

CLUSTER OF DOWN'S SYNDROME CASES REGISTERED IN JANUARY 1987 IN REPUBLIC OF BELARUS AS A POSSIBLE EFFECT OF THE CHERNOBYL ACCIDENT

ПИК РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА В ЯНВАРЕ 1987 ГОДА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ЭФФЕКТ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ

I.O. Zatsepin, P. Verger, E. Robert-Gnansia, B. Gagniere, R.D. Khmel, G.I. Lazjuk
Belarus Institute for Hereditary Diseases. 220053, Minsk, Republic of Belarus.
Orlovskaya str., 66 .E-mail: zatsepin@sosny.bas-net.by

И.О.Зацепин, П. Верже, Э. Роберт-Гнансиа, Б. Ганьер, Р.Д. Хмель, Г.И. Лазюк
Научно-исследовательский институт наследственных и врождённых заболеваний. 220053,
Минск, Республика Беларусь. ул.Орловская 66

Abstract

The birth incidence of Down's syndrome (DS) was analyzed for the period of 1981-2001 in the Republic of Belarus. It was revealed no clear-cut long-term effects of radiation exposure of the population due to the Chernobyl accident. The analysis of monthly incidence showed a DS cluster in January 1987. The time of appearance and the spatial distribution of Down's syndrome among children born in January 1987 assume an association with the exposure due to passage of radioactive clouds. Interference of known modifying factors (contribution of prenatal diagnosis, changes in maternal age distribution and registration completeness) were excluded. Insufficient dosimetric information, relatively low occurrence of the disorder, lack of information on proband's families, and contradictory epidemiological results in Europe prevent from unambiguous conclusions.

Key words: Down's syndrome, meiotic non-disjunction of chromosomes, Chernobyl accident, low radiation dose effects.

INTRODUCTION

Failure of chromosomal disjunction in meiosis, as a possible genetic consequence of exposure to ionizing radiation, was firstly demonstrated in 1922 on *Drosophila Melanogaster* at high doses of radiation exposure (Mavor J.W., 1922). However, the review of numerous experimental and epidemiological studies has failed to make univocal conclusions concerning the supposed association (Verger P., 1997; Dean G. et al., 2000).

Down's syndrome (DS), defined by Czeizel as an indicator of germinal numerical chromosomal mutations (WHO, 1989), is the most suitable disorder for studying possible damage of meiotic chromosomal disjunction due to exposure to ionizing radiation in humans. DS is the most common human chromosomal disorder with an incidence at birth varying between 1 and 2 per 1,000 newborns (Nicolaidis P. et al., 1998). Most DS cases (94-95%) result from an extra chromosome 21 (free regular trisomies), 3 to 5% of patients have translocation of chromosome 21 and 1 to 2% of them have mosaic karyotype (Bochkov N.P., 2001; Antonarakis S.E., 1993). Up to 90% of DS cases are the result of chromosomal non-disjunction in meiotic division of the oocyte (Nicolaidis P., Petersen M.B., 1998). Thus, if one would attribute an increase in DS incidence to environmental factors impact, then it will first of all indicate the

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение расхождения хромосом в мейозе, как один из возможных генетических эффектов радиации, показано ещё в 1922 году при больших дозах облучения *Drosophila Melanogaster* (Mavor J.W., 1922). Однако обзор многочисленных экспериментальных и эпидемиологических работ не позволил сделать однозначных выводов о наличии предполагаемой зависимости (Verger P., 1997; Dean G. et al., 2000).

Наиболее удобным объектом изучения возможно нарушения мейотического расхождения хромосом у человека в связи с радиационным облучением является синдром Дауна (СД), определённый Ceizel как индикатор числовых аберраций хромосом в гаметях (ВОЗ, 1989). СД - самая частая форма хромосомной патологии у человека (1-2 случая на 1000 новорожденных) (Nicolaidis P. et al., 1998). Подавляющее большинство случаев СД (94-95%) обусловлены наличием дополнительной 21 хромосомы (свободная регулярная трисомная форма), у 3-5% пациентов имеется ее транслокация, а 1-2% имеют мозаичный кариотип (Бочков Н.П., 2001; Antonarakis S.E., 1993). До 90% случаев СД обусловлено нерасхождением хромосом в процессе мейоза яйцеклетки (Nicolaidis P., Petersen M.B., 1998). Таким образом, если рост частоты СД связывать с действием факторов внешней среды, то это, прежде всего, будет свиде-

damage of chromosomal disjunction process in oogenesis.

Within French-German initiative, the DS incidence was analyzed in the Republic of Belarus for an extensive time period with the purpose to research possible negative effects of the Chernobyl Nuclear Power Plant accident. The analysis of an annual incidence in the whole Republic and in its separate regions with various ¹³⁷Cs soil contamination levels (Lazjuk, G. et al, 2003), as the major analogous studies being performed in Europe, has showed no visible long-term effect of the Chernobyl accident. The aim of this study was to analyze DS monthly incidence for the whole surveyed period as well as interpret observed clusters.

SUBJECTS AND METHODS

Down's syndrome and other congenital malformations (CM) are being monitored by the Belarus National Registry (BNR), which has functioned in the Republic since 1979. Multiple overlapping sources of ascertainment secure a rather high quality and completeness of collected data.

All cases of livebirth and stillbirth being clinically diagnosed with DS in neonatal period are to be registered. After prenatal diagnostics introduction in 1992 the cases of pregnancy terminations for DS were started being included into the registration. The researchers of the Belarus Institute for Hereditary Diseases who regularly review the archives of obstetrical institutions and pathology departments of the Republic control the ascertainment completeness. Over 50% of DS cases are cytogenetically confirmed. More detailed information about the Registry function and the survey methodology of CM registration completeness is presented in the article G. Lazjuk et al. (2003).

The analysis of DS ascertainment completeness in Belarus, as compared with the published data, was performed with use of BIISMA (birth index indirectly standardized for maternal age) proposed by A.D. Carothers (1995). Age-adjusted risk rates for DS livebirths proposed by the same author (Carothers A.D. et al., 1999) were taken as reference figures.

The DS incidence in the Republic Belarus was analyzed for the period of 1981-2001. Annual incidences being standardized for maternal age were calculated. According to literature data, approximately 30% of prenatally revealed DS cases would be spontaneously aborted without therapeutic abortion (Hook E.B. et al., 1989). Since spontaneously aborted cases are not registered in the BNR, the weighting factor of 0.7 was used for pregnancy terminations. The data on absolute number of live births and stillbirths and on the distribution of newborns in various regions of

тельствовать о нарушении процесса расхождения хромосом в оогенезе.

В рамках Франко-Германской инициативы проведен анализ многолетней динамики частоты СД в Республике Беларусь на предмет поиска возможного негативного влияния Чернобыльской катастрофы. Анализ годовых частот в республике в целом и отдельных её областях с различным уровнем загрязнения почв ¹³⁷Cs (Lazjuk, G. et al, 2003), как и большинство аналогичных работ, проведенных в Европе, показал отсутствие видимых долговременных эффектов аварии. Целью настоящего исследования послужил анализ месячной динамики частоты СД за весь анализируемый период и интерпретация наблюдаемых пиков.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ

Мониторинг СД в республике, наряду с другими врождёнными пороками развития (ВПР), ведётся в рамках Белорусского Национального Регистра (БНР), функционирующего с 1979 г. Достаточно высокое качество и полнота собираемых сведений обусловлены наличием нескольких перекрывающихся источников информации.

Регистрации подлежат все живорожденные и мертворожденные, которым в неонатальном периоде выставлен клинический диагноз СД. В связи с внедрением пренатальной диагностики с 1992 г. началась регистрация плодов с СД, прерванных по генетическим показаниям. Полнота регистрации контролируется сотрудниками института наследственных и врождённых заболеваний в процессе регулярных просмотров архивов родовспомогательных учреждений и прозектур республики. Свыше 50 % случаев СД имеют цитогенетическое подтверждение. Подробная информация о работе регистра и методика проведения исследования полноты учёта ВПР приведена в работе G. Lazjuk et al. (2003).

Анализ полноты регистрации СД в Беларуси в сравнении с опубликованными данными проводился с использованием параметра BIISMA (birth index indirectly standardized for maternal age), предложенном A.D. Carothers (1995). В качестве эталона возрастных рисков взяты данные по случаям живорождения с СД, предложенные тем же автором (Carothers A.D. et al., 1999).

Исследование распространённости СД в Беларуси проведено за период 1981-2001 гг. Рассчитывались годовые частоты, стандартизованные по возрасту матери. Согласно данным литературы приблизительно 30% пренатально выявленных случаев СД без медицинского прерывания абортывались бы спонтанно (Hook E.B. et al., 1989). Т.к. случаи спонтанных абортов не регистрируются в БНР, для прерванных плодов применялся поправочный коэффициент 0,7. Сведения об абсолютном количестве живо- и мертворожденных, а также о распределении новорожденных по возрасту матери в

the country according to maternal age are obtained from the Ministry of Statistics of Belarus.

