсивністю в окремих місцях ембріону. Більше того, чутливість ембріональних тканин до тератогенності ІР є неоднаковою і залежить від стадії їх розвитку. Фактично всі вагітні жінки, що народились в Поліссі після Чорнобильської катастрофи 1986 року, і всі їхні ембріони знаходяться під дією радіонуклідів з самого зачаття.

Вступ

Чорнобильська катастрофа 1986 року є серед найбільших катастроф спричинених людиною, де вивільнена іонізуюча радіація (ІР) продовжує чинити негативний вплив на екологію, соціальне благополуччя і людське здоров'я на величезних територіях Європи. Межі і вплив катастрофи у Фукусімі-Даїчі в Японії є також величезними. Описані тут спостереження можливо могли б бути релевантними, хоча б частково, для дослідження впливів ІР в Японії.

Більшість досліджень впливу Чорнобильської ІР, включаючи і цю доповідь, є обмежені вимірюваннями ¹³⁷Cs. Вплив ІР від інших радіонуклідів здебільшого залишився

неврахованим. Цей недолік проілюстрований нашими спостереженнями значних рівнів ^{90}Sr в бадиллі картоплі в Поліссі. Потенціал вивільнених радіонуклідів двома АЕС по сусідству з мешканцями Рівненської області є також фактором, який потрібно брати до уваги (Малюнки 1 і 2).

Крім ІР, іншим поширеним тератогеном в Рівненській області є алкоголь. Ми проводимо дослідження вживання алкоголю матерями і його впливу на ембріональний розвиток (Вертелецький та ін. 2014).

Програма моніторингу ВА в Рівненській області є повноправним партнером EUROCAT, мережі програм, що поділяє спільні цілі та методології (EUROCAT Guide 1.4 and reference documents 2013). Ця мережа сприяє порівнянню типів і частот ВА в Рівненській області з тими, що виявлені в інших місцях Європи.

Методи і популяція

Щоб оцінити вплив ІР, ми порахували в бекерелях (Бк) рівні інкорпорованого ^{137}Cs . Ми проаналізували 44438 результатів вимірювання інкорпорованої радіації, отриманих в 2001-2013 роках від амбулаторних хворих, які добровільно перенесли цю процедуру. Ця група включає осіб віком від 20 років і вагітних жінок будь-якого віку. Було 6425 вагітних жінок будь-якого віку і з відомою масою тіла. Офіційна найвища норма інкорпорованої радіації в Україні становить 3700 Бк і 14800 Бк для осіб віком до 15 років і для дорослих, відповідно. Додаткова інформація на цю тему підсумована в Таблиці 1.

Популяційний моніторинг частоти ВА був розпочатий в 2000 році. Кожний новонароджений в Рівненській області і ті, що мали очевидні ВА від народження до першого року життя, реєструвались в неонатальному реєстрі і у відповідному реєстрі ВА.



Малюнок 5. Ранні аномалії або бластопатії (виникли до моменту імплантації заплідненого яйця або раннього ембріогенезу). Зображені зрощені близнюки (зліва); сакральна тератома (зверху посередині); аненцефалія (внизу посередині); і асоціація аненцефалії-іненцефалії-

омфалоцеле (внизу справа). Ці бластпатії є переважаними серед жіночої статі (див. текст).

Інкорпорована радіація цезію¹³⁷ була вирахувана єдиним пристроєм, спектрометром, вмонтованим в крісло і каліброваним щорічно Київським центром метрології (Kyiv Metrology Center reference); методи вимірювання були визначені Київським Інститутом Екології (SVITCH-M3 “SKRINNER” User Manual 1992992); підрахунки були записані в Бк; записи нижчі 100 Бк були виключені з досліджень; в дослідження включені повторні вимірювання деяких осіб. Аналіз вимірювань інкорпорованої радіації і частот ВА були сфокусовані на визначенні контрастів між Поліссям (П) і решти території Рівненської області або не-Поліссям (н-П). Додаткові дослідження проводились в двох районах, що знаходяться найближче до атомних електростанцій (АЕС). Першим є Володимирецький район в П, який включає місто Кузнецовськ, як невід’ємний компонент Рівненської АЕС. Другим є Острозький район в н-П, котрий прилягає до Хмельницької АЕС. Детальніші описи досліджень інкорпорованої радіації подані в іншій статті (в пресі).

Популяційний моніторинг вроджених аномалій, класифікація і кодування проводились за методами, розробленими EUROCAT (EUROCAT Guide 2013). Кожне немовля, народжене в Рівненській області, реєструється в неонатальному реєстрі, а ВА, виявлені серед мертвонароджених і живонароджених до однорічного віку, заносяться в окремий реєстр. До категорії мікроцефалії включаються випадки з потилично-лобним обводом голови з щонайменше трьома стандартними відхиленнями нижче норми для віку і статі і виключають випадки голопрозенцефалії. Мікрофтальмія і анофтальмія об’єднані в одну категорію. Випадки синдрому Дауна включають осіб, котрі були діагностовані виключно клінічно. Популяційні частоти ВА, виявлених пренатально або до одного року життя, були підраховані на 10000 живонароджених. І нарешті, для аналізу і створення діаграм було використано статистичне програмне забезпечення R (<http://www.r-project.org/>).

