



АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ

ПРОБЛЕМИ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ

Випуск 13

Київ · 2007

УДК 615.849.5

Проблеми радіаційної медицини. — 2007. — Вип. 13. — К.: ДІА, 2008. — с.

**Засновник: Науковий центр радіаційної медицини АМН України
(свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 7647 від 30.07.2003 р.)**

У збірнику наукових статей висвітлюються результати сучасних досліджень, спрямованих на вирішення актуальних питань радіаційної медицини і радіобіології. Вони присвячені вивченню стану здоров'я осіб, які зазнали впливу чинників аварії на ЧАЕС, дослідженню механізмів дії іонізуючої і неіонізуючої радіації на організм людини і тварин, формування віддалених наслідків опромінення, проведенню профілактичних заходів, спрямованих на охорону здоров'я населення.

Для наукових співробітників, організаторів охорони здоров'я, працівників санітарно-епідеміологічної служби, лікарів різних профілів та інших фахівців.

Постановою президії Вищої атестаційної комісії України
від 10.12.2003 р. за № 1-05/10 збірник внесено до переліку періодичних
видань з медичних та біологічних наук

Рекомендовано до друку Вченою радою НЦРМ АМН України
протокол № 3 від 28.03.2007 р.

Головний редактор

В. Г. Бебешко, д. м. н., проф., чл.-кор. АМНУ

Заступник головного редактора

Д. А. Бази́ка, д. м. н., проф.

Редакційна колегія

О. О. Бобильова, к. м. н.;

В. О. Бузунов, д. м. н., проф.;

Г.М. Гришко

(відповідальний секретар)

О. М. Коваленко, д. м. н.;

В.В. Лазоришинець, д.м.н. проф.;

І. А. Ліхтарьов, д. ф.-м. н., проф.;

К.М. Логановський, д.м.н., проф.;

І. П. Лось, д. б. н., проф.;

Ж. М. Мінченко, д. б. н.;

Н. А. Мітряєва, д. б. н.;

В. П. Неділько, д. м. н., проф.;

М. І. Омелянець, д. м. н., проф.;

Л. Б. Пінчук, д. м. н., проф.;

А.Є. Присяжнюк, д.м.н., проф.;

А. Ю. Романенко, д. м. н., проф.,
акад. АМНУ;

Л. Г. Розенфельд, д. м. н., проф.,
акад АМНУ;

Я. І. Серкіз, д. б. н., проф.;

Л. І. Сімонова, д. м. н., проф.;

Є. І. Степанова, д. м. н., проф.;

В. В. Талько, д. м. н.;

Т.В. Тріскунова, к.м.н.;

І. М. Хомазюк, д. м. н., проф.;

Б. О. Цудзевич, д. б. н., проф.;

Г. М. Чоботько, д. б. н.;

В.І. Холоша, заступник Міністра;

А. А. Чумак, д. м. н., проф.;

В. В. Чумак, д. б. н.

А.М. Яніна, к.б.н.

Наукові рецензенти:

Я. І. Серкіз, д. б. н., проф.,

А. Ю. Романенко, д. м. н., проф., акад. АМНУ

UDC 615.849.5

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. — 2007. — Issue. 13. — K.: DIA, 2007. — 360 p.

**Founder: SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”,
(certificate of state registration KB № 7647 from 30.07.2003)**

Collected papers are dealing with results of advanced researches, aimed to solve topical questions of radiation medicine and radiobiology. The works are devoted to study the health state of Chornobyl NPP accident survivors, to investigations of mechanisms of action ionizing and non-ionizing radiation on human and animal organisms, formation remote effects of exposure to radiation, and preventive measures directed to protect the public health.

For research officers, public health managers, workers of sanitary-and-epidemiologic institutions, physicians of different specialties and others.

УДК 615.849

ЗВІТ ПРО РОБОТУ НАУКОВОГО ЦЕНТРУ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ АМН УКРАЇНИ ЗА 2006 РІК¹

В. Г. Бебешко²

*ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”,
м. Київ*

Ключові слова: *НЦРМ, річний звіт, науково-дослідні роботи, впровадження результатів, діяльність клініки, міжнародне співробітництво, кадри.*

У 2006 р. в Науковому центрі радіаційної медицини виконувалось 43 науково-дослідні роботи, спрямовані на мінімізацію медичних наслідків техногенної радіоекологічної катастрофи. Завершилися 24 теми, які можна розподілити за п'ятьма напрямками.

За **першим напрямком** “Вивчення на молекулярно-генетичному рівні онкогематологічної патології у постраждалих внаслідок аварії дорослих та дітей, розробка нових програм терапії і системи критеріїв перебігу лейкемій і лімфом із застосуванням трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин” виконувалось 5 тем, з них 3 завершені в 2006 році.

Використовуючи новітні технологічні прийоми — молекулярно-генетичні, імуногенетичні маркери крові та дерматогліфічні характеристики — встановлено тісний взаємозв'язок перебігу та ефективності терапії онкогематологічних захворювань із застосуванням трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

¹ Доповідь на засіданні Наукової ради з теоретичної та профілактичної медицини АМН України 15.03.2007 р.

² Авторський колектив: Д. А. Базика, І. Р. Барияк, К. М. Бруслова, В. О. Бузунов, С. Г. Галкіна, М. І. Омелянець, М. А. Пілінська, А. Ю. Романенко, Є. І. Степанова, В. В. Талько, А. А. Чумак.

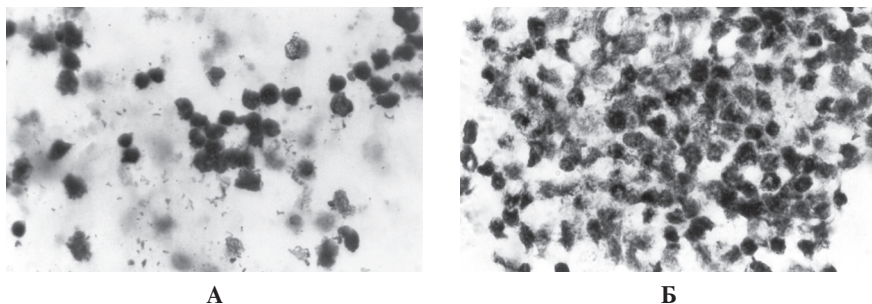


Рис. 1. Колонієутворення стовбурових клітин кордової крові на 14-й день культивування (А), та в культурі, збагаченій супернатантом 14-денної культури кордових клітин (Б; 10×100)

Найбільш перспективним джерелом алотрансплантату ми вважаємо кордову кров (рис. 1). Отримані результати дають підстави для створення в Україні банку цієї крові з метою подальшого її застосування в онкогематологічній практиці.

Відділом гематології та трансплантології розроблені та запропоновані нові програми лікування радіаційно-асоційованих гострих лейкемій та мієлодиспластичного синдрому (МДС), перебіг яких характеризується клініко-морфологічними, цитогенетичними та імуногенетичними особливостями, а також багатофакторністю медикаментозної резистентності.

Вперше охарактеризовано структуру VDJ перебудови генів важких ланцюгів імуноглобулінів у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію (В-ХЛЛ), які зазнали дії іонізуючого випромінювання. Розподіл VH генів за родинами не відрізнявся від інших когорт хворих на ХЛЛ не тільки в Україні, але й в США та Швейцарії, але серед опромінених хворих на ХЛЛ переважали немутовані випадки (69,4%), що є прогностично несприятливою ознакою.

Для оцінки прогнозу В-ХЛЛ запропоновано використання в клінічній практиці визначення мутаційного статусу генів імуноглобулінів та методу індукції апоптозу за умов дії іонізуючого випромінювання для оцінки функціонування системи генів p53-АТМ.

Результати досліджень за темами першого напрямку втілено в 87 наукових публікаціях, 37 доповідях на форумах різного рівня, 3 заявках на винахід, захистах 3 докторських та 1 кандидатської дисертацій, 9 лекціях.

За *другим напрямком* “Визначення порушень та розробка алгоритмічної моделі диференціювання раних попередників імунопоезу, ретроспективний аналіз порушень окисного гомеостазу та біохімічних показників у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС” завершено в 2006 р. 3 теми.

У віддаленому періоді після опромінення визначено порушення диференціювання гемопоетичних CD34-позитивних клітин та їх підвищений вихід у периферичну кров. Показано, що іонізуюча радіація не змінює темпів комітування примітивних CD34⁺38⁻ до CD38⁺ клітин. Зниження коефіцієнтів переходу встановлено при диференціюванні CD38⁺34⁺ клітин у лінійні клітини-попередники. Ефекти односпрямовані в усьому діапазоні досліджених доз і максимально виражені при вищих дозах (рис. 2).

Встановлені особливості змін стану процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків, функціонування антиоксидантної системи у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, які зазнали впливу іонізуючої радіації в діапазоні доз 0,1–7,1 Гр, за 6–20 років після опромінення в залежності від клінічно сформованої патології нервової, травної та бронхо-легеневої систем, що дає можливість суттєвого поліпшення патогенетично обґрунтованого лікування.

В культурі клітин лінії L929 та у щурів під впливом різних доз радіації та режимів опромінення розвивається мітохондріальна недостатність

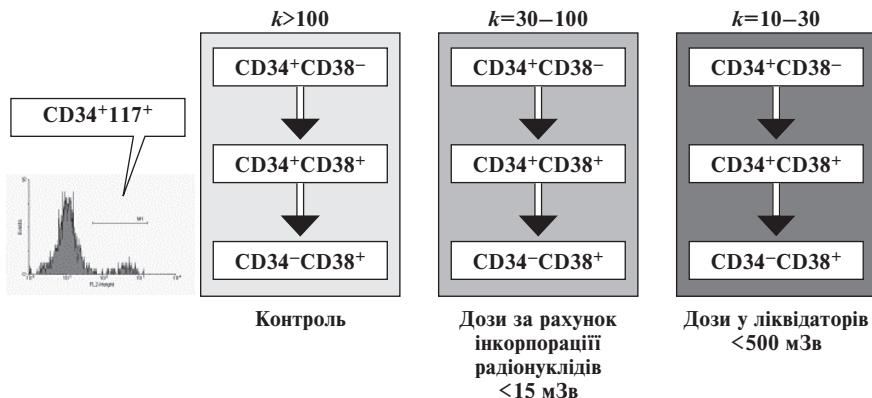


Рис. 2. Вплив опромінення на зниження коефіцієнта переходу (k) при диференціюванні CD38⁺34⁺ клітин у лінійні клітини попередники

зі зниженням енергоутворення, морфологічними та ультраструктурними змінами у мітохондріях.