Introduction of the prenatal diagnostics makes great impact on the statistics changing indices of monthly incidence. Because of that, the analysis was limited by the period prior to prenatal diagnosis (1981 to 1992). Only annual data on newborns' distribution according to maternal age are available in the Republic of Belarus, so crude monthly incidence indices were calculated. To estimate the significance of monthly incidence changes the ratio of the observed number of DS cases to the expected one was determined. The expected number was calculated at assuming that the maternal age distribution for each month was the same as for the corresponding year. Age-adjusted risk rates calculated for the whole period (1981-1992) were used to estimate the expected number of DS cases. The method, proposed by M.J. Gardner and D.G. Altman (1989), was used to evaluate the 95% confidence interval.

Since almost no ultrasound examination of fetuses was performed in the Republic of Belarus before early 90s, the quality of the gestational age estimates was rather low. To determine the birth time of children suffering DS and being conceived within the particular time periods we have constructed a special model using reliable data from the BNR on gestational ages of 54 children with DS and the data of A.J. Wilcox et al. (2000) on the ovulation time within the menstrual cycle.

The spatial distribution of DS children who had formed the outstanding cluster is shown on the Belarus map of according to the place of mother's residence alongside with the ^{137}Cs soil contamination and air mass passage contaminated with radionuclides within the first days after the accident.

RESULTS

The information on 3017 DS cases was collected by BNR for the period of 1981-2001. The survey of the registration completeness showed that no more than 15% of CM cases being subject to registration in local maternity units were missing in the BNR (Lazjuk G. et al, 2003). Moreover, to evaluate the ascertainment quality of DS cases in the Republic of Belarus the BIISMA index was calculated for the whole country and its separate regions with taking into account livebirth cases of mothers aged 15-49. The obtained results showed a quite high level of DS cases ascertainment in the Republic of Belarus with only slight deviations and some better results for Minsk city, Minsk and Gomel oblasts (table 1).

различных областях республики получены в Министерстве Статистики Беларуси.

Внедрение пренатальной диагностики в значительной степени влияет на показатели месячных частот, в связи с чем их анализ ограничен периодом, когда её вклад отсутствовал (1981-1992 гг.). В Беларуси статистика распределения новорожденных по возрасту матери ведётся только с годичным интервалом, поэтому рассчитывались нестандартизированные месячные частоты. Для оценки достоверности сдвигов в месячной динамике определялось отношение наблюдаемого количества случаев СД к ожидаемому, рассчитанному с учётом допущения, что возрастной состав матерей для каждого конкретного месяца, не отличается от значений полученных для соответствующего года. Для расчета ожидаемого числа СД применялись возрастные риски, рассчитанные для всего периода (1981-1992 гг.). 95% доверительный интервал определялся с использованием методики предложенной M.J. Gardner и D.G. Altman (1989).

В связи с тем, что до начала 90-х годов УЗИ плодов в республике практически не проводились, качество определения гестационного срока было достаточно низким. Для определения времени рождения детей с СД, зачатых в определённых промежутках времени, мы построили специальную модель с использованием достоверных сведений о гестационном сроке 54 детей с СД из БНР и данных A.J. Wilcox et al. (2000) о времени наступления овуляции в процессе прохождения менструального цикла.

На карте Беларуси отображено территориальное распределение детей с СД, формирующих наиболее выраженный кластер, в соответствии с местом проживания матери; а также плотность загрязнения почвы ^{137}Cs и траектории движения воздушных масс, загрязнённых радионуклидами, в течение первых дней после аварии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период 1981-2001 гг. в БНР собрана информация о 3017 случаях СД. Исследование полноты учёта показало, что в БНР отсутствует не более 15 % случаев ВПР подлежащих регистрации в региональных родовспомогательных учреждениях (Lazjuk G. et al, 2003). Кроме того, для оценки качества регистрации СД в Беларуси проведен расчет показателя BIISMA для республики в целом и отдельных её областей с учётом случаев живорождения в возрастном диапазоне рожениц 15-49 лет. Полученные результаты демонстрируют достаточно высокий уровень регистрации СД в республике, при этом наблюдаются лишь незначительные различия, с несколько лучшими показателями по г.Минску, Минской и Гомельской областям (таблица 1).

COMPLETENESS OF DS CASES ASCERTAINMENT IN DIFFERENT AREAS
OF REPUBLIC OF BELARUS

ТАБЛИЦА 1

ПОЛНОТА РЕГИСТРАЦИИ СД В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Area	E	O	BIISMA*	SE*
Whole Republic	2167	1900	0.88	0.02
Gomel oblast	362	346	0.96	0.05
Minsk oblast	324	310	0.96	0.05
Minsk-city	362	346	0.96	0.05
Vitebsk oblast	287	242	0.84	0.05
Grodno oblast	242	186	0.77	0.06
Mogilev oblast	270	202	0.75	0.05
Brest oblast	320	244	0.76	0.05

Notes. E - expected number of liveborn DS cases to be born in the period of 1981 to 1992 according to the maternal age distribution and age adjacent risk rates proposed by A.D. Carothers et al. (1999); O - observed number of liveborn DS cases; BIISMA (birth index indirectly standardized for maternal age) = O/E; SE - standard error; * - calculated according to A.D. Carothers (1995).

Примечания. E - ожидаемое число живорожденных с СД, за период 1981-1992 гг., исходя из возрастного распределения роженцев и возрастных рисков предложенных A.D. Carothers et al. (1999); O - наблюдаемое число живорожденных с СД; BIISMA = O/E; SE - стандартная ошибка; * - рассчитывались согласно A.D. Carothers (1995).

Figure 1 shows annual DS incidence values standardized for maternal age in the Republic of Belarus. The use of weighting factor 0.7 for fetuses aborted for medical-genetic reasons showed annual incidence increase only of 0.04% in the period after the Chernobyl accident. The analysis of monthly incidence revealed the greatest peak for the whole period in January 1987 (figure 2). Less prominent increase was observed in May 1990. In January 1987, the observed number of DS cases exceeded the expected one in all regions of the Republic still the increase was found significant only in Gomel and Minsk oblasts with maximal figures for Gomel (table 2).

На рисунке 1 представлены годовые частоты СД в Беларуси, стандартизованные по возрасту матери. Если использовать поправочный коэффициент 0,7 для абортированных по медико-генетическим показаниям плодов, прирост частот в постчернобыльский период составил лишь 0,04% в год. Анализ месячной динамики выявил максимальный пик за весь анализируемый период времени в январе 1987 г. (рисунок 2). Менее выраженное увеличение наблюдалось в мае 1990 г. В январе 1987 г. наблюдаемое числа СД превысило ожидаемое во всех областях республики, однако уровень достоверности достигнут только в Гомельской и Минской областях с максимальными значениями по Гомельской области (таблица 2).

FIGURE 1. ANNUAL PREVALENCE AT BIRTH OF DS CASES IN REPUBLIC OF BELARUS
STANDARDIZED FOR MATERNAL AGE (1:1000) (N=3017)

РИСУНОК 1. ГОДИЧНЫЕ ЧАСТОТЫ СД В БЕЛАРУСИ, СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ
ПО ВОЗРАСТУ МАТЕРИ (1:1000) (N=3017)