Результати

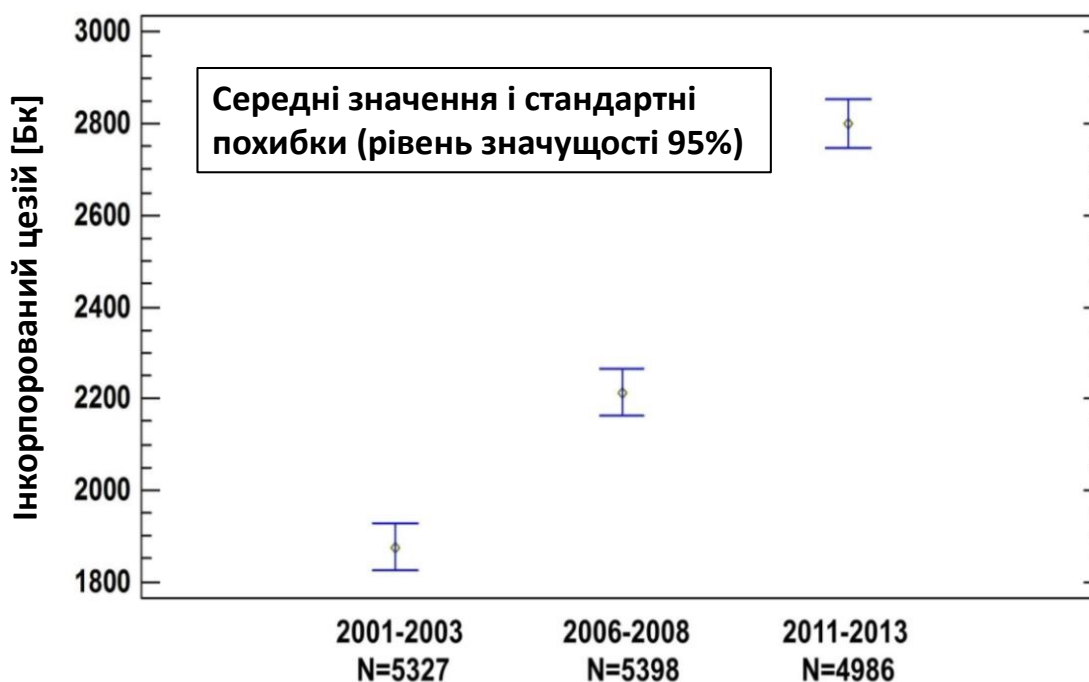
Інкорпорована радіація

Чисельність і місце проживання осіб, які пройшли процедуру вимірювання інкорпорованої радіації, показані в таблиці 1. Взагалі, інкорпорована радіація в чоловіків є вищою від жінок. Вага тіла жінок однакового віку є однаковою в Поліссі і в не-Поліссі. Хоча середня кількість інкорпорованої радіації в Поліссі і в не-Поліссі значно відрізняються, всередині П і всередині н-П діапазони значень цілком подібні. Інкорпорована радіація у вагітних жінок є вищою, ніж у жінок взагалі, і часто наближається або перевищує таку в чоловіків. Інкорпорована радіація у Володимирецькому районі є серед найвищих в Поліссі, а в Острозькому районі, в не-Поліссі, є найнижчою в Рівненській області. В місті Кузнецовську Володимирецького району середній рівень інкорпорованої радіації в чоловіків, жінок і вагітних жінок є набагато нижчим, ніж на решті території району. Пуассоновська регресія всіх даних інкорпорованої радіації у Володимирецькому районі з підставним кодуванням для Кузнецовська призводить до дуже істотного 60% зниження рівня інкорпорованої радіації в Кузнецовську, ніж на решті території Володимирецького району ($P < 0.0001$) (Таблиця1).

Таблиця 1. Інкорпорований цезій 137 в Рівненській області

Категорія	Полісся	Не-Полісся	Місто Кузнецовськ	Володимирецький район ⁽⁴⁾	Острозький район
Інкорпорована радіація (≥ 100 Вq ^{137}Cs)					
Кількість чоловіків ⁽¹⁾ (2001-2013)	6520	3266	825	432	268
Серединне значення, Вq	1516	379	1250	2918	307
Середнє значення, Вq	2663	519	1391	3414	413
Кількість жінок ⁽²⁾ (2001-2013)	23628	11024	2013	2163	1207
Серединне значення, Вq	1486	404	1117	2425	341
Середнє значення, Вq	2352	523	1164	2918 ⁽⁵⁾	493
Вагітні ⁽³⁾ жінки (2011-2013)	3865	2560	90	507	377
Серединне значення, Вq	1942	594	1428	2197	507
Середнє значення, Вq	2655	744	1460	2533	703

(1) Від 20 років; (2) включає жінок 20-річного віку і вагітних жінок будь-якого віку; (3) вагітні жінки з відомою вагою; (4) не включає місто Кузнецовськ; (5) середній рівень інкорпорованої радіації всього району складає 2072.

Малюнок 6. Часові тренди інкорпорованої радіації ^{137}Cs у жінок, що проживають в Поліссі.

Інкорпорована радіація у жінок з П і н-П з 2001 року до 2013 року демонструє велику різницю. В жінок з П і н-П середній рівень інкорпорованої радіації 2352 і 523 Бк, відповідно. Є також статистично істотне часове зростання в Поліссі ($P < 0.0001$), зображене на Малюнку 6 вище, і статистично неістотне зростання в не-Поліссі ($P=0.09$, не показано).

Дія ^{137}Cs на вагітних жінок протягом 2011-2013 років визначалась за допомогою вимірювання інкорпорованої радіації і ваги тіла (кг) жінок з Полісся (всього 3865) і не-Полісся (всього 2560). В П специфічна активність розташувалась від 1.4 до 629 Бк/кг з середнім показником 40.4 Бк/кг. Щоб визначити часовий тренд була використана Пуассоновська регресія. Середня активність цезію щорічно зростала на $6.3 \pm 1.8\%$ ($P=0.0006$). В н-П специфічна активність розташувалась від 0.9 до 207 Бк/кг з середнім показником 11.3 Бк/кг і щорічним зниженням на $15 \pm 2\%$ ($P < 0.0001$). На вимогу можуть бути надані детальніші результати аналізу інкорпорованої радіації.

Частоти вроджених аномалій

Кількість живонароджених, осіб з ВА і відповідні частоти представлені в Таблиці 2. Частоти ВНТ і мікроцефалії/мікрофтальмії (М/М) в П і н-П були 24.1 і 17.5, 8.6 і 5.2, відповідно, що становить статистично значущий контраст ($P = 0.0014$ і $P = 0.005$, відповідно). Ця різниця була стійкою протягом багатьох років.

Таблиця 2. Кількість і частоти вроджених аномалій в Поліссі.

Категорія	Полісся		Не-Полісся		Володимирецький район ⁽¹⁾		Острозький район	
Живонароджені (2000-2012)	98069		99429		21671		5636	
Вроджені аномалії	N	Частота	N	Частота	N	Частота	N	Частота
ВНТ ⁽²⁾	236	24.1	174	17.5	57	26.3	18	31.9
М/М ⁽³⁾	84	8.6	52	5.2	23	10.6	6	10.6
Розщілина губи з/без піднебіння ⁽⁴⁾	97	9.9	108	10.9	21	9.7	10	17.7
Синдром Дауна ⁽⁴⁾	156	15.9	142	14.3	33	15.2	6	10.6

Скорочення: ВНТ, вади невральної трубки; М/М, мікроцефалія і/або мікрофтальмія.