У віддалений період Чорнобильської аварії у дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, мітохондріальна дисфункція визначається на всіх рівнях: від ультраструктурного до організменного.

За другим напрямком впроваджено: 23 наукових публікації, 1 методичні рекомендації видано і 2 підготовлено до видання, отримано 2 патенти та подана 1 заявка на винахід.

Третій науковий напрямок — “Дослідження особливостей перебігу та закономірностей розвитку основних захворювань серцево-судинної, бронхо-легеневої, травної, ендокринної та нервової систем у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС у віддалені терміни” — охоплює 7 завершених науково-дослідних робіт.

Встановлено особливості патогенезу гіпертонічної хвороби в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС: початок в молодшому віці, ніж у неопромінених; множинність скарг; значніше зростання варіабельності пульсового артеріального тиску (АТ); вища частота недостатнього нічного зниження АТ; частіший розвиток гіпертрофії лівого шлуночка серця (рис. 3).

В УЛНА найбільш вагомими факторами, що передували розвитку гіпертонічної хвороби, обумовлювали ризик ускладнень, виявилися: опромінення в діапазоні >25 СЗв; інтегральний бал негативних спогадів про події Чорнобильської катастрофи >10; традиційні фактори ризику (рівень холестерину та тригліцеридів у крові, паління, зловживання алкоголем, надмірна маса тіла); недостатня прихильність до лікування.

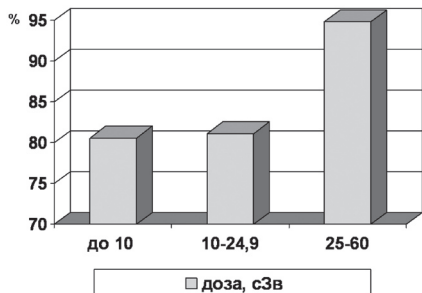


Рис. 3. Частота гіпертрофії лівого шлуночка залежно від дози зовнішнього опромінення

Обґрунтовано концепцію оптимізації лікування гіпертензивного серця і розроблено корисну модель лікування на основі поєднання антигіпертензивної терапії і метаболічної кардіопротекції. Доведено можливість зниження АТ до цільового рівня, упередження та регресу гіпертрофії і діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця за умов прихильності до лікування.

У постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС дорослого та ди-

тячого віку синдрому інсулінорезистентності, лептинорезистентності і остеопенії формуються на тлі збільшення продукції лептину, інсуліну, С-пептиду, кортизолу, концентрацій глюкози, тригліцеридів, холестерину, β -ліпопротеїдів в сироватці крові.

Характерною особливістю психічних розладів при дозах в діапазоні 0,3–5,7 Зв є зниження функціональної активності домінантної (лівої) півкулі головного мозку при компенсаторному підвищенні недомінантної (правої), а переважна локалізація ураження — у кортико-лімбічній системі домінантної гемісфери при опроміненні у дозах понад 0,3 Зв (рис. 4).

Результати дослідження терапевтичної ефективності нових ноотропних засобів Ноозаму і Фезаму дозволяють рекомендувати їх для лікування пацієнтів з органічними психічними розладами, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

Вивчення функції зовнішнього дихання виявило наявність обструктивних порушень вентиляції легень як в жителів Рокитнянського району Київської області з високим рівнем радону в помешканнях, так і в УЛНА та жителів регіонів, забруднених радіонуклідами. Бронхоендоскопічні дослідження виявили атрофічні і катарально-склеротичні зміни слизової оболонки бронхів у більшості випадків.

Визначені клінічні, морфологічні та інфекційні (*Helicobacter pylori*) особливості перебігу пептичної виразки дванадцятипалої кишки у осіб, евакуйованих із забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи територій (ефективна доза 0,97–12,1 сЗв) з високим рівнем атрофічних та ерозивних змін (рис. 5).

Створений спосіб лікування пептичної виразки дванадцятипалої кишки, що включає використання медикаментозних заходів, спрямованих на корекцію порушень мікроциркуляції, притаманних патології шлунково-кишкового тракту у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Однією з можливих причин поширеності захворювань травного каналу може бути те, що добове споживання основних харчових речовин

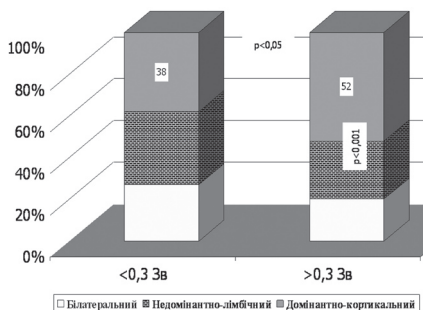


Рис. 4. Розвиток нейропсихіатричних синдромів залежно від дози опромінення

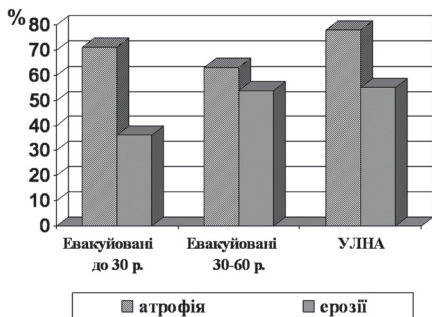


Рис. 5. Зміни слизової оболонки шлунка у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки

За третім напрямком побачили світ 88 публікацій, в т.ч. 3 монографії, видано 1 методичні рекомендації, ще 4 підготовлені до видання, отримано 4 патенти і подано 4 заявки на винаходи.

Четвертий науковий напрямок “Епідеміологічні дослідження непухлинної патології і злоякісних новоутворень, оптимізація медико-соціальної допомоги особам, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи”, охоплює 4 завершених теми.

У когорті УЛНА 1986–1987 рр. (чоловіків) визначено статистично вірогідні радіаційні ризики зростання захворюваності на окремі форми непухлинної патології при дозах зовнішнього опромінення всього тіла в діапазоні від 0,5 до 1 Гр, з величинами відносного ризику 1,5–3,5, ексцесів відносного ризику 0,6–4,1/Гр. На зростання непухлинної захворюваності визначальний вплив здійснюють нерадіаційні чинники; внесок радіаційного не перевищує 6%. З урахуванням нерадіаційних факторів, як факторів змішування, уточнено величину та діапазони додозалежних ефектів.

На жаль, виявлено значні недоліки в функціонуванні Державного реєстру постраждалих осіб України як інструменту для наукових досліджень (табл. 1). Нами розроблено алгоритми процедур контролю якості інформаційного забезпечення на різних рівнях функціонування ДРУ, проведення перехресної перевірки результатів диспансеризації; запропоновано стандартні вихідні форми даних ДРУ.

Загальний рівень захворюваності на злоякісні новоутворення перевищив очікуваний рівень тільки в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр.

та енергії населенням регіонів, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС (вміст ^{137}Cs в ґрунтах від 185 до 555 $\text{кБк}/\text{м}^2$), впродовж 20 років не відповідає фізіологічним нормативам. Вживання таких есенціальних нутриєнтів як йод, гемове залізо, ретинол, аскорбінова та фолієва кислоти, а також всіх вітамінів групи В впродовж 20 років недостатнє. Обґрунтовані шляхи корекції аліментарних порушень з урахуванням стану захворюваності та фактичного харчування.

Таблиця 1. Кількісний аналіз даних баз даних ДРУ

Показник	Кількісна характеристика, %
Наповненість елементів паспортно-реєстраційного розділу	82,5–100
Відомості про дозу опромінення	40
Розбіжності між реєстраційними формами ДРУ та медичною документацією осіб, що перебувають на обліку (2005 р.)	60

(SIR=111,5%). У жінок-УЛНА 1986–1987 рр. рівень захворюваності на рак молочної залози перевищив очікуваний у 1,5 разу. В обох випадках це, насамперед, зумовлено високими показниками захворюваності осіб, які мали вік на момент аварії 21–45 років. Захворюваність на рак щитоподібної залози у ліквідаторів-чоловіків була у 6 разів вища очікуваного рівня, в евакуйованих спостерігається збільшення в 5,5 разу. Серед жителів найбільш забруднених радіонуклідами територій захворюваність на рак щитоподібної залози зросла у 8,45 разу проти доаварійних показників. Зростання стосується не тільки дітей та підлітків (на момент аварії), але й дорослого населення. По цій позиції ми кардинально відрізняємось від висновків ВООЗ і МАГАТЕ, які, починаючи з Чорнобильського форуму 2005 р., крім раку щитоподібної залози у дітей, іншої онкопатології не визнають.

Проаналізовано діяльність медичних закладів у досліджуваних регіонах Київської та Житомирської областей за показниками частоти проходження медичних обстежень, відвідувань лікарів, госпіталізації постраждалого населення. Виявлено недоліки і проблеми у стані медико-соціального забезпечення населення, яке мешкає на радіоактивно забруднених та умовно чистих територіях; визначено причинно-наслідкові зв'язки між самооцінками стану здоров'я в різних групах постраждалих та психосоціальними чинниками. Стан здоров'я переселеного населення гірший порівняно з його показниками у населення радіоактивно забруднених територій (РЗТ). Науково-обґрунтовано та розроблено комплекс заходів з оптимізації медико-соціальної допомоги постраждалим внаслідок аварії на ЧАЕС, які проживають на РЗТ.