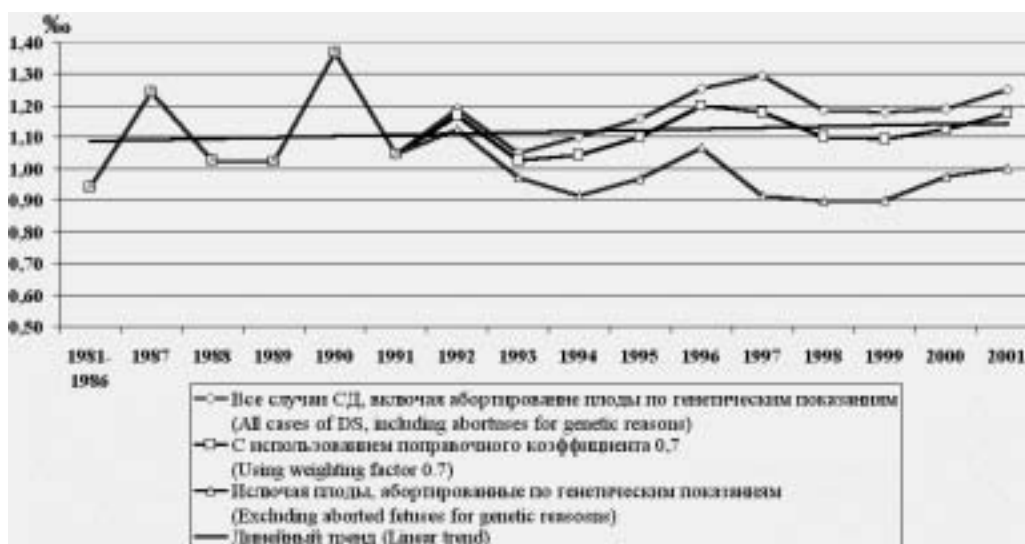
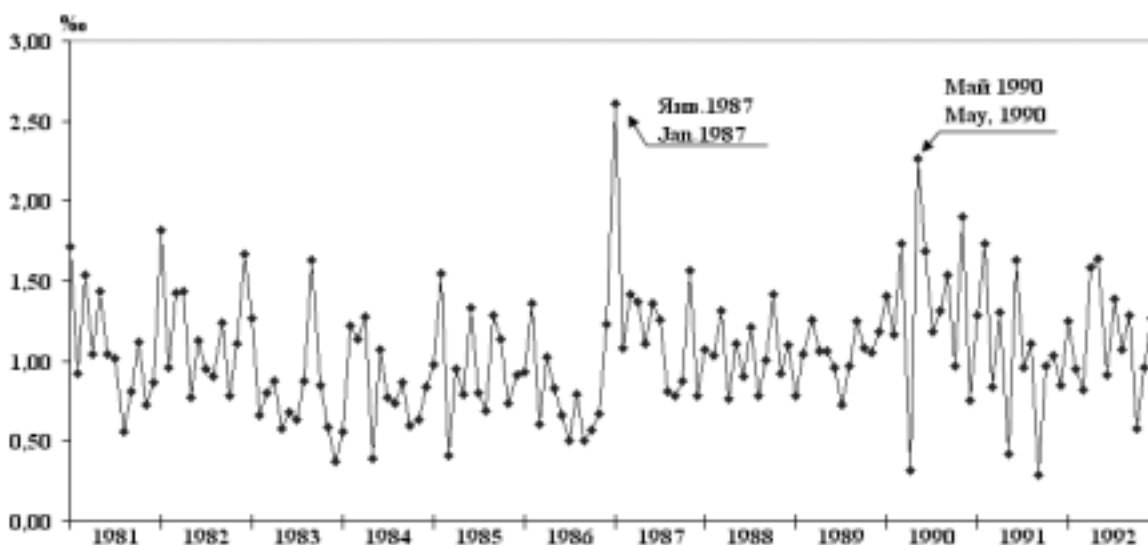


FIGURE 2. CRUDE MONTHLY PREVALENCE AT BIRTH OF DS CASES IN REPUBLIC OF BELARUS FOR 1981-1992 (N=1961; 1:1000)

РИСУНОК 2. МЕСЯЧНАЯ ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ СД В БЕЛАРУСИ ЗА 1981-1992 (N=1961; 1:1000)



SPATIAL DISTRIBUTION OF DS CHILDREN BORN IN JANUARY 1987

TABLE 2

ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕТЕЙ С СД, РОДИВШИХСЯ В ЯНВАРЕ 1987

ТАБЛИЦА 2

Area	Incidence at birth(1:1000)		O	E	O/E	95% CI*
	January 1987	1981-1992				
Whole Republic	2.5	1.0	31	13.9	2.2	1.5-3.2
Gomel oblast	3.6	1.1	8	2.6	3.1	1.4-6.2
Minsk oblast	3.1	1.1	6	2.2	2.8	1.0-6.0
Minsk-city	2.7	1.1	6	2.6	2.3	0.9-5.1
Vitebsk oblast	2.2	1.0	4	1.8	2.2	0.6-5.7
Grodno oblast	1.7	0.9	3	1.6	1.9	0.2-4.6
Mogilev oblast	1.2	0.9	2	1.5	1.3	0.2-4.9
Brest oblast	1.0	0.9	2	1.8	1.1	0.1-4.0

Notes. O - observed number of DS cases; E - expected number of DS cases according to the assumed maternal age distribution in January 1987; 95% CI - 95% confidence interval computed with the Poisson law for rare events; * - calculated according to M.J. Gardner and D.G. Altman (1989).

Примечания. O - наблюдаемое количество случаев СД; E - ожидаемое количество случаев СД исходя из предполагаемого возрастного распределения рожениц на январь 1987; 95% CI - девяносто пяти процентный доверительный интервал, рассчитанный для распределения Пуассона; * - рассчитывались согласно M.J. Gardner & D.G. Altman (1989).

In January 1987 a slight decrease in the average age of mothers who gave birth to DS children, was observed in the Republic (27.5 years as compared to 28.9 years for the whole period of 1981-1992). The decrease was especially prominent in Gomel oblast (23.1 years), where no case was registered in the group of mothers of 35 years old and older (figures 3,4). However, the sample size is insufficient to reveal significant differences.

В январе 1987 г. в республике наблюдалось некоторое снижение среднего возраста женщин, родивших детей с СД (27,5 лет по сравнению с 28,9 лет - для всего периода 1981-1992 гг.). Особенно это характерно для Гомельской области (23,1 года), где не было зарегистрировано ни одного случая в группе рожениц 35 лет и старше (рисунки 3, 4). Однако малый объем выборки не позволяет говорить о достоверном снижении возраста матери.

FIGURE 3. AVERAGE AGE OF MOTHERS WHO GAVE BIRTH TO DOWNS SYNDROME CHILDREN IN THE WHOLE REPUBLIC, IN GOMEL AND MINSK OBLASTS AND IN MINSK CITY (N=1754; 319; 275; 346, RESPECTIVELY)

РИСУНОК 3. СРЕДНИЙ ВОЗРАСТ МАТЕРИ, РОДИВШЕЙ РЕБЁНКА С СД: В ЦЕЛОМ ПО РЕСПУБЛИКЕ, В ГОМЕЛЬСКОЙ И МИНСКОЙ ОБЛАСТЯХ И В Г.МИНСКЕ (N=1754, 319, 275 И 346 СООТВЕТСТВЕННО)

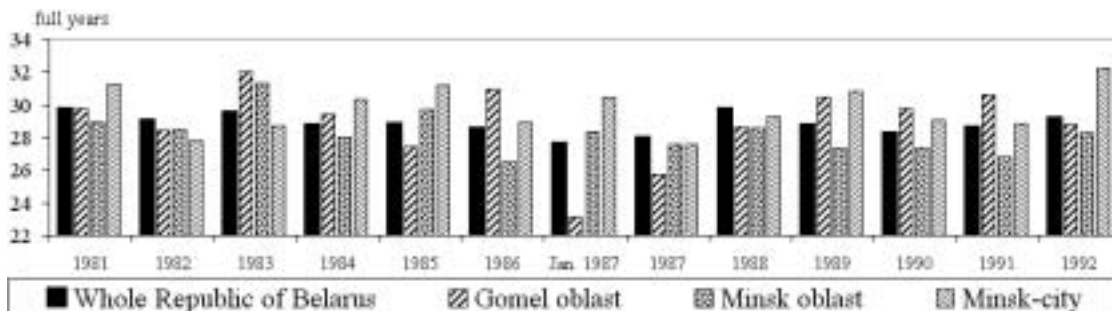
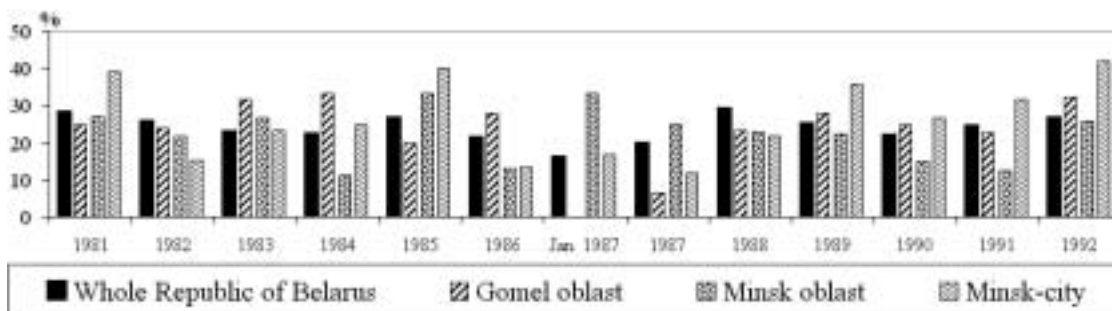


FIGURE 4. PERCENTAGE OF MOTHERS AGED 35 YEARS OLD AND OLDER WHO GAVE BIRTH TO DOWNS SYNDROME CHILDREN IN WHOLE REPUBLIC, IN GOMEL AND MINSK OBLASTS AND IN MINSK CITY (N=429; 79; 59; 94, RESPECTIVELY)