(1) Включає місто Кузнецовськ; (2) включає одну особу з М/М з Володимирецького району в Поліссі; (3) виключає 8 осіб з голопрозенцефалією і включає 6 осіб з розщілиною губи з/без піднебіння з Полісся і 3 з не-Полісся, один з яких з Острозького району; (4) включає осіб з ВНТ або М/М, вказаних вище.

Для подальшого статистичного аналізу були об'єднані випадки ВНТ і М/М. Логістична регресія на рівні району (7 районів в Поліссі, 9 в не-Поліссі) була використана, для того, щоб перевірити залежність частот вад розвитку від інкорпорованої радіації. Для того, щоб перевірити будь-яку систематичну різницю частот в Поліссі і не-Поліссі було використане підставне кодування. Також були досліджені можливі надмірні частоти в двох районах, наближених до АЕС, Володимирецькому в Поліссі і Острозькому в не-Поліссі, у порівнянні з частотами в Поліссі і не-Поліссі. Було виявлено дуже значуще (58%) перевищення в Поліссі проти не-Полісся ($P=0.0004$). Ми також помітили, що в Острозькому районі частота ВНТ-М/М на 82% вища, ніж на решті території не-Полісся ($P=0.007$); фактично, це є найбільша частота в Рівненській області. У Володимирецькому районі не

було жодних відхилень від очікуваних частот в Поліссі. Інші результати дослідження інкорпорованої радіації є доступними на вимогу.

Таблиця 3. Часові тренди вад невральної трубки і мікроцефалії/мікрофтальмії в регіонах Рівненської області

Категорія	Полісся		Не-Полісся	
	ВНТ	М/М	ВНТ	М/М
2000-4	29.1	7.1	18.4	3.9
2000-6	27.2	6.7	18.7	3.0
2000-9	26.1	8.6	16.4	4.1
2000-11	24.6	8.5	17.1	5.1

Частота на 10,000 живонароджених.

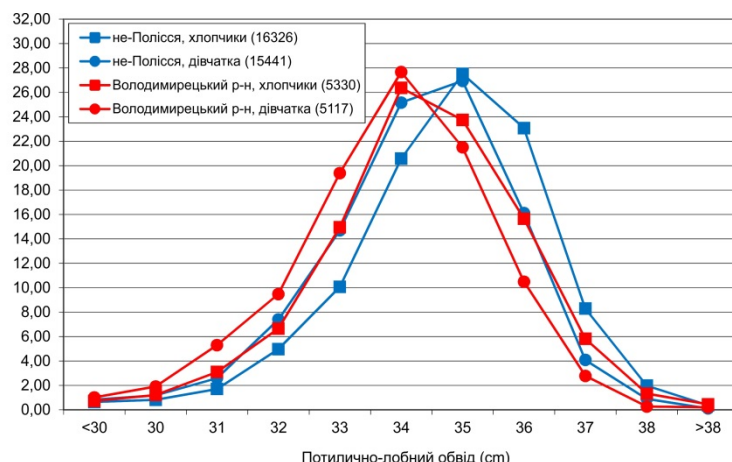
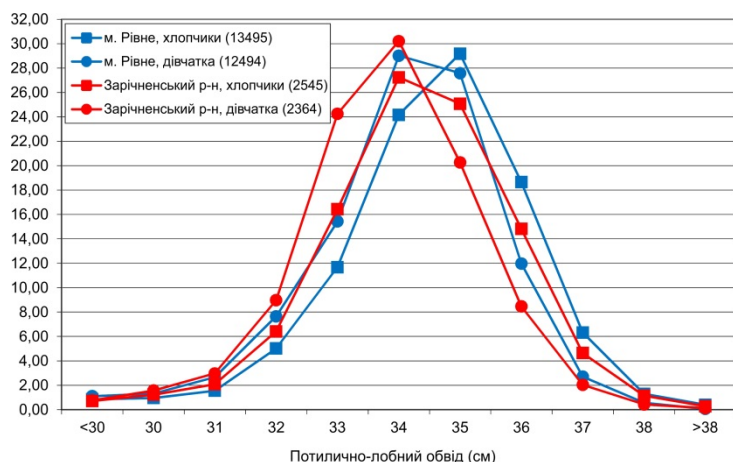
Скорочення: ВНТ, вади невральної трубки; М/М, мікроцефалія і/або мікрофтальмія.

Таблиця 4 показує співвідношення чоловічої-жіночої статі у осіб з бластопатіями. Статистичний аналіз цих даних стане можливим в міру накопичення спостережень цих відносно рідкісних ВА.

Таблиця 4. Переважання жіночої статі серед бластопатій в Рівненській області (2000-2009).

Категорія	N	Стать		
		Чол	Жін	Ч:Ж
Живонароджені	145437	75292	70117	1.07
Вади невральної трубки (ВНТ)	309	114	129	0.88
Мікроцефалія	68	32	36	0.89
Ізольована	22	6	16	0.38
Мікрофтальмія	24	11	13	0.85
Зрощені близнюки	7	1	4	0.25
Тератоми	10	1	6	0.17
Крижово-куприкові	9	1	5	0.20

Дослідження обводу голови при народженні показало статистично значні скорочення у чоловічої і жіночої статі, народжених в Зарічненському районі Полісся, порівняно з новонародженими в місті Рівному, в не-Поліссі. Повторні дослідження виявили подібні контрасти між немовлятами чоловічої і жіночої статі, народженими в Володимирецькому районі Полісся, порівнюючи з тими, що народились в решті районів не-Полісся (малюнок 7) (Wang і Wertelecki 2013; Wertelecki та ін. 2014).



Малюнок 7. Порівняння потилично-лобних розмірів голови немовлят при народженні (2000-2009 роки) в Зарічненському районі Полісся з народженими в місті Рівному, в не-Поліссі, і немовлят з Володимирецького району Полісся з немовлятами, виношеними в 9-ти районах не-Полісся (Полісся проти не-Полісся $P < 0.01$, неопубліковані дані)

Обговорення

Хіросіма-Нагасакі і Чорнобиль

До Чорнобиля найбільше людей, які зазнало впливу ІР, проживало в містах Японії Хіросіма і Нагасакі. Як вже згадувалось раніше, випромінювання в Хіросімі-Нагасакі було зовнішнім, інтенсивним і коротким, а залишкова радіація вважалась незначною. На відміну від цього, в Рівненській області дія ІР є внутрішньою, хронічною і характеризуються офіційними агентствами, як низько інтенсивна. Тим не менше, поглинання інкорпорованих радіонуклідів певними ембріональними тканинами може призвести до їх концентрації в цих тканинах, як це відбувається з високими концентраціями радіоактивного йоду чи 90 стронцію в щитоподібній залозі та ембріональних тканинах скелету, відповідно. Добре відомими прикладами наслідків такої концентрації є дитячий рак щитоподібної залози і лейкемії. Нижче ми детальніше показали, як експерти і працівники МАГАТЕ-ВООЗ не сприймали всерйоз поняття, що Чорнобильська ІР могла бути причиною зростання ВА, тому що дози ІР порівняно з Хіросімою-Нагасакі є занадто низькими.