За четвертим напрямком опубліковано 32 статті та 35 тез в матеріалах наукових форумів, підготовлені 4 методичних рекомендацій, 2 інформаційні листки, 3 доповідні записки для АМН та МОЗ України, проведено 4 семінари.

За п'ятим напрямком “Радіаційно-гігієнічне обґрунтування проти-радіаційних заходів, поточна та ретроспективна дозиметрія, дозиметрична паспортизація” завершено 5 тем.

На базі радіаційно-дозиметричного реєстру щитоподібної залози розроблено та реалізовано трирівневу систему реконструкції доз опромінення щитоподібної залози.

Розроблено рекомендації щодо планування та проведення радіаційно-гігієнічних та радіаційно-епідеміологічних досліджень в умовах аварійного опромінення радіоїодом великих популяцій.

Запропоновано реорганізувати службу індивідуального дозиметричного контролю та створити Єдину державну систему контролю та обліку індивідуальних доз (ЄДСКОІД) в Україні, яка в узагальненому або персоніфікованому вигляді може використовуватись для оптимізації радіаційного захисту, а також для проведення радіаційно-епідеміологічних досліджень.

Здійснено верифікацію та узагальнення радіо-екологічної й дозиметричної інформації, що надійшла із забруднених внаслідок Чорнобильської аварії територій України. Розраховано паспортні дози та сформовано нову “Збірку 11”, в якій узагальнено фактичний стан у 2005–2006 роках.

Розроблено комплекс методів альфа-спектроскопічного визначення наднизьких рівнів вмісту трансуранових елементів (ТУЕ), радіохімічно виділених з проб калу, сечі, кісткової тканини. Обґрунтовано основні елементи програми біофізичного контролю персоналу, що виконує роботи, пов'язані з ризиком інкорпорації радіонуклідів ТУЕ.

Дозиметричний моніторинг ^{137}Cs (9900 ЛВЛ вимірювань), надходження ^{90}Sr та анкетування 480 дітей обраних населених пунктів Рівненської, Київської та Житомирської областей показав, що аномальні рівні вмісту ^{137}Cs та ^{90}Sr в організмі дітей, які мешкають на територіях гарантованого добровільного відселення та підвищеного радіаційного контролю, у віддалений період аварії на ЧАЕС зумовлені регіонально-специфічними особливостями харчових раціонів з переважним споживанням забруднених продуктів з різних джерел надходження (молоко та молочні продукти, м'ясо і м'ясні вироби, картопля й інші овочі, гриби, риба). Розроблені рекомендації щодо зниження доз внутрішнього опромінення дітей.

За п'ятим напрямком маємо 28 наукових публікацій, 1 проект відомчої інструкції, 1 інформаційний лист, 1 рекомендації для населення і вже згадану одинадцять збірку з дозиметричної паспортизації.

У 2006 році отримано 3 патенти на винахід, 11 деклараційних патентів на корисну модель, подано 14 заявок на видачу охоронних документів. Запропоновано до реєстру АМН України 29 нововведень.

У 2006 році продовжувалась взаємодія з органами і установами охорони здоров'я з метою координації лікувально-діагностичної та методичної допомоги, валідації показників захворюваності та смертності, епідеміологічного та медико-генетичного моніторингу, відновлення доз опромінення по ЕПР-сигналах зубів.

Клініка центру має всі юридичні і технологічні умови для надання високоякісної медичної допомоги. А грошей для спецмеддопомоги отримує менше, ніж у попередні роки, та ще й у другому півріччі, що разом зі складністю тендерних процедур дозволяє закупити медикаменти лише в останньому кварталі. Тому у 2006 році в умовах стаціонару медичну допомогу отримали 7607 пацієнтів, а не понад 7700, як в 2005 р. В поліклініці обстеження пройшли — 15377 дорослих та 4129 дітей, загалом 19 506, що на 2,4% більше, ніж минулого року. Це своєрідна компенсація по зменшенню надання медичної допомоги в стаціонарних умовах.

Посилився вплив НЦРМ, як головної організації, на розвиток радіаційної медицини та радіобіології:

- проблемною комісією МОЗ та АМН України “Проблеми радіаційної медицини” на засіданнях розглянуто 1 проект Наказу МОЗ, 11 методичних документів;
- в складі Експертної ради МНС України проведено експертизу 18 проектів НДР до галузевого плану 2007 р., рекомендовано 10;
- експертною радою з питань планування та координації наукових досліджень в НЦРМ АМН України проведено експертизу 43 звітів та 20 проектів НДР.

У звітному році підписана Угода про співробітництво між Науковим центром радіаційної медицини АМН України, Дослідницьким Триангл Інститутом (США), Університетом Дьюка (США), Університетом Північної Кароліни в Ешвілі (США). Мета вказаної угоди: розвивати наукове співробітництво в галузі вивчення впливу іонізуючого опромінення на організм людини в рамках існуючих планів та програм таких головних установ та організацій як Департамент Енергетики у США та в Україні — Академія медичних наук, Науковий центр радіаційної медицини.

Продовжувалось міжнародне науково-технічне співробітництво за такими напрямками:

- участь у системі швидкого реагування та готовності при радіаційних аваріях (як центр, що співробітничав з ВООЗ);
- вивчення частоти лейкемії та злоякісних новоутворень в учасників ліквідації наслідків аварії за міждержавною угодою України та США;
- відновлення доз на щитоподібну залозу (спільно з НДІЕОР та NCI (США) — “Угода з академічного співробітництва між Науковим центром радіаційної медицини АМН України та Університетом м. Нагасаки”);
- вдосконалення методик дозиметрії щитоподібної залози та реконструктивної дозиметрії (МКРЗ, Міжнародне агентство досліджень раку);
- застосування телемедицини для діагностики патології щитоподібної залози.

У 2006 р. захищені 3 дисертації на здобуття наукового ступеня доктора та 8 — кандидата наук. ВАК України затверджені 3 докторські та 6 кандидатських дисертацій.

За результатами наукових досліджень у 2006 р. видано 8 монографій, 7 посібників, збірник наукових праць, національна доповідь України, 197 статей в наукових журналах і збірниках, 12 методичних документів. Опубліковано матеріали і тези доповідей наукових форумів — 205.

Діяльність НЦРМ у 2006 р. відбувалась під знаком двох важливих подій: 20-х роковин Чорнобильської катастрофи та 20-річчя з дня заснування Центру.

На НЦРМ лягла експертиза тез і матеріалів Міжнародної конференції “20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє” за розділом “Медичні наслідки аварії”, робота над висновками і рекомендаціями Міжнародної конференції, відстоювання позицій України проти намірів ВООЗ і МАГАТЕ применшити обсяги медичних наслідків Чорнобильської катастрофи. Сформовано і відредаговано 5-й розділ “Медичні аспекти” Національної доповіді України українською, російською та англійською мовами.

З успіхом пройшли загальні збори Академії медичних наук, присвячені цьому сумному ювілею.

В рамках відзначення 20-х роковин Чорнобильської катастрофи НЦРМ був співорганізатором трьох міжнародних наукових форумів:

- Міжнародний симпозіум “Сучасні завдання системи швидкого реагування на радіаційні аварії” (спільно з ВООЗ, 143 учасники, в т.ч. 73 з інших країн);

- Науковий семінар “Сучасна класифікація, патоморфологічна діагностика та діагностика складних випадків агресивних лімфом” (професор-патогістолог Ж. Одуан, професор-гематолог Ж. Дібольд, Франція);
- Міжнародна наукова конференція “Дослідження ризиків наслідків Чорнобильської катастрофи” (спільно з науковим комітетом НАТО по загрозам суспільству — NATO/CCMS)

Урочисте засідання було проведене на честь 20-ї річниці створення НЦРМ, 6 співробітників Центру отримали в 2006 році державні нагороди, а виставкова композиція НЦРМ у складі експозиції МНС України відзначена дипломом Всеросійського Виставкового Центру.

Висновки.

1. Науково-дослідні роботи НЦРМ в 2006 р. виконано в запланованих обсягах.

2. Діяльність НЦРМ у 2006 р. відбувалась під знаком двох важливих подій: 20-х роковин Чорнобильської катастрофи та 20-річчя з дня заснування Центру.

3. У 2006 р. покращились підготовка кадрів вищої кваліфікації, інноваційна діяльність та охорона інтелектуальної власності, видавнича діяльність та міжнародне співробітництво.

4. У 2006 р. лишилися проблеми недовиконання плану ліжко-днів через невиконання прийнятих наказів МОЗ України про госпіталізацію чорнобильців до НЦРМ та про госпіталізацію важкохворих; нефінансування клініко-епідеміологічного та Державного реєстрів постраждалих осіб, а також добудови патолого-анатомічного корпусу і впровадження результатів наукових досліджень в установи МОЗ України.

ОТЧЕТ О РАБОТЕ НАУЧНОГО ЦЕНТРА РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ АМН УКРАИНЫ ЗА 2006 ГОД

В. Г. Бебешко

*ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”,
г. Киев*

В докладе генерального директора ГУ “НЦРМ АМН Украины” чл.-кор. АМН Украины проф. Бебешко В. Г. на заседании Научного совета АМН Украины 15.03.2007 г. подведены итоги работы учреждения за 2006 год по научным исследованиям, внедрению результатов в практику здравоохранения, оказанной лечебно-консультативной помощи в клинике, международному сотрудничеству.

Ключевые слова: *НЦРМ, годовой отчет, научно-исследовательские работы, внедрение результатов, деятельность клиники, международное сотрудничество, кадры.*

**ANNUAL 2006 REPORT OF RESEARCH CENTRE FOR RADIATION
MEDICINE, ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE**

V. G. Bebeshko

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

In the report of Director General of SI “RCRM AMS of Ukraine”, Corresponding Member of AMS of Ukraine Prof. V.G.Bebeshko at the meeting of Scientific Council of AMS of Ukraine on 15.03.2007 the annual 2006 results of RCRM activity in researches, implementation of results in practical healthcare, treatment and consultative activities in clinic, international collaboration were summarized.