РИСУНОК 4. ПРОЦЕНТ МАТЕРЕЙ 35 ЛЕТ И СТАРШЕ, РОДИВШИХ РЕБЁНКА С СД: В ЦЕЛОМ ПО РЕСПУБЛИКЕ, В ГОМЕЛЬСКОЙ И МИНСКОЙ ОБЛАСТЯХ И В Г.МИНСКЕ (N=429, 79, 59 И 94 СООТВЕТСТВЕННО)

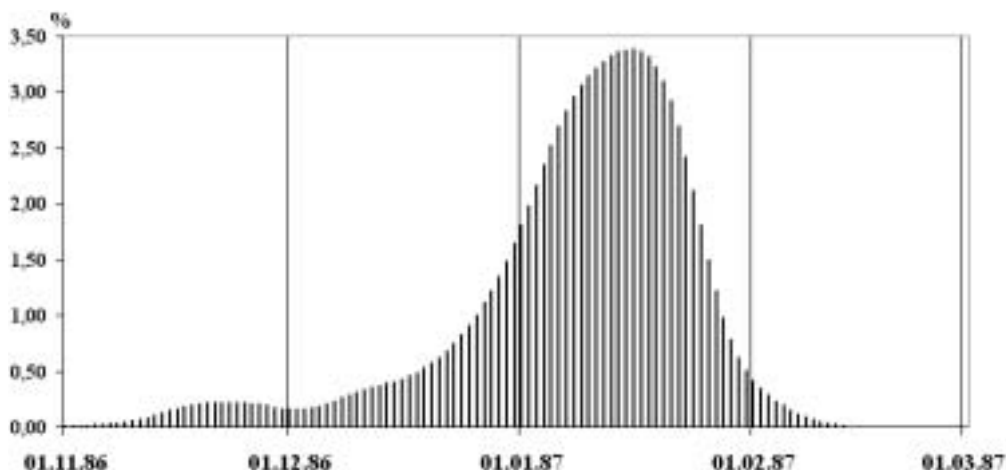


Since radiation exposure of population was the greatest within the first post-Chernobyl days, the developed model was used to reconstruct the distribution of DS children, conceived for April 26-29, 1986 in respect to their birth dates. According to the obtained results 76% of those children were expected to be born in January 1987 with greatest probability of their birth in the mid of January (figure 5).

Поскольку наиболее интенсивное радиационное облучение населения происходило в первые дни после аварии, разработанная модель была использована для построения распределение детей с СД по дате рождения, зачатых в течение 26-29 апреля 1986 г. Согласно полученным результатам 76% таких детей должны были родиться в январе 1987 г. с максимумом вероятности, приходящимся на середину января (рисунок 5).

FIGURE 5. PROBABILITY OF BIRTH FOR DS CHILDREN CONCEIVED IN PERIOD OF THE HIGHEST EXPOSE DOSE RATE (APRIL 26-29, 1987)

РИСУНОК 5. ВЕРОЯТНОСТЬ РОЖДЕНИЯ РЕБЁНКА С СД, ЗАЧАТОГО В ПЕРИОД НАИБОЛЕЕ ЖЁСТКОГО РАДИАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ (26-29 АПРЕЛЯ 1987 Г.)

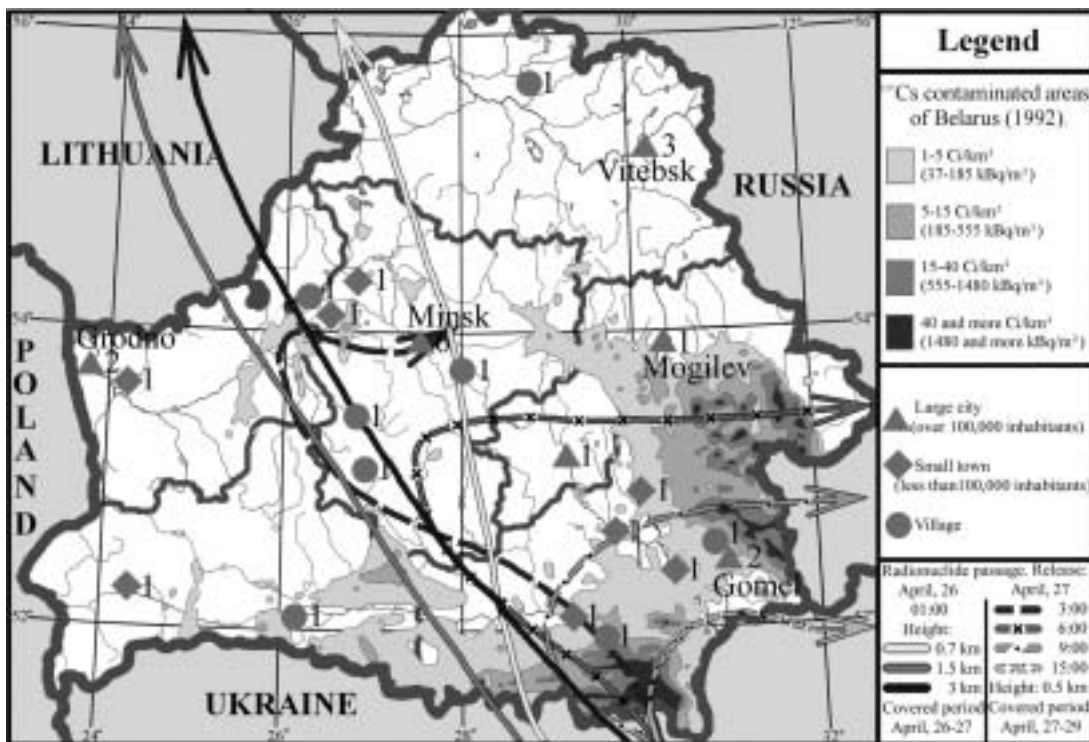


The spatial distribution of DS cases in children, born in January 1987 follows well the radioactive clouds passage within the first post-accident days, but without an evidence of association with ^{137}Cs soil contamination level (figure 6).

Территориальное распределение детей с СД, рождённых в январе 1987 г., чётко повторяет траекторию движения радиоактивных облаков в течение первых послеаварийных дней, при этом связь с уровнем загрязнения почвы ^{137}Cs отсутствует (рисунок 6).

FIGURE 6. SPATIAL DISTRIBUTION OF DS CHILDREN BORN IN REPUBLIC OF BELARUS IN JANUARY 1987 AND DIFFERENT FACTORS OF RADIATION POLLUTION THROUGHOUT THE REPUBLIC

РИСУНОК 6. ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЕВ СИНДРОМА ДАУНА, РОЖДЁННЫХ В ЯНВАРЕ 1987 Г. И РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ РАДИАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



Notes. ^{137}Cs soil contamination is reproduced from the Map of radiation environment of the territory of Belarus on January 1992. (Geodesy Committee at the Council of Ministers of Republic of Belarus, Minsk, 1992). The direction of air mass contaminated with radionuclides is reproduced from maps sited in the article by M. Yu. Orlov et al. (1996).

Примечания. Плотность загрязнения почвы ^{137}Cs воспроизведена с Карты радиационной обстановки на территории Республики Беларусь на январь 1992 г. (Комитет по геодезии при совете министров Республики Беларусь, Минск, 1992 г.). Направление движения воздушных масс загрязнённых радионуклидами воспроизведено с карт, приведенных в статье М.Ю. Орлова с соавт. (1996).

DISCUSSION

The study of annual incidence dynamics has showed no observable long-term effects of the nuclear disaster resulted from the Chernobyl accident regarding the birth risk for a child with DS in the Republic of Belarus. The obtained results conform to those of our previous investigations (Lazjuk, G. et al, 2003) and similar studies of other authors (Ericson A., Kallen B., 1994; Harjulehto-Mervaala T. et al., 1992). The observed peak of DS cases in January 1987 draws a particular attention when taking into account the similar cluster registered in the same period in West Berlin (Sperling K., et al., 1994).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение динамики годичных частот не показало долгосрочных эффектов Чернобыльской катастрофы в отношении риска рождения ребёнка с СД в Беларуси. Полученные результаты согласуются с данными наших предыдущих исследований (Lazjuk G. et al., 2003) и аналогичных работ других авторов (Ericson A., Kallen B., 1994; Harjulehto-Mervaala T. et al., 1992). Обнаруженный в январе 1987 г. пик рождения детей с СД вызывает особый интерес, принимая во внимание наличие сходного кластера в тот же период времени в Западном Берлине (Sperling K. et al., 1994).

There are three main factors that can alter the DS incidence: introduction of prenatal diagnostics, changes in maternal age distribution, and the effect of particular attention resulting in better ascertainment (Carothers A.D. et al., 1999). Moreover, one should consider probable appearance of stochastic clusters (Dean G. et al., 2000).