Після атомних вибухів в Хіросімі-Нагасакі США створили Комісію з вивчення жертв атомного бомбардування (АВСС), щоб фінансувати та координувати дослідження впливу ІР на здоров'я тих, що вижили, та їхніх дітей. Ми знаємо про єдине дослідження дітей, на яких ІР діяла внутрішньоутробно, результати були непереконливими через обмежену кількість суб'єктів і важкі обставини, що слідували за вибухами атомних бомб (Plummer 1952). Більше дослідження було зосереджене на дітях, на яких радіація у внутрішньоутробному періоді не діяла, його результати були подані в детальному звіті «Діти тих, хто вижив після атомного бомбардування – генетичне дослідження. Серед 14768 і 12324 немовлят в Хіросімі і Нагасакі, 165 і 154 мали ВА, порівняно з 49645 новонародженими, обстеженими в Токійській пологовій лікарні Червоного Хреста протягом 1922-1940 років, серед яких 456 мали ВА (таблиці 8.2 і 8.3 на сторінках 101 і 103, відповідно) (Neel & Schull 1991). Через відмінну

природу двох груп дітей, жодних висновків не було зроблено ні стосовно частот ВА, ні стосовно їх типів. Основний висновок був, що «...частота дітей з вадами... показує незначний, постійний ефект від впливу ІР на батьків» (сторінка 117). Цей висновок часто екстраполюється для підтримки тверджень МАГАТЕ-ВООЗ, повністю прирівнюючи дію зовнішньої і внутрішньої ІР і їх тератогенні і мутагенні впливи.

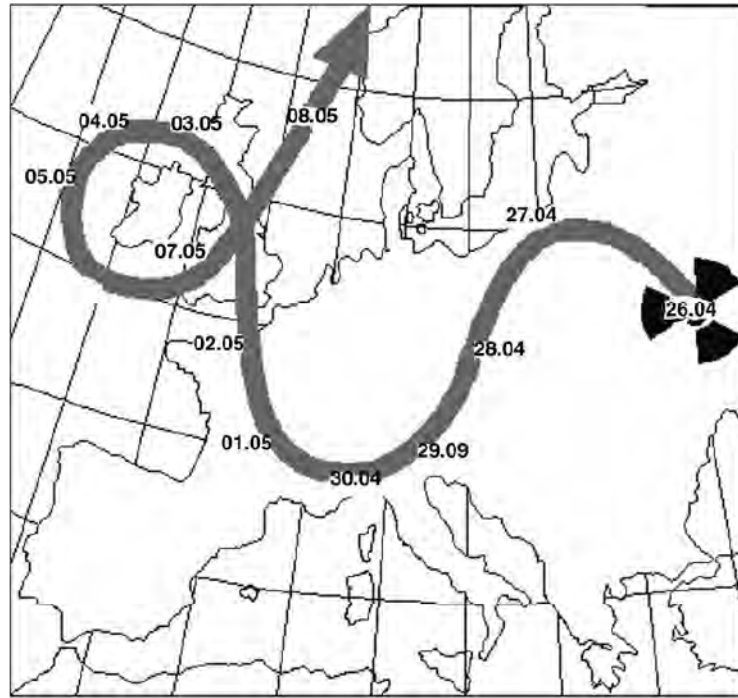
Дослідження, профінансовані АВСС, продемонстрували чітке поєднання зовнішньої дії ІР з мікроцефалією і зниженими розумовими здібностями (Neel 1958, 1994; Otake & Schull 1984; Schull & Otake 1999; Wood та ін. 1967a, 1967b, 1967c); Miller & Blot 1972).

В Рівненській області вплив ІР на здоров'я людей відбувається від радіонуклідів, інкорпорованих організмом людей і пар мама-ембріон. Ранні дослідження, пов'язані з Чорнобильською ІР, включаючи наше власне, покладались виключно на вимірювання цезію¹³⁷. Вимірювання інших радіонуклідів є технічно і фінансово обтяжливим. Як вказано раніше, хімічна природа радіонуклідів визначає їхній вплив ембріону, де чутливість тканин і пошкодження радіацією процесів регенерації-відбудови роблять різною шкоду від ІР в міру розвитку ембріону. Порівняно з дорослими, людський ембріон і діти залишаються дуже чутливими до впливу ІР, особливо під час періоду швидкого розвитку тканин. Можливо, ранній вплив на бластогенез може порушити розвиток осі тіла, що призводить до зрощених близнюків, аномалії, котра є досить частою в Поліссі, ця тема детальніше обговорена пізніше.

Після Хіросіми і Нагасакі

Офіційне дослідження вроджених вад розвитку в Баварії, регіону Німеччини, що найбільше зазнав впливу Чорнобильських радіоактивних опадів, показало, що немає збільшення частоти вроджених вад після Чорнобиля (Schoetzaу та ін. 1994). Проте, аналіз частоти мальформацій при народженні (1984-1991), як прояву негативної дії ¹³⁷Cs, яка вираховувалась множенням значення середнього рівня забрудненості ґрунту цезієм в районі на трендові значення (вирахуваної) концентрації цезію в організмі вагітних жінок, виявив значний взаємозв'язок, коли була використана лінійно-квадратична трендова модель, із спаданням при нижчих величинах цезію і крутим підйомом при вищих величинах. Дослідники також вказали на те, що результати треба сприймати з обережністю, оскільки це дослідження було просто дослідницьким спостереженням (Kuchenhoff та ін. 2004).

В контексті Європи, частоти ВНТ і М/М в П є постійно найвищими серед країн, що звітують до EUROCAT (Wertelecki та ін. 2014). Після П, наступні найвищі частоти ВНТ і М/М в Європі відмічені в північних регіонах Великої Британії, що як відомо, зазнали більшого впливу Чорнобильської ІР, ніж решта території країни (Малюнок 8). Цей регіон також включає Селлафілдський ядерний комплекс, де одне дослідження показало зростання частоти ВНТ (Parker та ін. 1999). Такі спостереження можуть бути випадковими, але було б нерозсудливо нехтувати ними. Можливо, повторні дослідження EUROCAT зможуть пролити світло на значимість частоти цих ВА.