Key words: *RCRM, annual report, researches, implementation of results, medical aid, international collaboration.*

УДК 577.124/125:613.25:616-055.2:614.876

ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ЖІНОК З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Н. П. Атаманюк, Л. П. Дерев'янок, Н. К. Родіонова, В. В. Талько,
О. М. Коваленко, О. В. Камінський, К. О. Ваколюк

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Ключові слова: надлишкова маса тіла, ожиріння, жінки, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, літідограма, ферменти, глюкоза.

Ожиріння — складне хронічне порушення ліпідного обміну з надлишковим накопиченням жиру (тригліцеридів) в організмі, що супроводжується збільшенням маси тіла і наступним розвитком різних ускладнень. Надлишок маси тіла негативно впливає на організм, викликаючи розвиток асоційованої з ожирінням патології (артеріальної гіпертензії, дисліпопротеїнемії, цукрового діабету II типу, ішемічної хвороби серця, онкологічних захворювань та ін.). Це призводить до збільшення соціальних затрат для даної категорії населення та скорочення тривалості їх життя [1–3].

Результати наших попередніх досліджень свідчать про значне збільшення маси тіла та поширеність ожиріння серед осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС (ліквідатори 1986–1987 рр., евакуйовані з 30-км зони). На основі 20-річних спостережень за цими категоріями постраждалих встановлені зміни в різних системах організму, які впливають на регуляцію метаболічних процесів, порушуючи ліпідний, вуглеводний та білковий обміни [4].

В зв'язку з цим наукове і практичне значення має вивчення показників жирового і вуглеводного обмінів осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, які перебували певний час в умовах впливу іонізуючого випромінювання, для встановлення причин і механізмів, що призводять до збільшення маси тіла.

Мета роботи — вивчити зміни в ліпідному та вуглеводному обміні у жінок, які зазнали впливу радіаційного опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС (ліквідатори 1986–1987 рр., евакуйовані з 30-кілометрової зони).

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження були жінки, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС (ліквідатори 1986–1987 рр., евакуйовані з 30-кілометрової зони відчуження) у віці 9–49 років на час аварії, у яких діагностовано надлишкову масу тіла або ожиріння, а також 2 групи порівняння — особи з нормальною масою та з надлишковою масою тіла, непричетні до аварії. Всього обстежено 36 жінок.

Показники ліпідного обміну визначали в сироватці крові пацієнток ферментативними методами з використанням реагентів фірми “Bio-systems” (Іспанія). Загальний холестерин (ХС) визначали ферментативним методом з холестеролестеразою.

Дослідження холестерину ліпопротеїдів високої щільності, низької і особливо низької щільності проводили ферментативними методами з холестеролестеразою та попередньою преципітацією відповідними осаджуючими реагентами. Вміст тригліцеридів визначали ферментативним методом з ліпазою. Вимірювання оптичної густини розчинів кінцевих продуктів (загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів особливо низької щільності та тригліцеридів) проводили на напівавтоматичному аналізаторі “Мефан-8001” (Україна).

Вміст ліпази в сироватці крові пацієнток визначали ферментативним методом. Вимірювання активності ліпази проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі “Vitros-250” (США).

Активність ферменту аланінамінотрансферази (АлАТ) в сироватці крові визначали кінетичним методом. Каталітична концентрація АлАТ визначалася за зниженням нікотинаміддинуклеотиду, який відновлює піруват до лактату [5]. Вимірювання вмісту АлАТ проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі “Vitros-250” (США).

Визначення вмісту глюкози в сироватці крові проводили глюкозооксидазним методом на аналізаторі “Kone Ultra-918” (Фінляндія) [6].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати порівняння показників ліпідного обміну у жінок з надлишком маси тіла, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, з аналогічними показниками у жінок, непричетних до аварії, з надлишковою та нормальною масами тіла наведені в табл. 1. Згідно з результатами, які відображають показники ліпідограми, можна зробити висновок, що у жінок з надлишковою масою тіла, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, відзначається значне збільшення вмісту загального холестерину (6,05–8,17 ммоль/л проти 5,5–3,0 ммоль/л в нормі). В групах порівняння 1 і 2 цей показ-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників ліпідограми у жінок різного віку, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, ($M \pm m$)

Показники	Жінки з надлишковою масою тіла,				Жінки з нормальною масою тіла, не причетні до аварії (група порівняння 2)
	постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС		не причетні до аварії (група порівняння 1)		
1	2	3	4	5	6
Вік обстежених, роки	29–49 (n=3)	50–69 (n=15)	29–49 (n=7)	50–69 (n=8)	50–69 (n=3)
Холестерин загальний, ммоль/л	8,17±1,12 (n=3)	6,05±0,46 (n=15)	5,32±0,55 (n=7)	5,24±0,47 (n=8)	5,47±0,2 (n=3)
Тригліцериди, ммоль/л	3,84±1,66 (n=3)	2,45±0,45 (n=15)****	1,27±0,16 (n=7)	1,45±1,16 (n=8)	0,77±0,10 (n=3)
ХС-ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	0,78±0,12 (n=3)*.**	1,20±0,08 (n=15)	1,19±0,08 (n=7)	1,09±0,11 (n=8)	1,58±0,06 (n=3)
ХС-ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	5,62±1,49 (n=3)	3,39±0,41 (n=15)	3,11±0,32 (n=7)	3,52±0,44 (n=8)	3,89±0,13 (n=3)
ХС-ліпопротеїди особливо низької щільності, ммоль/л	1,76±0,76 (n=3)	1,13±0,20 (n=15)***	0,59±0,08 (n=7)	0,66±0,07 (n=8)	0,35±0,05 (n=3)

Примітка. Статистично достовірні відмінності між показниками ($p < 0,05$) в графах 2 і 3 (*); 2 і 4 (**); 3 і 5 (**); 3 і 6 (****).

ник знаходиться в межах клінічної норми, тобто у осіб з надлишковою масою тіла, які не були опромінені, вміст загального холестерину не відрізняється від осіб з нормальною масою.

Отже, у жінок з надлишковою масою тіла, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, існують зміни ліпідного обміну в бік гіперхолестеринемії з подальшим виникненням дисліпопротеїнемії, які характеризуються збільшенням фракції ліпопротеїдів низької (до 3,39–5,62 ммоль/л проти 2,5–3,37 ммоль/л в нормі) і особливо низької щільності (до 1,13–1,76 ммоль/л проти 0,65 ммоль/л в нормі), та зменшенням фракції ліпопротеїдів високої щільності (до 0,78 ммоль/л проти 1,03–1,81 ммоль/л в нормі).

Вміст тригліцеридів у постраждалих жінок обох вікових груп також підвищився до 2,45–3,84 ммоль/л, проти 1,7 ммоль/л в нормі.

Визначення активності ліпази показало, що у жінок віком 50–69 років з надлишковою масою тіла, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, її активність достовірно вища відносно цього показника у жінок з надлишковою масою тіла аналогічної вікової категорії, які не були опромінені (табл. 2).

Оскільки в процесах перетворення жирів велика роль належить печінці, ми визначали в обстежених групах показники активності АлАТ, яка характеризує стан печінкових клітин (табл. 3). У жінок всіх обстежених груп активність АлАТ перебувала в межах норми, що свідчить про відсутність гострих пошкоджень гепатоцитів і значних деструктивних змін у печінці.

Про інтенсивність вуглеводного обміну свідчить вміст глюкози, яка утворюється при перетравлюванні вуглеводів у кишечнику та надходить у кров. Аналізуючи показники вмісту глюкози в сироватці крові обстежених жінок, можна відзначити, що у осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, спостерігається значне (майже в 1,5–2 рази) її підвищення, особливо у віковій групі 29–49 років (11,7 ммоль/л проти 6,1 ммоль/л в нормі, табл. 4).

Таким чином, у жінок з надлишковою масою тіла, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, спостерігаються зміни жирового та вугле-

Таблиця 2. Порівняльна характеристика активності ліпази в сироватці крові жінок різного віку, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, ($M \pm m$)

Показники	Жінки з надлишковою масою тіла				Жінки з нормальною масою тіла, непричетні до аварії (група порівняння 2)
	постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС		непричетні до аварії (група порівняння 1)		
1	2	3	4	5	6
Вік обстежених, роки	29–49 (n=3)	50–69 (n=15)	29–49 (n=7)	50–69 (n=8)	50–69 (n=3)
Ліпаза, О/л	323,0±36,3	342,5±37,2*	223,0±47,4	219,9±39,2	323,7±30,9

Примітка. * — $p < 0,05$ — статистично достовірні відмінності між показниками в графах 3 і 5.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика активності аланінаміотрансферази в сироватці крові жінок різного віку, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, ($M \pm m$)

Показники	Жінки з надлишковою масою тіла,				Жінки з нормальною масою тіла, непричетні до аварії (група порівняння 2)
	постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС		непричетні до аварії (група порівняння 1)		
Вік обстежених, роки	29–49 (n=3)	50–69 (n=15)	29–49 (n=7)	50–69 (n=8)	50–69 (n=3)
АлАТ, О/л	15,33±1,76	20,60±1,94	19,00±3,32	23,63±5,37	27,33±6,17

Таблиця 4. Порівняльні показники вмісту глюкози в сироватці крові жінок різних вікових груп, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, ($M \pm m$)

Показники	Жінки з надлишковою масою тіла,				Жінки з нормальною масою тіла, непричетні до аварії (група порівняння 2)
	постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС		непричетні до аварії (група порівняння 1)		
Вік обстежених, роки	29–49 (n=3)	50–69 (n=11)	29–49 (n=7)	50–69 (n=6)	50–69 (n=3)
Глюкоза, ммоль/л	11,7±3,3	9,2±1,7	5,2±0,4	8,2±1,7	7,0±1,2

водного обмінів атерогенної спрямованості, тобто зниження вмісту холестерину ЛПВЩ, збільшення вмісту холестерину ЛПНЩ, ЛПОНЩ, а також тригліцеридів і глюкози.