Prenatal diagnosis contributed nothing to the origin of the observed January peak, since it became a regular procedure in Belarus only in the early 90s (figure 1). Since the birth date but not the date of registration in BNR was used for the analysis, temporal distribution of DS cases was dependent only on the conception date and natural deviations in pregnancy duration.

The altered maternal age distribution cannot be a reason for the observed cluster. A decrease in the average age of mothers who gave birth to DS children in January 1987 and being recorded in Gomel oblast, is consistent with the results from the study of anthropometric indices of children born in 1986 and 1987, which was performed within the framework of the French-German initiative. During the study, first months of 1987, it was observed a slight decrease in the average maternal age in severely contaminated areas of Gomel oblast (^{137}Cs contamination of $555\text{kBq}/\text{m}^2$ and over).

The improvement of DS cases ascertainment is plausible within the first post-Chernobyl period. However, a rather high level of DS ascertainment in Belarus excludes considerable impact of the mentioned factor on incidence rates. Moreover, it is quite reasonable to expect a "screening effect" just at the end of 1986, but its duration would not be likely to be limited to one month only.

We can not completely exclude the probability of that of January 1987 peak of DS cases was a stochastic cluster, though there are theoretical grounds explaining the peak appearance in the view of radiation biology considerations. Experimental studies on mammalian species showed the presence of a radiosensitive stage (diakinesis) in the ovum maturation process, which directly precedes ovulation and conception, when relatively low radiation exposure doses (10-50 cGy) can cause both structural and numerical chromosomal aberrations (Evans H.J. et al., 1986; Tease C., Fisher G., 1986; Tease C., 1982a). At this phase, the rate of chromosomal anomalies induced by ionizing radiation exposure is several times higher than that during dictyotene, that is the longest stage of oogenesis (Tease C., 1985), which starts shortly before the birth and ends some hours before ovulation. At the diakinesis stage dose dependence curve of chromosomal non-disjunction phenomenon presumably seems to be linear and is not age-dependent in females (Tease

Имеются три основных фактора, способствующие изменениям в динамике частот СД: внедрение пренатальной диагностики, изменения возрастного распределения рожениц, эффект повышенного внимания и как следствие, улучшение полноты учёта (Carothers A.D. et al, 1999). Кроме того, следует отметить возможность появления стохастических кластеров (Dean G. et al., 2000).

Пренатальная диагностика не причастна к появлению январского пика, поскольку в Беларуси она внедрена в медицинскую практику только в начале 90-х годов (рисунок 1). Так как при анализе использовалась дата рождения ребёнка, а не дата его регистрации в БНР, распределение детей с СД во времени зависело только от даты зачатия и естественной девиации продолжительности беременности.

Изменение возрастного состава рожениц не может быть причиной выявленного пика. Снижение среднего возраста матерей родивших в январе 1987 г. детей с СД, отмеченное в Гомельской области, согласуется с результатами антропометрических исследований новорожденных 1986-87 гг., проведенных в рамках Франко-Германской инициативы. В этом исследовании в наиболее загрязнённых регионах Гомельской области (с плотностью загрязнения ^{137}Cs $555\text{kBq}/\text{m}^2$ и более) в первые месяцы 1987 г. наблюдалось некоторое снижение среднего возраста рожениц.

В первый период после аварии не исключено временное улучшение качества регистрации СД. Однако, достаточно высокий уровень полноты учёта СД в Беларуси исключает возможность значительного влияния данного феномена на динамику частот. Кроме того, "эффект внимания" логично ожидать уже в конце 1986 г., хотя его продолжительность не могла ограничиться лишь одним месяцем.

Нельзя однозначно исключить вероятность того, что выявленный в январе 1987 г. пик рождения СД является стохастическим кластером, однако в настоящее время имеются теоретические предпосылки, объясняющие появления данного пика с позиции радиобиологии. В экспериментальных работах показано, что у млекопитающих в процессе созревания яйцеклетки существует радиочувствительная стадия (диакинез), непосредственно предшествующая овуляции и оплодотворению, когда относительно малые дозы облучения (10-50 cГр) способны вызвать как структурные, так и числовые aberrации хромосом (Evans H.J. et al., 1986; Tease C., Fisher G., 1986; Tease C., 1982a). На этой стадии частота радиационно-индуцируемых aberrаций хромосом в несколько раз выше, чем в самую продолжительную фазу оогенеза - диктиотену (Tease C., 1985), начинающуюся незадолго до рождения и заканчивающуюся за несколько часов до овуляции. На стадии диакинеза дозовая кривая нерасхождения хромосом предположительно имеет линейную форму и не зависит от возраста самки (Tease C., 1982b; Hansmann

C., 1982b; Hansmann I. et al., 1982). It is noteworthy that spontaneous rate of aneuploidy in human is more than an order higher than that in mice (Sperling K., 1984), evidencing high predisposition in human to abnormal chromosomal disjunction in meiosis, which is possibly due to higher sensitivity to environmental factors impact. Because of that the direct extrapolation of dose dependence resulting from the experimental studies on animals, might result in underestimation of the ionizing radiation exposure risks for human.

Molecular mechanisms resulting in chromosomal non-disjunction due to radiation exposure being at that insufficiently studied most possibly are the following: structural chromosomal aberrations (induction of chromosome and chromatid exchanges or breaks in the centromere area) as well as damage of the spindle structure (Tease C., 1985). Peculiarity of processes in oocytes during the stage of post-dictyotene (chromatin condensation, disruption of nuclear membrane, the formation of spindle and systems responsible for chromosomal attachment and movement along the tubuline filaments) might be responsible for increased radiosensitivity in aneuploidy induction.

Unfortunately, the information on the doses of the first post-Chernobyl period is insufficient in Belarus. It is supposed that within the first five days there was a sharp increase of exposure dose rate (EDR) in most of contaminated areas of the former USSR with subsequent constant fall of the values (Orlov M.Yu. et al., 1996). Within the first post-accident days, the wind was mainly blowing to North-West direction (figure 6). The first radioactive cloud had crossed the territory of Gomel oblast and the south area of Minsk oblast and reached Minsk-city as early as April 27 (Orlov M.Yu. et al., 1996). In the subsequent days the wind changed its direction and the fall-outs of April, 27 were transported to the Eastern direction with a loop through Gomel and Minsk oblasts. According to the data of the Belarus State Committee of Hydrometeorology the maximal EDR on April 28, 1986 reached 2mR/h in Gomel and 0.5mR/h in Minsk, which exceeded the pre-Chernobyl level (of about 0.01mR/h) 200 and 50 times, respectively.

The map (figure 6) shows DS location according to mothers' residence place for children born in January 1987. The spatial distribution well coincides with the radioactive cloud passage within the first post-accident days and no obvious association with ¹³⁷Cs soil contamination was noted.

Precise dates on probands' conception cannot be defined because of the inaccuracy of gestational age estimations; however, the time of peak appearance fully coincides with theoretical calculations and suits the hypothesis about very high

I. et al., 1982). Следует отметить, что спонтанная частота анеуплоидии у человека более чем на порядок выше, по сравнению с мышью (Sperling K., 1984), что свидетельствует о выраженной подверженности гаметогенеза человека к нарушению расхождения хромосом в мейозе, возможно, из-за более высокой чувствительности к воздействиям факторов внешней среды. Поэтому прямая экстраполяция дозовой зависимости, полученной на экспериментальных животных, может привести к занижению риска облучения человека.

Молекулярные механизмы, приводящие к нерасхождению хромосом при облучении, изучены недостаточно. Предполагается, что ими могут быть структурные повреждения хромосом (индукция хромосомных и хроматидных обменов или повреждение области центромеры), а также нарушение структуры веретена деления (Tease C., 1985). Специфика процессов, протекающих в ооците на стадиях постдиктиотены (конденсация хроматина, дегенерация ядерной оболочки, построение веретена деления и систем, ответственных за прикрепление и перемещение хромосом по тубулиновым нитям) может быть причиной повышенной радиочувствительности в отношении индукции анеуплоидии.

К сожалению, в Беларуси отсутствует исчерпывающая информация о дозовых нагрузках в первый период после аварии. Считается, что в течение первых пяти дней в большинстве загрязнённых регионов бывшего СССР наблюдалось резкое увеличение мощности экспозиционной дозы (МЭД) с постоянным снижением данного показателя в последующем (Orlov M.Yu. et al., 1996). На протяжении первых суток после аварии преобладало северо-западное направление ветра (рисунок 6). Первое радиоактивное облако достигло г. Минска, пройдя через территорию Гомельской и южной части Минской области, уже 27 апреля (Orlov M.Yu. et al., 1996). В последующие дни направление ветра изменилось и выбросы, имевшие место 27 апреля, совершив петлю через Гомельскую и Минскую область, направились в восточном направлении. Согласно данным Гидромета Беларуси 28 апреля 1986 г. в г. Гомеле максимальные значения МЭД достигли 2 мР/ч, а в г. Минске - 0,5 мР/ч, что превышало до-чернобыльский уровень (около 0,01 мР/ч) в 200 и 50 раз, соответственно.