Малюнок 8. Шлях чорнобильської радіоактивної хмари через Європу з 27 квітня до початку травня 1986 року (Yablokov & Nesterenko, 2009).

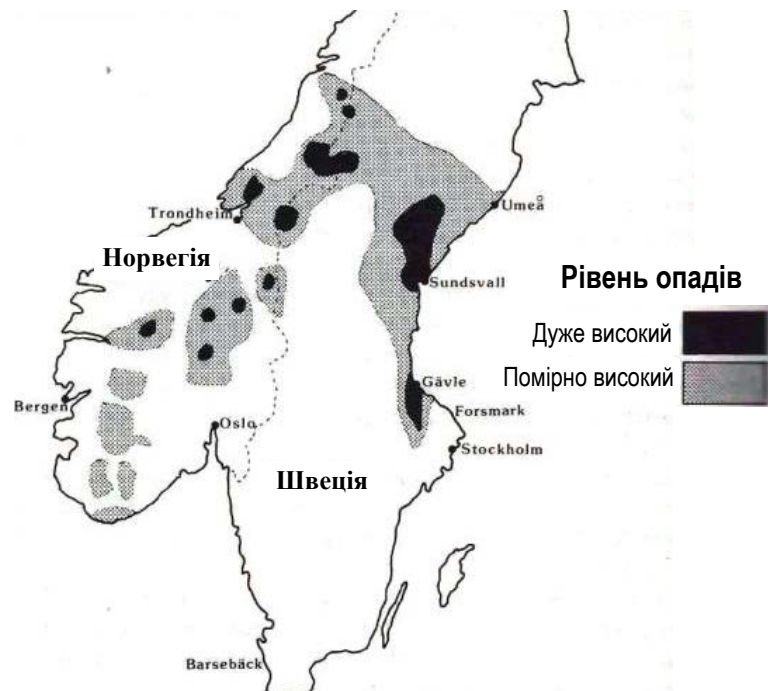
Таблиця 5. Частоти^(a) невральних і інших вад розвитку в Поліссі, решті районів Рівненської області України і в інших регіонах Європи

Категорії ^(b)	Новона- роджені	ВНТ	МІС	mOPH	CL/P	DS
Полісся (2000-2011)	89680	24.42 (49)^(d)	6.24	3.35	10.04	15.05
Не-Полісся (2000-2011)	90879	16.95 (68)	4.40	1.10	10.89	14.19
Реєстри EUROCAT (2005-2011) ^(c)						
ВЕЛИКА БРИТАНІЯ (UK)						
Північна Англія	233134	14.41 (79)	1.46	0.73	10.90	22.86
Уельс	243992	14.02 (82)	4.75	1.52	10.94	22.91
Східний Мідлендс & Південний Йоркшир	510172	11.92 (76)	0.92	0.33	8.96	19.25
Долина Темзи	209508	11.41 (83)	1.00	0.76	9.07	27.45
Уессекс	206120	11.30 (90)	1.31	0.63	10.96	27.70
Південно-західна Англія	343636	11.09 (83)	4.51	1.08	8.79	27.97
КОНТИНЕНТАЛЬНА ЄВРОПА						
Париж (Франція)	187658	12.26 (87)	2.61	1.07	7.99	43.06
Країна Басків (Іспанія)	145543	10.72 (87)	3.78	1.37	5.57	34.08
Норвегія	425676	9.44 (74)	0.52	0.70	12.4	19.52
Дев'ять інших – найвищі частоти ^(a)		9.16 (56)	4.11	1.28	13.18	24.04

(а) **Жирним шрифтом** показані найвищі частоти на 10000 народжень – детальніша інформація в Вертелецький та ін. 2014; (b) Скорочення: CL/P, розщелина губи з/без розщелини піднебіння; DS, Синдром Дауна; EUROCAT, Європейська система нагляду за вродженими аномаліями; MIC, мікроцефалія; mOPH, мікрофтальмія; BHT, вади нервальної трубки; (c) EUROCAT час від часу оновлює дані, ми аналізували дані від 25 грудня 2013 року; (d) Процент переривання вагітностей.

Два дослідження поблизу комплексів АЕС в Генфорді, штаті Вашингтон, США, були профінансовані CDC (Центрами по контролю за захворюваннями) для того, щоб визначити частоти і типи ВА. Результати обох досліджень виявили підвищені частоти ВНТ. Однак, хоча дослідники й визнали обидва дослідження науково обґрунтованими, вони відкинули їхню важливість, тому що результати суперечили тим, що доповідались в АБСС і розповсюджувались МАГАТЕ/ВООЗ (Sever та ін. 1988a, 1988b). Цікаво, що недавні дані про кластери ВНТ поблизу Генфорда ініціювали проведення іншого дослідження за участі CDC (Centers for Disease Control and Prevention 2013).

Два незалежних дослідження, котрі проводились в центральних областях Норвегії і Швеції виявили, що діти, на яких чорнобильські опади діяли внутрішньоутробно, мали знижені розумові здібності у підлітковому віці. Ці спостереження співпадають з даними профінансованих АБСС досліджень, які продемонстрували зв'язок впливу ІР з інтелектуальною недостатністю. Дослідження, профінансовані АБСС, також показали зв'язок ІР з мікроцефалією, що збігається і з нашими спостереженнями в П (Almond та ін. 2009; Heiervang та ін. 2010; Schull & Otake 1999).



Малюнок 9. Чорнобильські радіоактивні опади в Швеції і Норвегії (Almond та ін. 2009).

Окрім мікроцефалії, ми також помітили незначне скорочення потилично-лобного обводу голови при народженні в немовлят, що виношувались в двох районах П. Ці спостереження вимагають підтвердження подальшими дослідженнями.

Що стосується Європи, то привертають увагу високі частоти тих же бластопатій, що були виявлені в П, на території Британських островів. Потрібно провести додаткове дослідження щодо того, чи це пов'язане з впливом ІР або інших тератогенів.

Полісся і радіонукліди

Географічна ізоляція і відмінності в екології, традиціях, мові і забрудненні Чорнобильською ІР робить корінне населення Полісся відмінним від решти населення України (Dancause та ін. 2010).