Висновок. У жінок з надлишковою масою тіла, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, спостерігаються зміни жирового та вуглеводного обмінів, характер яких відрізняється від змін у жінок з надлишковою масою тіла, непричетних до аварії, що може бути зумовлено впливом негативних факторів аварії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Проблема ожиріння в Україні / *Н. В. Давиденко, І. П. Смирнова, І. М. Горбась, О. О. Кваша* // Журн. практ. лікаря. — 2002. — № 1. — С. 81–85.
2. Роль лептинорезистентності у розвитку метаболічного синдрому / *В. І. Боцюрко, І. О. Костицька, І. Г. Бабенко, Н. В. Скрипник* // Ендокринологія. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 64–70.
3. Взаємозв'язь інсулінорезистентності і порушений ліпидного обмену у больных с ожирением / *В. В. Агеева, Е. И. Красильникова, И. М. Зубина, Е. В. Шляхто* // Тер. арх. — 2002. — Т. 74, № 10. — С. 12.
4. Стан ліпідного і ліпопротеїнового обміну в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у віддалені терміни після опромінення / *В. В. Талько, О. М. Коваленко, А. М. Яніна та ін.* // Радіобіологічні ефекти: ризики, мінімізація, прогноз: Матеріали міжнарод. конф. Київ, 22–24 березня 2005 р. — К., 2005. — С. 106–107.
5. *Камышинков В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: Медпресс-информ. 2004. — 911 с.
6. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. / *Под ред. проф. М. А. Базарновой и др.* — К.; Вища школа, 1988. — 318 с.

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА, ПОСТРАДАВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС

*Н. П. Атаманюк, Л. П. Деревянко, Н. К. Родионова, В. В. Талько,
А. Н. Коваленко, А. В. Каминский, Е. А. Ваколюк*

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

Изучали изменения в липидном и углеводном обмене у женщин с избыточной массой тела, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС (ликвидаторы 1986–1987 гг., эвакуированные из 30-км зоны) в сравнении с аналогичными показателями у женщин с избыточной и нормальной массой тела, непричастных к аварии. Всего обследовано 36 человек. Установлено, что у женщин с избыточной массой тела, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, наблюдаются изменения жирового и углеводного обмена атерогенной направленности, а именно: снижение содержания холестерина ЛПВП, увеличение содержания холестерина ЛПНП, ЛПОНП, а также триглицеридов и глюкозы. Это может быть обусловлено влиянием негативных факторов аварии.

Ключевые слова: *избыточная масса тела, ожирение, женщины, пострадавшие вследствие аварии на ЧАЭС, липидограмма, ферменты, глюкоза.*

PECULIARITIES OF THE LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN WOMEN WITH THE EXCESS BODY WEIGHT, WHO SUFFERED FROM CONSEQUENCES OF CHORNOBYL NUCLEAR POWER PLANT ACCIDENT

*N. P. Atamanyuk, L. P. Derevyanko, N. K. Rodionova, V. V. Tal'ko,
A. N. Kovalenko, A. V. Kaminskyi, E. A. Vakolyuk*

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

Changes of lipides and carbohydrates metabolism were studied in women with excess body weight, who suffered from the Chernobyl Nuclear Power Plant accident (clean-up

workers of 1986-1987, evacuated persons from the 30-km zone). These changes were compared with the same indices in women with excess and normal body weight, who were not connected with the accident. 36 persons were studied. It was shown, that women with excess body weight, who suffered from the Chernobyl NPP accident had changes of the lipide and carbohydrate metabolism with atherogenic features, i.e. a decrease of the lipoproteins of high density levels, increase of the lipoproteins of low and very low density as well as of the triglycerides and glucose contents. This can be stipulated by the influence of the accident negative factors.

Key words: *excess body weight, obesity, women, who suffered from Chernobyl Nuclear Power Plant accident, lipidogramme, enzymes, glucose.*

УДК616.3140.073+616.001.28

ВІДДАЛЕНІ РАДІАЦІЙНІ ЕФЕКТИ В ТВЕРДИХ ТКАНИНАХ ЗУБІВ ЛІКВІДАТОРІВ НА ЧАЕС

В. Г. Бебешко¹, Л. В. Завербна²,
Л. О. Дарчук³, О. А. Петришин²

¹ ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

² Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів

³ Інститут фізики напівпровідників НАН України, м. Київ

Ключові слова: *растрова електронна мікроскопія, інфрачервона спектроскопія, тверді тканини зубів, іонізуюче випромінювання.*

У механізмі порушення резистентності твердих тканин зубів важлива роль належить змінам структури і властивостей мінеральних речовин, основу яких складає апатитоподібна речовина. Дослідження останніх років все частіше торкаються специфічних змін у кристалі гідроксиapatиту [1]. Одним із чинників, здатних порушити стунку архітектоніку кристалічної ґратки апатитів твердих тканин зубів, є іонізуюче випромінювання (ІВ) [2]. У ранній період після безпосереднього опромінення щелепно-лицьової ділянки радіаційні ефекти в зубах зумовлені, насамперед, ураженням слинних залоз і пригніченням репаративних функцій організму. Клінічні зміни з'являються на 3–6-му місяці після опромінення і виявляються гіперестезією, циркулярним карієсом, некрозом емалі та дентину зубів [3, 4].

У віддалені терміни після радіаційного опромінення відмічено зростання частоти патології твердих тканин зубів дистрофічного походження, такої як патологічне стирання, клиноподібні дефекти, ерозії та тріщини емалі, а також зміна кольору коронок зубів [5–8].

Сьогодні відомі різноманітні методики, за допомогою яких можна встановити особливості перебігу вказаної патології. Одним із таких методів є растрова електронна мікроскопія (РЕМ), яка дає можливість вивчити мікроструктуру інтактних та уражених зубів, а також зміни після кондиціонування [9]. Останнім часом більшої популярності набуває метод інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії [10]. За допомогою цього методу можна встановити характер хімічних зв'язків у групах іонів, а також провести кількісний аналіз органічної та неорганічної складових твердих тканин зубів.

Виходячи з наведеного, ми вважали за доцільність поєднати вище-описані методики: РЕМ та ІЧ-спектроскопії для дослідження змін, які відбуваються у зубах під впливом іонізуючого випромінювання (ІВ).

Метою цього дослідження стало встановлення особливостей перебігу патологічного процесу у твердих тканинах зубів учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС у віддалені терміни після опромінення.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження були 50 хворих чоловіків віком 36–52 роки — пацієнти відділення радіоіндукованої та загальної професійної патології Інституту клінічної радіології ДУ “НЦРМ АМН України” (м. Київ), які зазнали впливу ІВ в діапазоні доз 0,5-1,7 Гр.

Хворим проводили стоматологічний огляд для встановлення клінічного діагнозу. Крім того, під час лікування за медичними показаннями було видалено 27 зубів для встановлення морфологічних структурних особливостей емалі та дентину. Групу порівняння склали 10 зубів чоловіків, які не зазнали впливу ІВ.

Ультраструктуру емалі вивчали за допомогою растрової електронної мікроскопії на мікроаналізаторі SUPERPROBE (JEOL, Японія), при збільшенні $\times 300$; $\times 400$; $\times 2000$. Зразки зубів попередньо напилювали золотом 999-ї проби за допомогою апарату FINE COAT ION SPUTTER SEC-1100 (напруга — 1200 В, сила струму — 1 мА, час експозиції — 5 хв).

Для проведення методики ІЧ-спектроскопії зразки зубів промивали дистильованою водою і просушували в сухожаровій шафі 48 год при температурі 60°C. Потім алмазним диском поетапно спилювали емаль і дентин та готували проби у вигляді порошку. Надалі відбирали по 0,2 г отриманого порошку і змішували його з 50 мкл вазелінової олії. Цією масою наповнювали кювету з NaCl. Спектральні виміри в ІЧ-ділянці здійснювали за допомогою ІЧ-спектрометра ИКС-31. Опрацювання результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми Origin 4.1. і описували відповідно до атласних стандартів [11, 12].

Результати досліджень та їх обговорення. Період віддалених радіаційних ефектів для твердих тканин зубів характеризується перевагою процесів некаріозного походження (рис. 1).

При клінічному обстеженні УЛНА у пізні терміни після радіаційного опромінення (в 1996–2000 рр.) відзначено, в основному, зміни дистрофічного характеру, такі як патологічне стирання, клиноподібні дефекти, ерозії та тріщини емалі. Характерною особливістю згаданих



Рис. 1. Некаріозні ураження зубів — ерозії, тріщини, клиноподібні дефекти, стертість емалі

Структурні особливості опромінених зубів залежать від ділянки спостереження і глибини та активності патологічного процесу. При збільшенні $\times 400$, в ділянці візуально незміненої вестибулярної поверхні зуба стають видимими мікротріщини, які йдуть у різних напрямках, а також осередки ураження у вигляді ерозії в стадії активного перебігу (рис. 2). У зоні ураження знижена кількість органічного компонента, в результаті чого чітко вирізняються контури призм. Виступаючі закінчення призм створюють нерівний рельєф поверхні і є добрим ретенційним пунктом для затримки зубних відкладень.