На карте (рисунок 6) нанесены случаи СД, рождённые в январе 1987 г., с учётом места проживания матери. Их территориальное распределение чётко повторяет траекторию радиоактивных облаков первых дней после аварии, при этом нет выраженной связи с загрязнением почвы ¹³⁷Cs.

Дата зачатия пробандов не может быть установлена из-за неточностей при постановке гестационного срока, вместе с тем, время появления пика полностью совпадает с теоретическими расчетами и согласуется с гипотезой о наличии высокой

CHERNOBYL RELEASE OF SHORT-LIVED RADIONUCLIDES
AS COMPARED WITH ^{137}Cs И ^{90}Sr (UNSCEAR, 2000)

ТАБЛИЦА 3

ЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ ВЫБРОС КОРОТКОЖИВУЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ
В СРАВНЕНИИ с ^{137}Cs И ^{90}Sr (UNSCEAR, 2000)

Radionuclide	T_s	Activities released (Ч10 Bq)
^{133}I	20.8 hours	1000-2500
^{132}I	2.3 hours	~1000
^{132}Te	3.26 days	~1000
^{131}I	8.04 days	1200-1700
^{137}Cs	30.0 years	~80
^{90}Sr	29.1 years	~10

sensitivity of human chromosomes disjunction to damage induced by ionizing radiation in the period immediately before the conception (figure 5).

The results of epidemiological investigations in the field of searching effects of human radiation exposure on DS incidence, are contradictory (Verger P., 1997). We should first note, that studies of the A-bombing consequences in Hiroshima and Nagasaki and medical exposure impact (Schull W.J., 1995; Awa A.A. et al., 1987; Rose K.S.B., 1990; Alberman, E. et al., 1972; Uchida I.A., 1985) cannot be basic for studying the effects described in this paper. Short period of radiation exposure in those studies makes it practically impossible to analyze specifically groups of mothers exposed some hours before conception. Moreover, the Japanese studies, performed many years after the A-bomb explosion, could not cover the total number of children conceived immediately after the exposure. Rather small analyzed sample sizes, usual retrospective collection of data, incomplete ascertainment and other methodical difficulties presented in the studies of the consequences for residents of the areas with high level of background radiation seem to be the most probable reasons for contradictory results (Shuman L.M., Gullen W.H., 1970; Kochupillai N. et al., 1976; High Background Radiation Research Group, 1980; Jaikrishan G. et al., 1999, Cheriyan V.D. et al., 1999).

The study of low exposure dose effects within the first period after the accident requires high ascertainment completeness of DS cases or a rather large sample size. Moreover, it is essential to account possible demographic changes, since numerous studies performed in various European countries have demonstrated apparent changes in reproductive behaviour of the residents within the first year after the Chernobyl accident (Little J., 1993; Schoetzau A. et al., 1994). The analysis of an average maternal age in severely contaminated areas of Belarus has showed its decrease for the first months of 1987. A slight reduction of conception number among the women aged 35 years

чувствительности к радиационному повреждению расхождения хромосом человека в период незадолго до зачатия (рисунок 5).

Результаты эпидемиологических работ, исследовавших влияние радиационного облучения населения на частоту СД, достаточно противоречивы (Verger P., 1997). Прежде всего, следует отметить, что исследования последствий бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, а также медицинского облучения (Schull W.J., 1995; Awa A.A. et al., 1987; Rose K.S.B., 1990; Alberman, E. et al., 1972; Uchida I.A., 1985) не могут служить базой для изучения эффектов, показанных в данной работе. Кратковременность периода облучения в этих исследованиях делают практически невозможным изучение группы матерей, облучённых за несколько часов до зачатия. Кроме того, японские работы, проведенные спустя достаточно продолжительный промежуток времени после взрыва, не могли охватить всех детей, зачатых непосредственно после облучения. Относительно малый объём анализируемых выборок, как правило, ретроспективный характер сбора данных, значительный недоучёт и прочие методические трудности в работах по изучению эффектов проживания в регионах с повышенным уровнем фоновой радиации - наиболее вероятные причины противоречивых результатов (Shuman L.M., Gullen W.H., 1970; Kochupillai N. et al., 1976; High Background Radiation Research Group, 1980; Jaikrishan G. et al., 1999, Cheriyan V.D. et al., 1999).

Для выявления эффектов облучения в малых дозах, имевших место в первый период после аварии, требуется высокий уровень регистрации случаев СД или достаточно большой объём выборки. Помимо этого, важно учитывать возможность изменений демографических показателей, т.к. результаты исследований, проведенных в различных странах Европы, показали наличие выраженных изменений в репродуктивном поведении населения в первый год после аварии (Little J., 1993; Schoetzau A. et al., 1994). Исследование среднего возраста рожениц в наиболее загрязнённых регионах Республики Беларуси показало его снижение в течение первых месяцев 1987 г. В Швеции на-

old and older with the last menstrual period being in April 1987 (conception at the end of April to early May) was visible in Sweden (Kallen, B., 1989) (figure 2). The revealed changes might be the result of fear of mothers who already had children at the time of the accident, to conceive bear a child because of the disaster.

The doses in population of the Republic of Belarus are the highest among the countries where monthly DS incidence was analyzed. Meanwhile extensive database with rather high DS registration completeness was collected in the Republic for the surveyed period. There was no visible decrease in birthrate in Republic of Belarus recorded in the first months of 1987; however, we cannot exclude some bias in the distribution of mothers towards younger age in the contaminated areas.

Only one group of researchers revealed the similar peak in January 1987 in Western Berlin (Sperling K. et al., 1994) and less prominent effect using the data received at cytogenetic laboratories of various areas of Western Germany (Sperling K. et al., 1991). Rather high ascertainment completeness in West Berlin was a possible reason for availability to record such a short incidence increase in a rather small sample size (12 cases to 2-3 expected). Low doses to ionizing radiation and no positive results in other studies gave grounds for criticism in several papers (Burkart W. et al., 1997; Boice J., Linet M., 1994).

The study of monthly DS incidence in Bavaria (Schoetzau A. et al., 1994) and the data of International EUROCAT system (De Wals P. et al., 1988) did not confirm the obtained results, however certain underascertainment of DS cases decreases sensitivity of the performed analyses. This primarily may have applied to fetuses from pregnancies terminated after prenatal diagnosis (Little J., 1993), since such cases were missed in Bavaria sample and were not registered in some EUROCAT centers (Dolk H., Nichols R., 1999). Moreover, most countries participating in EUROCAT being located very far from the Chernobyl NPP and had received rather low radiation exposure doses. Researchers from Finland have also revealed no peak in January 1987, but no data to evaluate DS ascertainment completeness are published (Harjulehto-Mervaala T. et al., 1992). The authors consider their sample size to be rather small and the negative result (6 cases to 8 expected) being "inconclusive as such". The analysis of the data from Hungarian registry (Czeizel A., 1989) has showed only a slightly increased DS incidence in January-March 1987, compatible with natural deviations. According to the authors' calculation the under ascertainment within the concerned period is 25%. Negative results of the studies performed on small samples (Witowski R., Korner H., 1987; Haessler M.C.H. et al., 1992;

блюдалось некоторое снижение зачатий среди женщин в возрастной группе 35 лет и старше, у которых последний менструальный цикл приходился на апрель 1986 г. (зачатие конец апреля - начало мая) (Kallen B., 1989) (рисунок 2). Выявленные сдвиги могут быть результатом отказа от деторождения среди женщин, имевших детей к моменту аварии.

Из всех стран, в которых проводился анализ месячных частот СД, население Республики Беларусь получило наиболее высокие дозы облучения. При этом за анализируемый период времени в республике накоплен большой материал и имел место достаточно высокий учёт СД. В республике не наблюдалось заметного снижения рождаемости в первые месяцы 1987 г., однако не исключено наличие некоторого смещения возрастного распределения более молодых рожениц в загрязнённых областях.

Только одна группа исследователей выявила аналогичный пик в январе 1987 г. в Западном Берлине (Sperling K. et al., 1994) и менее выраженный эффект по данным цитогенетических лабораторий различных регионов ФРГ (Sperling K. et al., 1991). Уровень регистрации в Западном Берлине был достаточно высоким, что могло позволить зарегистрировать столь кратковременное увеличение на относительно небольшом материале (12 наблюдений к 2-3 ожидаемым). Малые дозы и отсутствие аналогичных результатов в других работах многократно служили поводом для критики (Burkart W. et al., 1997; Boice J., Linet M., 1994).