Аналіз інкорпорованої радіації свідчить про те, що рівні цезію¹³⁷ в тілі чоловіків, жінок і вагітних жінок, що проживають в П, погоджуються з офіційною категоризацією П як такого, що зазнало значного впливу Чорнобильської ІР. Аналіз також показує вищий рівень інкорпорованої радіації в чоловіків, ніж в жінок, а у вагітних жінок рівень наближається до чоловіків чи навіть може перевищувати його. Можливо, причина цього в зростаючій масі тіла під час вагітності. Ми також відмічаємо, що з 2001 року середній рівень інкорпорованої радіації невинно і значно виріс. Малоімовірно, що цей ріст відображає біоконцентрацію цезію¹³⁷ в організмі людини, оскільки відсутній зв'язок з віком і відповідним збільшенням ваги. Замість цього, можливо, зростання інкорпорованої радіації з часом відображає зростаючу біоконцентрацію радіонуклідів в місцевій їжі, яку продовжує споживати більшість сільського населення в Поліссі.

На особливу увагу заслуговує місто Кузнецовськ у Володимирецькому районі Полісся. Місто виросло як складова частина місцевої АЕС. Середній рівень інкорпорованої радіації в чоловіків, жінок і вагітних жінок з цього міста є значно нижчим, ніж у осіб, котрі проживають на решті території Володимирецького району. Ймовірно, що ця різниця вказує на значне споживання в Кузнецовську імпортованих продуктів із низьким рівнем чи взагалі без цезію¹³⁷. Ця гіпотеза узгоджується із спостереженнями в Японії, котрі показали швидке скорочення інкорпорованого цезію¹³⁷, коли виключили з їжі вживання забруднених продуктів (Tsubokura та ін. 2014). Окрім цього, триваючі дослідження зразків молока з магазинів Кузнецовська підтверджують, що рівні цезію¹³⁷ в них майже в 4 рази нижчі від молока, виготовленого в місцевих сільських домашніх господарствах.

Острозький район також межує з Хмельницькою АЕС. Проте, на відміну від Володимирецького району, в Острозькому районі рівні інкорпорованого цезію¹³⁷ є серед найнижчих в Рівненській області, в той час як частоти ВНТ, М/М є найвищими в Рівненській області, вони навіть вищі від тих, що спостерігаються в поліських районах. З іншого боку, частоти обох сигнальних ВА у Володимирецькому і Острозькому районах схожі з тими, що є в П, не-П і в Європі в цілому (Таблиці 2, 5).

Населення у Володимирецькому і Острозькому районах не дуже відрізняється від інших районів в своїх відповідних П і не-П регіонах, за винятком того, що вони живуть поблизу АЕС. Ймовірність того, що ІР просочується з цих АЕС, припускалася в

дослідженнях тритію в водах річки Прип'ять вище за течією від місця розташування Чорнобильської АЕС. Дослідження Гудкова і Кузьменка (Gudkov & Kuzmenko 1996, 1997) відмітили високі рівні тритію і зробили висновок, що можливим джерелом були викиди з Кузнецовської і Хмельницької АЕС в притоки річки Прип'ять, що протікають через П (малюнок 4). В контексті наших досліджень, стає необхідним вивчення забруднення тритієм води, яку споживає населення в П і в Острозькому районі.

Радіонукліди, бластопатії і переважання жіночої статі

Загальноприйнято, що ВА відображають «мультифакторіальну» взаємодію тератогенних і відновлювально-регенеративних процесів. Відомо, що ІР є причиною аненцефалії, мікроцефалії, мікрофтальмії і інших аномалій нервової та інших систем, що розвиваються. Також було продемонстровано, що за руйнуванням нейронів внаслідок дії ІР під час раннього ембріогенезу слідує повне чи майже повне їх відновлення (D'Amato 1982). Відомо, що алкоголь може перешкоджати метаболізму фолатів і що додаткове споживання фолатів зменшує, але не виключає повністю випадки ВНТ. Цих прикладів достатньо, щоб зробити висновок про значний інтерес до можливості встановлення факту, в якій мірі додаткове споживання фолатів скоротить частоту ВНТ в П порівняно з не-П, що може допомогти визначити подібності і відмінності в їх патогенезі чи етіології.

Огляд наслідків впливу пренатального опромінення на ембріональний розвиток, зроблений ICRP (Міжнародна комісія із захисту від радіоактивного випромінювання), стверджує, що «немає доступних людських даних щодо цих параметрів...і що самки мишей мають вищу радіо-чутливість» (Valentin 2003, сторінка 7). В іншому звіті ми також знаходимо значне переважання жіночої статі серед бластопатій, відмічених в П і в не-П. Це саме було відмічено і попередніми дослідниками, хоча про це не наголошується в деяких звітах. Недавні молекулярні дослідження привели різних дослідників до висновку, що будь-які фактори, що затримують ембріональний розвиток і дозрівання, можуть призвести до бластопатій, включаючи монозиготних двієнь, зрощених близнюків і ВНТ. Також відмічено, що бластогенез і ранній ембріогенез в жінок є повільнішим, ніж в чоловіків, ця відмінність приписується процесу, що веде до інактивації однієї з двох Х-хромосом (Juriloff & Harris 2012).

Відношення МАГАТЕ/ВООЗ

Важко погодити наші спостереження в Рівненській області з неперевіреними уявленнями, які розповсюджують МАГАТЕ/ВООЗ і останнім часом USCEAR (Науковий комітет ООН з атомної радіації). Майже 10 років ці агентства стверджували, що рівні ІР після Чорнобиля є надто низькими, щоб спричинити зростання ВА, яке можливо було б віднести на рахунок Чорнобильської катастрофи (Chernobyl Joint News Release 2005, IAEA 2006). Значним прецедентом є прикре нехтування цими агентствами ранніх ознак розвитку епідемії дитячого раку щитоподібної залози, що розпочалась після Чорнобильського вибуху (Baverstock 2007). Недавній звіт UNSCEAR стосовно катастрофи у Фукусімі-Даїчі містить подібне нехтуюче ставлення (Sources, effects and risks of ionizing radiation 2013). Цей звіт, підготовлений вченими, залученими невеликою кількістю урядів, цитує ті ж результати