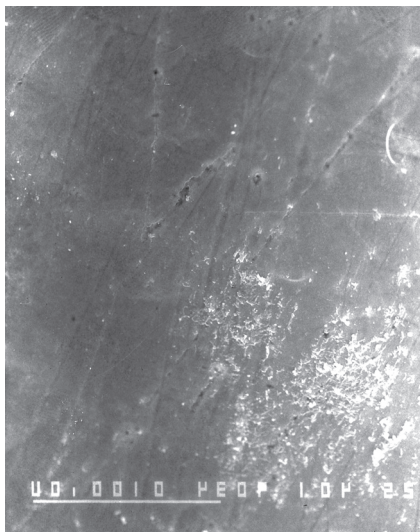


Рис. 2. Мікрофото вестибулярної поверхні емалі зуба з дозовим навантаженням. Збільшення $\times 400$

виявів є те, що вони поєднуються у одного хворого, причому їх частота і тяжкість перебігу зростають зі збільшенням поглиненої дози. Каріозні ураження є вторинними і, як правило, ускладнюють перебіг первинної патології.

Морфологічне дослідження мікрорельєфу поверхні клінічно інтактних зубів дозволило отримати наступні результати.

Пришийкова ділянка вестибулярної поверхні при візуальному обстеженні має стоншений емалевий покрив з крапковими змінами. Збільшення цієї ділянки $\times 300$ дало можливість розрізнити наступну картину (рис. 3). На тлі оптично незміненої емалі спостерігається кратероподібний осередок деструкції з великою кількістю фібрилярних утворень. По периметру

ділянка ураження оточена віночком гіпермінералізації з окремими скупченнями емалевих призм. Фібрилярна структура, ймовірно, належить патологічно зміненому дентину, який виходить на поверхню внаслідок руйнування емалевих призм. У зв'язку з тим, що органічна субстанція дентину становить 26–28% і складається з білка колагену, вона характеризується підвищеною чутливістю до радіаційного впливу. Волоконні утвори потовщені, кількість їх збільшена, у периферійних ділянках ураження вони переплітаються у вигляді сітки.

Описані зміни органічної матриці дентину корелюють із загальними принципами променевого ураження організму у відділені терміни (фіброз, склероз, атрофія).

Для вивчення ультраструктури емалевих призм роздільна здатність мікроскопа збільшена у 2000 раз. Вестибулярна поверхня зубів попередньо опрацьована 37% ортофосфорною кислотою. Аби встановити відмінності ультраструктури кондиціонованої поверхні уражених радіацією зубів, нами проведено порівняльне дослідження мікрорельєфу емалі осіб основної і контрольної груп. На електронограмі вестибулярної поверхні ікла (рис. 4) контрольної групи спостерігається чітка закономірність у будові аркад.

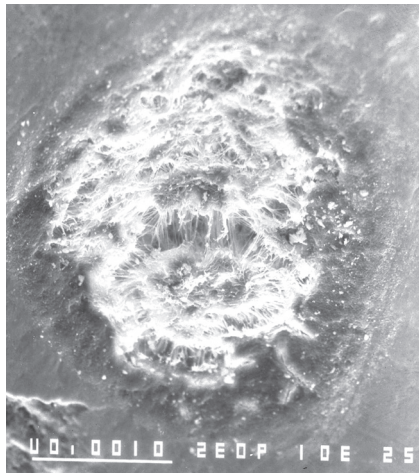


Рис. 3. Мікрофото пришийкової ділянки вестибулярної поверхні емалі зуба з дозовим навантаженням. Збільшення $\times 300$

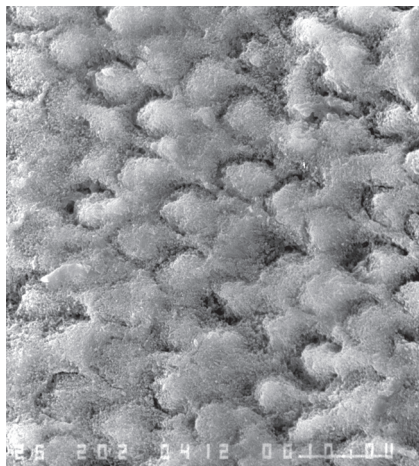


Рис. 4. Мікрофото вестибулярної поверхні ікла, обробленої 37% ортофосфорною кислотою. Збільшення $\times 2000$

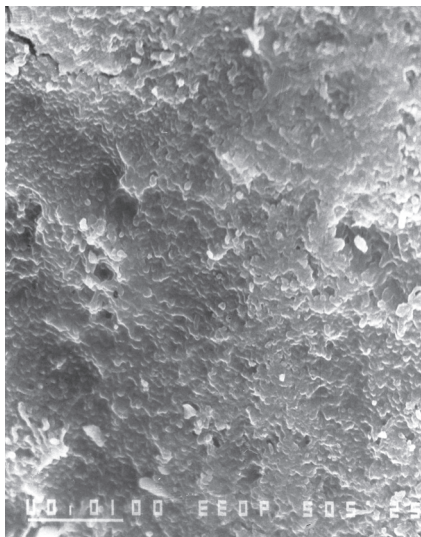


Рис. 5. Мікрофото вестибулярної поверхні ікла з дозовим навантаженням, обробленої 37% ортофосфорною кислотою. Збільшення $\times 2000$

Призми впорядковані, витравлені по периметру з виступаючими на поверхню центральними зонами. Така структура є характерною для периферійного типу протравлювання.

При дослідженні мікрорельєфу протравленої емалі ікла з дозовим навантаженням 0,86 Гр (рис. 5) відзначено порушення правильної орієнтації кристалів і збільшення розміру безструктурних ділянок. Внаслідок коагуляції білкової матриці — поверхня апризматична із ділянками підвищеної та зниженої мінералізації, а також порами темного кольору. Структура ділянки нечітка у зв'язку з утворенням великої кількості білкового преципітату. Такі зміни свідчать про переважання білкового компоненту в зубах людей, які зазнали впливу

високих доз ІВ. Описані зміни вказують на посилення деструктивних процесів у твердих тканинах зубів у віддалені терміни після опромінення.

Дослідити характер хімічних зв'язків, а також кількісні та якісні зміни, що відбуваються в органічній і неорганічній складових емалі та дентину зубів під впливом ІВ дає можливість метод ІЧ-спектроскопії. У зв'язку з тим, що структура твердих тканин зуба тотожна природному фосфатапатиту, склад якого відтворений у формулі $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, то в ІЧ-спектрах розрізняють інтенсивні смуги поглинання, пов'язані з валентними коливаннями іону PO_4^{3-} в ділянці частот 900–1150 cm^{-1} і 500–650 cm^{-1} , смуги поглинання аніону CO_3^{2-} при зазначенні частот 880, 1430 і 1460 cm^{-1} , а також смуги поглинання, характерні для амідних груп білкової складової емалі та дентину. Порівняльна оцінка спектрів емалі та дентину зубів людей, які зазнали впливу ІВ і осіб контрольної групи дозволила встановити деякі відмінності між ними.

Виходячи з того, що емаль є найтвердішою кістковою структурою організму і вміщує найбільшу кількість кристалів гідроксиапатиту,

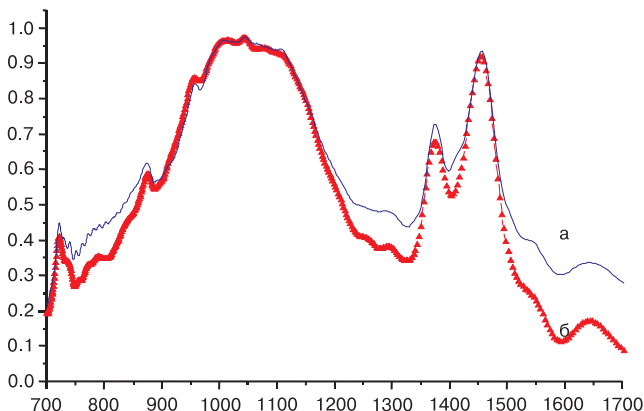


Рис. 6. Інфрачервоний спектр емалі зубів осіб групи порівняння (крива *a*) та осіб з дозовим навантаженням (крива *б*). По осі абсцис відкладено хвильові числа в см^{-1} , по осі ординат — поглинання у відносних одиницях

зміни, які відбуваються в її мінеральному компоненті є незначними (рис. 6). Органічна матриця емалі представлена білок–кальцій–білок тримірною структурою, яка має у своєму складі амідні групи. Під впливом ІВ відбувається зміна співвідношень між внеском Амиду I ($\sim 1630 \text{ см}^{-1}$) і Амиду II ($\sim 1540 \text{ см}^{-1}$) в бік зменшення площі поглинання Амиду II, що свідчить про розриви зв'язків С–О.

При вивченні фосфатної частини спектра дентину осіб основної і контрольної груп, на відміну від емалі, виявлено значні зміни мінеральної складової (рис. 7). Зокрема, знижена інтенсивність смуг поглинання, властивих нерозчинним фосфатам (ділянка $1035\text{--}1080 \text{ см}^{-1}$ та 970 см^{-1}). Зростає інтенсивність смуг більш розчинних форм фосфатів: H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , H_2PO . З'являються додаткові інтенсивні смуги поглинання на інтервалі $1070\text{--}1150 \text{ см}^{-1}$, що свідчить про наявність Р–О зв'язків, типових для більш розчинних фосфатів. Водночас, зменшується внесок смуги $1035\text{--}1080 \text{ см}^{-1}$, зумовленої нерозчинними фосфатами PO_4^{3-} . Збільшується площа смуг поглинання, зумовлених конденсованими формами фосфатів з характерними містковими зв'язками Р–О–Р (~ 710 , $750\text{--}780 \text{ см}^{-1}$). Ці зв'язки є макроергічними і дуже лабільними.