Исследования месячной динамики СД в Баварии (Schoetzau A. et al., 1994), а также в рамках международной системы EUROCAT (De Wals P. et al., 1988) не подтвердили полученные результаты, однако определённый недоучёт СД снижает чувствительность проведенного анализа. Это, прежде всего, касается плодов, прерванных по генетическим показаниям (Little J., 1993), т.к. такие случаи отсутствовали в Баварской выборке и не регистрировались в некоторых центрах EUROCAT (Dolk H., Nichols R., 1999). Кроме того, большинство стран, входящих в систему EUROCAT территориально значительно удалены от ЧАЭС и полученные в связи с аварией дозы были крайне низкими. Финские авторы также не выявили пика в январе 1987 г., однако сведения, необходимые для оценки полноты учёта СД в публикации не приводятся (Harjulehto-Mervaala T. et al., 1992). По мнению самих авторов, их выборка достаточно мала, а негативный результат (6 наблюдений к 8 ожидаемым) - неубедительный. Анализ данных Венгерского регистра (Czeizel A., 1989) показал лишь незначительное увеличение частоты СД в январе-марте 1987 г., укладывающееся в пределы естественных колебаний, при этом недоучёт в интересующий период времени, согласно расчетам авторов, составил 25%. Отрицательные результаты работ, проведенных на

Stoll C. et al., 1990) cannot serve as arguments against an effect of radioactive fallout, since small size of analyzed samples restrains the possibility of detecting short-term modifications in DS incidence.

Thus, many of the studies with negative results probably had a considerable level of under ascertainment for DS or suffered from small sample size. Besides that, no direct indication on maternal age standardization of monthly DS incidence could be found in most of discussed studies, that was very important at taking into account possible changes in maternal age distribution due to modification in reproductive behavior of European population within the first months after the accident. All the above-mentioned elements might prevented the effect detecting, especially at low exposure doses in Western Europe.

There are studies where monthly incidence was not analyzed, but the association with the residence in the areas with various ^{137}Cs soil contamination levels or with exposure doses within various post-Chernobyl periods were searched. The authors from Sweden have showed an increased risk for DS childbirth in contaminated areas in 1987 (Ericson A., Kallen B., 1994), but the similar study performed in Finland does not confirm the results (Harjulehto-Mervaala T. et al., 1992). No increased risk for DS childbirth, resulting from internal and total dose, is observed in Norway among children conceived within May 1986- April 1989 (Lie R.T. et al., 1992).

Thus, in general negative results of the most epidemiological studies, which were devoted to analysis of effects of exposure to ionizing radiation after the Chernobyl nuclear power plant accident on DS incidence prevent obtaining unambiguous interpretation of the presented results, especially at taking into account possible appearance of stochastic DS clusters. It is necessary to perform further extra investigations of the observed cluster, which would include identification of cytogenetic variants and parental origin of the additional chromosome 21 as well as collection of detailed ecological anamnesis for all currently traceable DS cases related to the cluster appearance.

CONCLUSIONS

1. Ascertainment completeness of Down's syndrome is rather high in all areas of the Republic of Belarus.
2. In January 1987, significant cluster of DS cases was registered in Belarus.
3. Maternal age as a well-known risk factor and introduction of prenatal diagnostics were not the causes of the revealed cluster.

небольшом материале (Witowski R., Korner H., 1987; Haeusler M.C.H. et al., 1992; Stoll C. et al., 1990) не могут служить веским аргументом в пользу отсутствия эффекта облучения, т.к. малый объём анализируемых выборок не позволяет регистрировать кратковременные сдвиги в динамике частот СД.

Таким образом, во многих исследованиях, показавших отрицательный результат, возможно, имел место значительный недоучёт СД, либо анализировались относительно небольшие выборки. Кроме того, в большинстве указанных работ отсутствовали чёткие сведения о стандартизации месячных частот СД по возрасту матери, что имеет большое значение, учитывая возможные сдвиги в возрастном распределении рожениц вследствие изменений репродуктивного поведения населения Европы в первые месяцы после аварии. Всё это могло помешать выявить названные эффекты, особенно учитывая малые дозы облучения в Западной Европе.

Имеются ряд работ, в которых анализ месячной динамики не проводился, однако изучалась связь с проживанием в зонах с различным уровнем загрязнения почвы ^{137}Cs или с дозой ионизирующего облучения в различные периоды после аварии. Работа шведских авторов показала повышение риска рождения ребёнка с СД в загрязнённых зонах в 1987 г. (Ericson A., Kallen B., 1994), однако аналогичное исследование, проведенное в Финляндии, не подтвердило эти результаты (Harjulehto-Mervaala T. et al., 1992). Не выявлено увеличения риска рождения детей с СД, зачатых в период с мая 1986 г. по апрель 1989 г., в зависимости от внутренней и суммарной дозы в Норвегии (Lie R.T. et al., 1992).

Таким образом, в целом негативный результат большинства эпидемиологических работ, по изучению эффектов чернобыльского облучения на частоту рождения детей с СД, не позволяет однозначно интерпретировать представленные результаты, особенно учитывая возможность появления стохастических пиков СД. Необходимо проведение дополнительного исследования выявленного кластера СД, включающего определение цитогенетической формы, родительского происхождения дополнительной 21-ой хромосомы, а также сбор подробного экологического анамнеза для всех доступных в настоящее время случаев СД, имеющих отношение к появлению показанного пика.

ВЫВОДЫ

1. Регистрации синдрома Дауна имеет достаточно высокий уровень во всех регионах республики Беларусь.
2. В январе 1987 г. в Беларуси зарегистрирован выраженный пик рождения детей с СД.
3. Общеизвестный фактор риска, возраст матери, и

4. The time of cluster appearance and geographical distribution of DS cases in children born in January 1987 assume an association with radiation exposure due to radioactive cloud passage rather than ¹³⁷Cs soil contamination.

5. The revealed cluster was theoretically confirmed with experimental studies.

6. Rather low occurrence of studied disorder, lack of reliable information on dosimetry, absence of detailed information about the families of the affected probands (data on maternal or paternal trisomies origin, migration, etc.) and contradictory epidemiological studies data in Europe make it difficult to interpret the obtained results unambiguously.

ACKNOWLEDGEMENTS

Authors express gratitude to staff members of epy National Committee of Hydrometeorology of Republic of Belarus M.G. Germenchuk and O.M. Zhukova for the help in the analysis of the radioecological situation in the country.

REFERENCES

- Alberman E., Polani P.E., Roberts J.A.F., Spicer C.C., Elliott M., Armstrong E. Parental exposure to X-irradiation and Down's Syndrome. *Ann.Hum.Genet.*, 1972, 36:195-208.
- Antonarakis S.E. Human chromosome 21: genome mapping and exploration, circa 1993. *Trends.Genet.*, 1993, 9: 142-148.
- Awa A.A., Honda T., Neriishi S., Sufuni T., Shimba H., Ohtaki K., Nakano M., Kodama Y., Hamilton H.B. Cytogenetic study of the offspring of atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. In: Obe G., Basler A. (Eds.), *Cytogenetics*, Elsevier, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1987, pp. 166-183.
- Bayer A. Ten years after Chernobyl - consequences for Germany. *Kerntechnik*, 1996, 61, 5-6:251-259.
- Boice J., Linet M. Chernobyl, childhood cancer, and chromosome 21. *Br. Med. J.*, 1994, 309:139-140.
- Borovoi A.A., Gagarinski A.Yu. Chernobyl 15 years: radioactivity release. *NuclearEuropeWorldscan*, 2001, 1-2: 34-35.
- Burkart W., Grosche B., Schoetzau A. Down syndrome clusters in Germany after the Chernobyl accident. *Radiat.Res.*, 1997, 147:321-328.
- Carothers A.D. Methods for maternal age-standardization of the incidence of congenital abnormalities. *Statistics in medicine*, 1995, 14:1797-1806.
- Carothers A.D., Hecht C.A., Hook E.B. International variation in reported livebirth incidence rates of Down syndrome, adjusted for maternal age. *J.Med.Genet.*, 1999, 36:386-393.
- Cheriyani V.D., Kurien C.J., Birajalaxmi D.,

пренатальная диагностика не причастны к появлению выявленного кластера.

4. Время появления пика и географическое распределение случаев СД, рождённых в январе 1987 г., предполагает наличие взаимосвязи с облучением, скорее обусловленным прохождением радиоактивных облаков, чем с загрязнением почвы ¹³⁷Cs.

5. Выявленный пик находит теоретическое обоснование в экспериментальных работах.

6. Относительно низкая частота исследуемой патологии, недостаток дозиметрической информации, отсутствие индивидуальных данных о семьях пробандов (данные о материнском или отцовском происхождении трисомии, миграции и т.п.) а также противоречивые эпидемиологические данные в Европе осложняют чёткую интерпретацию полученных результатов.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Государственного Комитета Гидрометеорологии Республики Беларусь М.Г. Герменчук и О.М. Жуковой за помощь в анализе радиоэкологической ситуации в республике.