досліджень АВСС, які були раніше екстрапольовані і відкидали потенційну загрозу впливу Чорнобиля. В обох випадках присутні одні й ті ж аргументи. Звіт UNSCEAR говорить про накопичені дози ІР, що «... малоімовірно, що вони спричинять видимий вплив» і що «малоімовірно, що ми зможемо побачити вплив на населення». Стосовно дітей, в звіті стверджується, що «... спадкових впливів на людей в результаті радіоактивного опромінення точно встановлено не було...» і що «По суті, немає фактів зростання хромосомної нестабільності, мінісателітних мутацій, трансгенеративної геномної нестабільності, зміни в співвідношенні статі серед нащадків, вроджених аномалій і ризику зростання раку в нащадків, чиї батьки піддались впливу радіації». Читачі можуть вирішити, що подальші дослідження є невинуватеними. Такі заяви мають стримуючий вплив на агентства, які готові фінансувати дослідження, щоб незалежно перевірити такі критичні твердження. Деякі незалежні спеціалісти вважають звіт UNSCEAR досить тривожним. Віце-президент IRPA (Міжнародна асоціація захисту від радіації), наприклад, під час панельної сесії симпозіуму Світової ядерної асоціації в 2014 році заявив, що ядерна індустрія і уряди «не були чесними в наданні інформації про ризики малих доз радіації» (World Nuclear Association's 2014 Symposium). Інші дослідники розглядають звіт UNSCEAR як такий, що вводить в оману, тому що він ігнорує дослідження, які суперечать їхнім висновкам (Mousseau & Moller 2014). Можливо, це може бути причиною того, чому наш звіт, опублікований в журналі Американської академії педіатрії (Wertelecki, 2010), не включений до того, що UNSCEAR подає як неупереджений всебічний огляд наукової літератури. Вищевказані обставини вказують на необхідність для МАГАТЕ, ВООЗ, UNSCEAR та інших агентств залучити дійсно незалежних вчених, щоб припинити покладання виключно на експертів і персонал, залежний від урядів, які їх найняли. Потенційний вплив ІР на ненароджених є надто критичний, щоб його оцінювали виключно ті, чиєю місією є служити урядам чи пропагувати ядерну індустрію.

Підсумок і висновки

Описані тут спостереження походять з описативного епідеміологічного дослідження населення, яке постійно піддається впливу ІР від інкорпорованого цезію¹³⁷, з метою встановлення асоціацій з ВА, що може привести до майбутніх досліджень їх причин і наслідків. Серед найбільш помітних спостережень є те, що вагітні жінки, котрі проживають в П, інкорпорує цезію¹³⁷ вчетверо більше (40.4 Бк/кг) від тих, що проживають в не-П (11.3 Бк/кг). Більше того, рівні інкорпорованого цезію¹³⁷ значно підвищились в П на відміну від не-П. Супутні підвищені рівні інкорпорованого цезію¹³⁷ вагітними жінками і вищі частоти бластопатій у жіночій статі в П не є достатньою підставою для визнання цього причиною і наслідком. Однак, на нашу думку, ігнорувати ці факти було б нерозсудливо. Майбутні спільні причинно-наслідкові дослідження є дуже важливими і ймовірно розширять наші знання про ВА, які ми спостерігаємо.

На закінчення, описані спостереження і майбутні причинно-наслідкові дослідження, на нашу думку, стосуються обставин, що виникли в Японії після катастрофи на Фукусімській АЕС. Подвійні, одночасні і скоординовані дослідження, ймовірно, пришвидшать і збільшать важливість будь-яких майбутніх досліджень.

Подяка: Ми дякуємо професорам К. Чамберс, А. Корблайну і Ю. Коржинському за їх внесок в категоризацію вроджених аномалій, статистичні аналізи і координацію клінічних досліджень, відповідно.

Література

Almond D, Edlund L, Palme M. 2009. Chernobyl's subclinical legacy: prenatal exposure to radioactive fallout and school outcomes in Sweden. *Quart J Econ* 124:1729–1772.

Baverstock K. 2007. The recognition of childhood thyroid cancer as a consequence of the Chernobyl accident: an allegorical tale of our time? *J R Soc Med*. 100(9):407-9. Review.

Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Notes from the Field: Investigation of a Cluster of Neural Tube Defects — Central Washington, 2010–2013. *MMWR* 62: 728.

Chernobyl: the true scale of the accident. 2005. Joint News Release WHO/IAEA/UNDP <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr38/en/>. Accessed September 15, 2014.

Colantonio SE, Lasker GW, Kaplan BA, Fuster V. 2003. Use of surname models in humans population biology: a review of recent developments. *Hum Biol* 75:785–807.

D'Amato CJ. 1982. Regeneration and Recovery in the Fetal Nervous system after Radiation Injury. *Exp Neur* 76: 547-467.

Dancause K, Yevtushok L, Lapchenko S, Shevchenko G, Wertelecki W, Garruto R. 2010. Chronic radiation exposure in the Rivne-Polissia Region of Ukraine: implications for births defects. *Am J Hum Biol* 22:657–674.

Decree 106. 1991. Regarding Realization of Decrees of Supreme Soviet of Ukrainian Soviet Socialist Republic about Realization of Laws of Ukrainian Soviet Socialist Republic concerning the Legal Status of Territories Polluted by the Chornobyl Catastrophe Radiation and regarding the Status and Social Protection of People Suffered from the Chornobyl Catastrophe. Decree Number 106 of Cabinet of Ministers of Ukrainian Soviet Socialist Republic of July 23, 1991 [online]. Available at: <http://zakon.rada.gov.ua:80/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=106%E0-91-%EF&p=1236860994819643> [September 17, 2013] (in Ukrainian).

Dolk H, Nichols R, EUROCAT Working Group. 1999. Evaluation of the impact of Chernobyl on the prevalence of congenital anomalies in 16 regions of Europe. *Int J Epidemiol* 28:941–948.

EUROCAT Guide 1.4 and reference documents 2013. Available: http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/guide1_4. Accessed 13 October 2014.

Gudkov DI, Kuz'menko MI. 1996. Tritium in Water Objects of Chernobyl 30-km Zone. In: *Problems of Chernobyl Exclusion Zone: Scientific-Technical Collection*. Kyiv: Naukova Dumka. Volume 3: 130-133. [In Russian]. ISBN 512004288 0.