Зазнає змін ділянка спектра $800\text{--}900 \text{ см}^{-1}$, яка характеризує аніон CO_3^{2-} . На цьому відрізку відзначено поступове збільшення інтенсив-

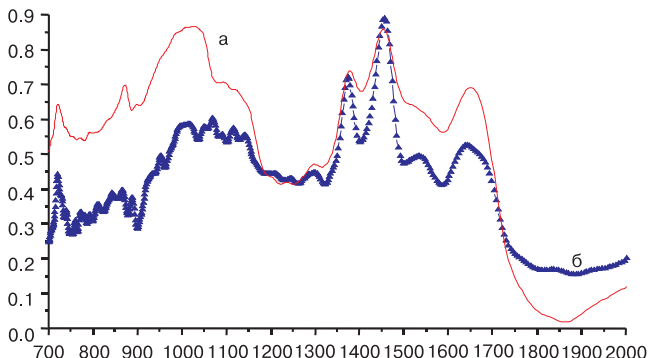


Рис. 7. Інфрачервоний спектр дентину зубів осіб контрольної групи (крива *a*) та осіб з дозовим навантаженням (крива *б*). По осі абсцис відкладено хвильові числа в см^{-1} , по осі ординат — поглинання у відносних одиницях

ності поглинання смуги з хвильовим числом 880 см^{-1} для осіб з дозовим навантаженням. Збільшення вмісту CO_3^{2-} , а також зменшення кількості ортофосфатів свідчить про порушення кристалічної структури гідроксиапатиту та зниження щільності дентину під впливом ІВ. Відбуваються зміни і в органічній складовій, яка у дентині представлена переважно колагеном. Порушення у складі білкових структур у осіб основної групи характеризується зміною співвідношень площ поглинання Амиду I (хвильове число $\sim 1630 \text{ см}^{-1}$) та Амиду II (хвильове число $\sim 1540 \text{ см}^{-1}$) в бік збільшення внеску Амиду II. Це означає, що в дентині зубів з дозовим навантаженням виявлена така ж закономірність, як і в емалі — значно зменшується кількість амінокислот проліну та оксипроліну, які входять до складу колагену. Водночас спостерігається відносне зростання органічного компонента в порівнянні з мінеральним, що свідчить про переважання склеротичних змін у віддалені терміни після радіаційного опромінення.

Отримані результати свідчать, що віддалені радіаційні ефекти у твердих тканинах зубів виявляються у вигляді комбінованих уражень некаріозного походження. Структура поверхні зуба є порушеною, апризматичною, без видимої тенденції до відновлення. В окремих ділянках зустрічаються ерозивні утвори, у яких стають помітними волоконні структури, що переплітаються без певної орієнтації. По периферії ерозій — ділянки гіпермінералізації з хаотичним розташу-

ванням кристалів. Після кондиціонування на поверхні зубів з'являється велика кількість білкового преципітату, а також ділянки підвищеної та зниженої мінералізації, що характерно для дистрофічних процесів.

Результати досліджень органічної і неорганічної складових емалі та дентину показали, що морфофункціональні порушення твердих тканин, які відбуваються під впливом середніх і високих доз ІВ, зумовлені змінами їх структурних одиниць, в основі яких лежать складні фізико-хімічні процеси. Зменшення кількості основного нерозчинного ортофосфату (PO_4^{3-}) і нагромадження розчинних форм ортофосфатів (HPO_4^{2-} , H_2PO_4^-), а також конденсованих форм ($\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^{2-}$) сприяють виникненню некаріозних уражень. Зміна фосфато-карбонатного співвідношення на користь карбонатів знижує міцність кристалічної ґратки і робить її вразливою до дії механічних та хімічних чинників.

Водночас зі зниженням рівня ортофосфатних і підвищенням карбонатних іонів у емалі та дентині опромінених зубів зростає відносний вміст амідних груп. Органічна матриця внаслідок розриву С—О зв'язків деформується і втрачає здатність накопичувати і утримувати іони Ca^{2+} . В результаті зазначених змін посилюються процеси демінералізації твердих тканин зубів.

Висновки. 1) Проведені порівняльні дослідження підтверджують переважання дистрофічних уражень твердих тканин зубів у віддалені терміни після впливу іонізуючого випромінювання у високих і середніх дозах.

2) Кількість клиноподібних дефектів, тріщин, ерозій емалі та зубів з патологічним стиранням зростає зі збільшенням величини дози опромінення, якого зазнали учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

3) Ультраструктура поверхні уражених зубів вказує на глибокі зміни, які відбуваються в структурних одиницях емалі та дентину внаслідок впливу ІВ. Ознак відновлення цих структур у віддалені терміни після опромінення не відмічено. Спектральне дослідження органічної і неорганічної складових твердих тканин уражених радіацією зубів засвідчує зниження мінерального компонента внаслідок вимивання ортофосфатів з фосфатного каркасу. Процеси, що відбуваються в органічній складовій, вказують на зміну її параметрів, руйнування структури і відносно збільшення органічного компонента в порівнянні з мінеральним.

4) Виходячи з викладеного, вважаємо за необхідне визнати сукупність таких уражень як клиноподібні дефекти, ерозії, тріщини емалі, патологічне стирання зубів — детерміністичними ефектами радіаційного походження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сравнительный электронно-микроскопический анализ твердых тканей зубов при некариозных поражениях 2-й группы до и после реминерализирующей терапии / Ю. А. Федоров, В. А. Дрожжина, О. В. Рыбальченко, Н. В. Рубежова // Новое в стоматологии. — 1996. — № 4. — С. 41–49.
2. Барер Г. М., Иванчикова Л. А., Назаров Г. И. Изменение ультраструктуры твердых тканей зубов после местного облучения // Стоматология. — 1997. — № 1. — С. 4–9.
3. Иванова Л. А., Щелконогова М. Г. Изменение твердых тканей зубов у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Загрязнение окружающей среды. Проблемы токсикологии и эндокринологии: Тез. докл. междунар. конф. Москва–Пермь, 11–19 мая, 1993. — Пермь, 1993. — С. 178–179.
4. Волков С. М. Стан зубів та факторів мінералізації у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Харків, 1996. — 22 с.
5. Мазур И. И., Поворожнюк В. В. Костная система и заболевания пародонта // Современ. стоматология. — 2002. — № 3. — С. 32–40.
6. Завербна Л. В. Стан тканин пародонту у реконвалесцентів, що зазнали впливу високих доз радіації // Вісн. стоматології. — 2000. — № 3. — С. 62–75.
7. Завербна Л. В. Віддалені радіаційні ефекти в тканинах пародонта у хворих, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук // Національний мед. ун-т ім. акад. О. О. Богомольця. — К., 2002. — 19 с.
8. Dambrain R. Les complications osseuses postradiques. Dannes de la literature sur l "osteoradionecrose" mandibulaire // Acta stomatolog. Belg. — 1988. — Vol. 85, № 1. — P. 5–19.
9. Исследование особенностей протравленной эмали фронтальных зубов методами растровой электронной микроскопии и инфракрасной спектроскопии / В. Г. Бебешко, Л. В. Завербна, О. А. Петрышин, Л. А. Дарчук // Современ. стоматология. — 2002. — № 3. — С. 20–24.
10. Бебешко В. Г., Завербна Л. В., Дарчук Л. О. Стан твердих тканин зубів осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання (за даними інфрачервоної спектроскопії) // Лік. справа. — 2000. — № 3–4. — С. 21–25.
11. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. — М., 1965. — 198 с.
12. Атлас инфракрасных спектров фосфатов. Ортофосфаты / Под. ред. И. В. Тананаева, В. В. Печковского. — М.: Наука, 1981. — 248 с.

ОТДАЛЁННЫЕ РАДИАЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ В ТВЁРДЫХ ТКАНЯХ ЗУБОВ ЛИКВИДАТОРОВ НА ЧАЭС

В. Г. Бебешко¹, Л. В. Завербна², Л. А. Дарчук³, О. А. Петрышин²

¹ ГУ "Научный центр радиационной медицины АМН Украины", г. Киев

² Львовский национальный медицинский университет
имени Данилы Галицкого, г. Львов

³ Институт физики полупроводников НАН Украины, г. Киев

Представлены результаты исследования твёрдых тканей зуба при помощи методов РЭМ и ИЧ-спектроскопии. Установлено, что в отдалённые сроки после радиационного воздействия в твёрдых тканях зубов преобладают дистрофические процессы. Тенденции к обновлению структурных единиц эмали и дентина не наблюдалось.

Поверхность эмали имела апризматичную структуру с большим количеством эрозий, заполненных волокнистыми элементами. Физико-химические исследования подтверждают, что вследствие воздействия ионизирующих излучений в средних и высоких дозах происходит уменьшение минеральной и увеличение органической составляющих твёрдых тканей зубов, подтверждающее превалирование склеротических процессов в отдалённые сроки после облучения у больных, подвергшихся радиационному воздействию в диапазоне средних и больших доз.

Ключевые слова: *растровая электронная микроскопия, инфракрасная спектроскопия, твёрдые ткани зубов, ионизирующее излучение.*

THE PECULIARITIES OF DENTAL HARD TISSUES AFFECTION IN CLEAN-UP WORKERS OF THE CHORNOBYL NPP ACCIDENT

V. G. Bebeshko¹, L. V. Zaverbna², L. O. Darchuk³, O. A. Petryshyn²

*¹ SI "Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv*

² Lviv National Medical University named by Danylo Galytsky, Lviv

*³ Institute of Semiconduction Physics,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

The results of the study of dental hard tissues with the help of methods of raster electronic microscopy and infrared spectroscopy are presented. The dystrophic processes in teeth were revealed to be advantageous at the remote terms after irradiation. The tendencies to restoration of enamel and dentine structural units were not observed. Enamel surface was of aprismatic structure with a lot of erosions, filled by fibrous elements. Physico-chemical investigations revealed, that in consequence of irradiation with middle and high doses of ionizing radiation (IR) the reduction of mineral and the growth of organic part of dental hard tissues took place. It proves for the advantage of sclerotic processes in remote term after irradiation of patients, who undergone influence of IR of high doses.