- Ramachandran E.N., Karuppasamy C.V., Thampi M.V., George K.P., Kesavan P.C., Koya P.K.M., Chauhan P.S. Genetic monitoring of the human population from high-level natural radiation areas of Kerala on the southwest coast of India. II. Incidence of numerical and structural chromosomal aberrations in the lymphocytes of newborns. *Radiat.Res.*, 1999, 152:154-158.
- Czeizel A. Hungarian surveillance of germinal mutations: Lack of detectable increase in indicator conditions caused by germinal mutations following the Chernobyl accident. *Hum.Genet.*, 1989, 82:359-366.
- De Wals P., Bertrand F., De La Mata I, Lechat M.F. Chromosomal anomalies and Chernobyl. *Int.J.Epidemiol.*, 1988; 17(1):230.
- Dean G., Nevin N.C., Mikkelsen M., Karadima G., Petersen M.B., Kelly M., O'Sullivan J. Investigation of a cluster of children with Down's syndrome born to mothers who had attended a school in Dundalk, Ireland. *Occup.Environ.Med.*, 2000, 57:793-804.
- Dolk H., Nichols R. Evaluation of the impact of Chernobyl on the incidence of congenital anomalies in 16 regions of Europe. EUROCAT Working Group. *Int.J.Epidemiol.*, 1999, 28:941-948.
- Ericson A., Kallen B. Pregnancy outcome in Sweden after the Chernobyl accident. *Environ. Res.* 1994, 67:149-159.
- Evans H.J., Lyon M.F., Czeizel A. Is the incidence of Down syndrome increasing? *Mutat.Res.*, 1986, 175:263-266.
- Gardner M.J., Altman D.G. *Statistics with Confidence*, University Press, Belfast, 1989, 140 pp.

- Haeusler M.C.H., Berghold A., Schoell W., Hofer P., Schaffer M. The influence of the post-Chernobyl fallout on birth defects and abortion rates in Austria. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 1992, 167: 1025-1031.
- Hansmann I., Jenderney J., Probeck H.D. Non-disjunction and chromosome breakage in mouse oocytes after various X-ray doses, *Hum. Genet.*, 1982, 61:190-192.
- Harjulehto-Mervaala T., Salonen R., Aro T., Saxen L. The accident at Chernobyl and trisomy 21 in Finland. *Mutat.Res.*, 1992, 275:81-86.
- High Background Radiation Research Group. Health survey in high background radiation areas in China. *Science*, 1980, 209:877-880.
- Hook E.B., Tobol B.B., Cross P.K. The natural history of cytogenetically abnormal fetuses detected at midtrimester amniocentesis which are not terminated electively: new data and estimates of the excess and relative risk of late fetal death associated with 47,+21 and some other abnormal karyotypes. *Am.J.Hum.Genet.*, 1989, 45:855-61.
- Jaikrishan G., Andrews V.J., Thampi M.V., Koya P.K.M., Rajan V.K., Chauhan P.S. Genetic Monitoring of the Human Population from High-Level Natural Radiation Areas of Kerala on the Southwest Coast of India. I. Incidence of Congenital Malformations in Newborns. *Radiat.Res.*, 1999, 152:149-153.
- Kallen B. Pregnancy Outcome in Sweden after Chernobyl - A Study with Central Health Registries. Report 33621-348/88, National Board of Health and Welfare, Stockholm, Sweden, 1989, 47 pp.
- Kochupillai N., Verma I.C., Grewal M.S., Remalingaswami V. Down's syndrome and related abnormalities in an area of high background radiation in coastal Kerala. *Nature*, 1976, 262:60-61.
- Lazjuk G., Verger P., Gagniere B., Kravchuk Zh., Zatsepin I., Robert E. The Congenital Anomalies Registry in Belarus: a tool for assessing the public health impact of the Chernobyl accident. *Reprod.Toxic.*, 2003 (in print).
- Lie R.T., Irgens L.M., Skjaerven R., Reitan J.B., Strand P., Strand T. Birth defects in Norway by levels of external and food-based exposure to radiation from Chernobyl. *Am.J.Epidemiol.*, 1992, 136:377-388.
- Little J. The Chernobyl accident, congenital anomalies and other reproductive outcomes. *Paediatr.Perinat.Epidemiol.*, 1993, 7:121-151.
- Mavor J.W. The production of non-disjunction by X-rays. *Science*, 1922, 55:295.
- Nicolaidis P., Petersen M.B. Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies. *Hum.Reprod.*, 1998, 13 (2):313-319.
- Orlov M.Yu., Snykov V.P., Khvalenskij Yu.A., Volokitin A.A. Contamination of the soil of the European part of the territory of the USSR with 131I after the Chernobyl nuclear accident. *AtomicEnergy.*, 1996, 80(6):439-444.
- Rose K.S.B. Pre-1989 epidemiological surveys of low-level dose pre-conception irradiation. *J.Radiol.Prot.*, 1990, 10 (3):177-184.
- Schoetzau A., van Santen F., Irl C. Grosche B. Sauglingssterblichkeit und angeborene Fehlbildungen in Bayern nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl. Bericht im Rahmen des Strahlenbiologischen Umweltmonitorings Bayern (Übersetzung ins Russische). Gesellschaft für Anlagen und Reaktorsicherheit (GRS) mbH, Köln, 1994. 94 pp.
- Schull W. J. Effects of atomic radiation. A half-century of studies from Hiroshima and Nagasaki. New York: Wiley-Liss inc., 1995, 397 pp.
- Shuman L.M, Gullen W.H. Background radiation and Down's Syndrome. *Annu.NY.Acad.Sci.*, 1970, 171:441-453.
- Sich A.R. The Chornobyl accident revisited, part III: Chornobyl source term release dynamics and reconstruction of events during the active phase. *Nuclear Safety*, 1995, 36(2):195-217.
- Sperling K. Frequency and origin of chromosome abnormalities in man. In: Obe G., (Eds). *Mutations in man*. Springer, Berlin, 1984, pp.128-146.
- Sperling K., Pelz J., Wegner R.D., Dorries A., Gruters A., Mikkelsen M. Significant increase in trisomy 21 in Berlin nine month after the Chernobyl reactor accident: temporal correlation or causal relation? *Brit.Med.J.*, 1994, 309:158-162.
- Sperling K., Pelz J., Wegner R.D., Schulzke I., Struck E. Frequency of trisomy 21 in Germany before and after the Chernobyl accident. *Biomed.Pharmacother*, 1991, 45:255-262.
- Stoll C., Alembik Y., Dott B., Roth M. Epidemiology of Down syndrome in 118,265 consecutive births. *Am.J.Med.Genet.*, 1990, Suppl. 7:79-83.
- Tease C. Dose-related chromosome non-disjunction in female mice after X-irradiation of dictyate oocytes. *Mutat. Res.*, 1985, 151:109-119.
- Tease C. Radiation induced chromosome non-disjunction in oocytes stimulated by different doses of superovulating hormones, *Mutation Res.*, 1982a, 105:95-100.
- Tease C. Similar dose-related chromosome non-disjunction in young and old female mice after X-irradiation. *Mutat.Res.*, 1982b, 95: 287-296.
- Tease C., Fisher G. X-ray induced chromosome aberrations in immediately preovulatory oocytes. *Mutat. Res.*, 1986, 173:211-215.
- Uchida I.A. Down's syndrome and Maternal Radiation. In: de la Cruz F.F., Gerald P.S. (Eds.) *Trisomy 21, Research Perspectives*. University Park Press, Baltimore, USA, 1985, pp. 201-204.
- UNSCEAR 2000 Report: Sources and Effects of Ionizing radiation. Vol.II: Effects. Annex J: Exposures and effects of the Chernobyl accident, 160 pp.
- Verger P. Down syndrome and ionizing radiation. *Health.Phys.*, 1997, 73:882-893.
- Wilcox A.J., Dunson D., Baird D.D. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ*, 2000, 321:1259-1262.
- Witowski R., Korner H. Hat die Erhöhung der Strahlenbelastung nach der Havarie in Tschernobyl die Häufigkeit von Konzeptionen bzw. Feten mit Chromosomenanomalien beeinflusst? *Z.Klin.Med.*,

1987, 42, Heft 24:2203-2204.

Бочков Н.П. Клиническая генетика: учебник для вузов. - 2-е изд. Геотар-Мед., Москва, 2001, 444 с. [Bochkov N.P. Clinical genetics: manual for Universities. 2nd edn., Geotar-Med., Moscow, 2001, 444 pp.]

ВОЗ. Руководство по изучению генетических эффектов в популяциях человека. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 46.

Международная программа по химической безопасности. Женева, 1989, 121 с.

[WHO. Guide for studying genetic effects in human populations. Hygienic criteria of environmental conditions 46. International project for chemical security. Geneva, 1989, 121 pp.]