- Gudkov DI, Kuzmenko MI. 1997. Restoration of tritium inflow dynamics in regulated river systems. *Trace Hydrology* 97, Kranic 9th ed. Rotterdam: Balkema. ISBN 9054108754.
- Heiervang K, Mednick S, Sundet K, Rund B. 2010. Effect of low dose ionizing radiation exposure in utero on cognitive function in adolescence. *Scand J Psychol* 51:210–215.
- IAEA. 2006. Report Chernobyl's legacy: health, environmental and socio-economic impacts and recommendations to the governments of Belarus, the Russian Federation and Ukraine [online]. Technical Report, International Atomic Energy Agency. Available at: <http://www.iaea.org/Publications/Booklets/Chernobyl/chernobyl.pdf>. Accessed 17 September 2013.
- Juriloff D, Harris J. 2012. Hypothesis: the female excess in cranial neural tube defects reflects and epigenetic drag of the inactivating X chromosome on the molecular mechanisms of neural fold elevation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94:849–855.
- Küchenhoff H, Engelhardt A, Körblein A. 2006. Combined spatial-temporal analysis of malformation rates in Bavaria after the Chernobyl accident. In: Busby C, Yablokov AV (ed.) *Chernobyl 20 years on: Health effects of the Chernobyl accident*. Green Audit Books, 179-183. ISBN: 1-897761-25-2. Available at: http://www.alfred-koerblein.de/chernobyl/downloads/chernobylebook_p.187-191.pdf. Accessed 13 October 2014.
- Kyiv Metrology Center (DP) “Kyivoblstandartmetrologia”, Bila Tserkva, Ukraine. Available: <http://www.bcdst.kiev.ua/index.php/metr/dmkzvtib>. Accessed 11 June 2014. [In Ukrainian].
- Likhtarev IA, Kovgan LN, Vavilov SE et al. 1996. Internal exposure from the ingestion of foods contaminated by ¹³⁷Cs after the Chernobyl accident. Report 1. General model: ingestion doses and countermeasure effectiveness for the adults of Rovno Oblast of Ukraine. *Health Phys* 70:297–317.
- Likhtarev I, Kovgan L, Vavilov S et al. 2000. Internal exposure from the ingestion of foods contaminated by ¹³⁷Cs after the Chernobyl accident. Report 2. Ingestion doses of the rural population of Ukraine up to 12 y after the accident (1986–1997). *Health Phys* 79:341–357.
- Mattson SN, Foroud T, Sowell ER et al. 2010. Collaborative initiative on fetal alcohol spectrum disorders: methodology of clinical projects. *Alcohol* 44:635–641.
- Miller RW, Blot WJ. 1972. Small head size after in-utero exposure to atomic radiation. *Lancet*. Oct 14;2(7781):784-7
- Mousseau TA, Moller AP. 2014. Genetic and ecological studies of animals in Chernobyl and Fukushima. *J Hered*. 2014 Sep-Oct;105(5):704-9.
- Neel J. 1958. A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am J Hum Genet* 10:398–445.
- Neel JV. 1994. *Physician to the gene pool: genetic lessons and other stories*. New York: John Wiley and Sons Inc. 457 p.

Neel JV, Schull WJ. 1991. The children of atomic bomb survivors – a genetic study. Washington, DC: National Academy Press. 511 p.

Otake M, Schull W. 1984. In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation; a reassessment. *Br J Radiol* 57:409–414.

Parker L, Pearce M, Dickinson H, Aitkin M, Craft A. 1999. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet* 354:1407–1414.

Plummer G. 1952. Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima. *Pediatrics* 10:687–693. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/10/6/687> [September 17, 2013].

Schoetzau A, van Santen F, Irl C, Grosche B. 1994. Säuglingssterblichkeit und angeborene Fehlbildungen in Bayern nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl. Bericht im Rahmen des Strahlenbiologischen Umweltmonitorings Bayern. Institut für Strahlenhygiene, Bundesamt für Strahlenschutz.

Schull W, Otake M. 1999. Cognitive function and prenatal exposure to ionizing radiation. *Teratology* 59:222–226.

Sever L, Hessol N, Gilbert E, McIntyre J. 1988a. The prevalence at birth of congenital malformations in communities near the Hanford site. *Am J Epidemiol* 127:243–254.

Sever L, Gilbert E, Hessol N, McIntyre J. 1988b. A case-control study of congenital malformations and occupational exposure to low-level ionizing radiation. *Am J Epidemiol* 127:226–242.

SVITCH-M3 “SKRINNER” Spectrometry Specialized Hardware-Software Complex for Human Incorporated Radiation: User Manual. 1992. Kyiv, Ukraine: Ecology Institute. 17 p. [In Russian].

Tsubokura M, Kato S, Nomura S, Gilmour S, Nihei M, et al. 2014. Reduction of High Levels of Internal Radio-Contamination by Dietary Intervention in Residents of Areas Affected by the Fukushima Daiichi Nuclear Plant Disaster: A Case Series. *PLoS ONE* 9(6): e100302. doi:10.1371/journal.pone.0100302.

Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2013 report vol. 1. Available at: http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2013_1.html. Last accessed September 24, 2014.

Valentin J, Editor. 2003. ICRP Publication 90: Biologic Effects After Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus). New York, New York:Elsevier Inc: p. 7.

Wang B, Wertelecki W. 2013. Density estimation for data with rounding errors [online]. *Comput Stat Data Anal* 65:4–12. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167947312000989>. Accessed September 17, 2013.

Wertelecki W. 2006. Birth defects surveillance in Ukraine: a process. *J Appl Genet* 47:143–149.

Wertelecki W. 2010. Malformations in a Chornobyl-impacted region. *Pediatrics* 125:836–843.

Wertelecki W, Yevtushok L, Zymak-Zakutnia N, Wang B, Sosyniuk Z, Lapchenko S, Hobart HH. 2014. Blastopathies and microcephaly in a Chornobyl impacted region of Ukraine. *Congenit Anom (Kyoto)*. 54(3):125-49.

Wood J, Johnson K, Omori Y. 1967a. *In utero* exposure to the Hiroshima Atomic bomb: an evaluation of head size and mental retardation: twenty years later. *Pediatrics* 39:385–392.

Wood J, Johnson K, Omori Y, Kawamoto S, Keehn R. 1967b. Mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health Nations Health* 57:1381–1390.

Wood J, Keehn R, Kwamoto S, Johnson K. 1967c. The growth and development of children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health Nations Health* 57:1374–1380.

World Nuclear Association's 2014 Symposium. Available at: <http://www.wna-symposium.org/ehome/81896/170693/>. Accessed September 21, 2014.

Yablokov AV, Nesterenko VB. 2009. 1. Chernobyl contamination through time and space. *Ann N Y Acad Sci*. Nov;1181:5-30.

Zamostian P, Moysich KB, Mahoney MC et al. 2002. Influence of various factors on individual radiation exposure from the Chernobyl disaster. *Environ Health* 1:4. Available at: <http://www.ehjournal.net/content/1/1/4>. Accessed September 17, 2013.