Key words: *raster electronic microscopy, infrared spectroscopy, dental hard tissues, ionizing radiation.*

УДК 617.735-002-20:616.379-008.64]:614.876

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

П. А. Бездетко, О. В. Горбачова

*Областной специализированный диспансер радиационной защиты населения,
Харьковский государственный медицинский университет, г. Харьков*

Ключевые слова: *диабетическая ретинопатия, участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.*

Изучение особенностей течения различных заболеваний и медицинская реабилитация участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на ЧАЭС представляют одну из важных задач современной медицины. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья УЛПА выявило особенности течения заболеваний у них, связанные с одновременноым поражением ряда органов и систем — на фоне вторичного иммунодефицита, торпидность течения болезней без выраженных ремиссий и неэффективность традиционной терапии [1–3]. Более того, ликвидаторы подвержены синдрому старения, их биологический возраст примерно на 10 лет опережает “паспортный”, а отсюда весь “набор” старческих недугов [4–8].

У УЛПА наблюдается более раннее (преждевременное) старение с феноменом его “патологизации”. Считают, что значимым фактором при формировании патологии является возраст пострадавших. Чем моложе были лица, которые находились в зоне ЧАЭС в 1986–1987 гг., тем быстрее темпы старения организма в отдаленный период [9, 10].

В группе УЛПА отмечены высокий уровень офтальмологической патологии и значительная распространенность заболеваний, свойственных пожилому возрасту [3, 9]. Резкое “омоложение” ангиосклероза сетчатки было отмечено через 8–10 лет после Чернобыльской катастрофы: он выявлен у 75% лиц моложе 50 лет [11].

Учитывая то, что ионизирующая радиация (ИР) отрицательно влияет на микроциркуляцию [12], а именно сосудистые изменения лежат в основе патологических изменений в органах и тканях при сахарном диабете (СД) [6, 11, 13], можно ожидать отрицательного влияния ра-

диационного фактора Чернобыльской катастрофы на течение СД и его осложнений. Показатель распространенности СД среди ликвидаторов увеличивается с возрастом [7, 14] и на момент выявления диабета 2-го типа поражения глаз отмечаются у 13–30% больных. Ретинопатии выявляются у 6–10% больных сахарным диабетом УЛПА. Выраженные специфические диабетические изменения сетчатки с наибольшей частотой встречаются в группах ликвидаторов с продолжительным диабетическим “стажем” и в возрастной группе 40–59 лет [15].

Целью настоящего исследования является изучение клинических и гемодинамических показателей у УЛПА с диабетической ретинопатией.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 108 больных (216 глаз) с диабетической ретинопатией (ДРП) из числа УЛПА в возрасте от 40 до 58 лет. Доза полученного внешнего облучения у УЛПА составила от 4,5 до 50 R (документально подтверждена). Инсулинозависимый СД диагностирован у 11 больных с препролиферативной диабетической ретинопатией (ППДРП) и у 21 с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДРП). Инсулинонезависимым сахарным диабетом страдают 46 больных с ППДРП и 30 больных с ПДРП. Длительность заболевания у больных с инсулинонезависимым СД в среднем составила от 10 до 16 лет, с инсулинонезависимым СД — от 7 до 18 лет. У большинства пациентов с ДРП — 73 человека (67,59%) — течение СД характеризовалось как среднетяжелое; у 24 больных (22,22%) — течение тяжелое, у 11 больных (10,18%) — легкое течение. Все больные находились под наблюдением эндокринолога, получали соответствующую гипогликемизирующую и инсулинотерапию, на фоне которой состояние углеводного обмена характеризовалось компенсацией у 26 (24,07%) больных, субкомпенсацией — у 66 (61,11%) больных и декомпенсацией — у 16 (14,81%).

У 87,4% УЛПА отмечался синдром полиморбидности, то есть у них наблюдалось наличие более 2–3 заболеваний одновременно (об общем состоянии пациентов, наличии сопутствующей патологии судили по стационарным историям болезни и амбулаторным картам). Следует отметить, что среди всех заболеваний значительно превалировала сосудистая патология: 62,96% ликвидаторов имели гипертоническую болезнь и ишемическую болезнь сердца, 80,6% — дисциркуляторную энцефалопатию и вегето-сосудистую недостаточность, диабетическая нефропатия выявлена у 29 (26,85%) человек, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — у 21 (19,44%). На такую

особенность состояния здоровья УЛПА указывают многие исследователи [7, 15].

Проведенные клинические исследования больных включали в себя комплекс офтальмологического обследования — оценку зрительных функций, объективного состояния органа зрения, микроциркуляции и гемодинамики глаза: биомикроскопия бульбарной конъюнктивы (БК), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) глазничной артерии (ГА), порог электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ), критическая частота исчезновения мельканий по фосфену (КЧИМФ). Больных наблюдали в течение двух и более лет. Исследования больных проводились на базе стационара Харьковского областного специализированного диспансера радиационной защиты населения и кафедры офтальмологии Харьковского государственного медицинского университета.

Результаты исследования. По данным областного управления по делам защиты населения, пострадавшего вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, в Харьковской области на протяжении последних 10 лет прослеживается четкая тенденция к увеличению числа заболеваний сравнительно с минувшими годами и втрое больше в сравнении с распространенностью заболеваний среди всего населения области. Показатель распространенности заболеваний на 10 тысяч среди “чернобыльцев” составляет 54769,1, а среди всего населения — 51442,2 в 2003 году, что в 2,9 раза превышает областные среднестатистические показатели, в 1,8 раза — среднестатистические данные среди пострадавших по Украине [16, 17]. Подобная ситуация наблюдается и в глазной патологии. Среди ликвидаторов показатель частоты случаев СД в 3,7, ДРП — в 7,8, диабетической катаракты (ДК) — в 5,1 раза выше, чем у населения северо-восточного региона Украины [11, 15, 17].

Активное целенаправленное комплексное диспансерное обследование дало возможность обнаружить существенные сдвиги функциональных и электрофизиологических показателей зрительного анализатора. Выявлено снижение остроты зрения до $0,52 \pm 0,05$ единиц в группах с ППДРП и до $0,3 \pm 0,03$ — в группе с ПДРП ($p < 0,05$ по отношению к норме), суммарного поля зрения — до $368 \pm 11,8$ и $332 \pm 15,2$ градусов ($p < 0,01$), а показателей КЧЗМФ — до $43,5 \pm 2,1$ Гц и $34,3 \pm 0,8$ Гц ($p < 0,01$) соответственно. Одновременно расширилась площадь слепого пятна до $(16,5 \pm 2,5)^\circ$ и $(19,3 \pm 2,3)^\circ$ ($p < 0,01$) и повысился уровень ПЭЧС почти в 1,5 раза по отношению к норме — $(66,5 \pm 1,4)$ мкА и $(86,8 \pm 5,6)$ мкА ($p < 0,01$) соответственно.

При биомикроскопии бульбарной конъюнктивы у всех исследуемых больных наряду с изменениями калибра, хода и состояния стенки капилляров определялись: замедление и остановка внутрисосудистого кровотока (внутрисосудистая агрегация), развитие периваскулярного отека, микрогеморрагии и пигментных пятен в периваскулярных зонах, уменьшение числа функционирующих капилляров, наличие прилежащих зон ишемии. Наиболее значительные сосудистые изменения были отмечены при БМК у УЛПА с ПДРП. Отмечено повышение всех конъюнктивальных индексов. У пациентов с ПДРП выявлено: индекс сосудистых изменений (ИСИ) составил $11,4 \pm 0,4$ и $12,5 \pm 0,6$ ($p < 0,05$), индекс внутрисосудистых изменений (ИВИ) — $9,6 \pm 0,8$ и $9,9 \pm 1,2$ ($p > 0,05$); индекс периваскулярных изменений (ИПИ) — $3,8 \pm 0,3$ и $3,7 \pm 0,5$ ($p < 0,01$), общий конъюнктивальный индекс (ОКИ) составил — $23,8 \pm 1,2$ и $26,5 \pm 1,8$ ($p < 0,05$) соответственно.

При исследовании гемодинамики в системе ГА отмечено ухудшение кровотока различной выраженности у больных в обеих группах. Максимальная систолическая скорость (V_s) снизилась в среднем до $(34,1 \pm 1,2)$ см/с в группе с ППДРП и до $(27,8 \pm 2,3)$ см/с — в группе ПДРП (достоверно ниже среднестатистической возрастной нормы — 48 см/с; $p < 0,05$). Диастолическая скорость оказалась сниженной до $(6,2 \pm 0,8)$ см/с с ППДРП и $(6,1 \pm 0,81)$ см/с — с ПДРП при норме 8,3 см/с ($p < 0,01$). Циркуляторные индексы R_i и P_i повышались до $0,87 \pm 0,01$ и $0,86 \pm 0,04$ ($p < 0,005$) и $2,16 \pm 0,6$ — $1,96 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) соответственно (при норме $R_i = 0,7 \pm 0,08$ и $P_i = 1,51 \pm 0,48$). Показатели кровотока коррелировали со степенью поражения сосудов и ткани



Рис. Глазное дно больного Н. 52 года

сетчатки, определяемой офтальмоскопически: чем ниже V_s и выше R_i и P_i , тем глубже ишемические сдвиги.

Офтальмоскопическая картина глазного дна была представлена расширенностью и извитостью вен, наличием интравитреальных геморрагий и твердых экссудатов в макулярной и парамакулярной зонах, макулярного отека различной интенсивности.

При динамическом наблюдении в течение 2 лет и более усиливались клинические признаки ДРП, которые сопровождалась существенными сдвигами функциональных и электрофизиологических показателей зрительного анализатора, изменениями микрогемодинамики глаза.

Заключение. Установлено, что у УЛПА ДРП встречается чаще, нежели в аналогичной возрастной группе лиц, не принимавших участия в работах по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и проживающих в том же регионе, в основном за счет больных СД II типа. Выраженные признаки ретинопатии появлялись уже через 2–5 лет от начала клинических проявлений СД. Наблюдается необычайно раннее появление экссудатов, геморрагий в сетчатку и стекловидное тело. Отмечена тенденция к более раннему развитию выраженных нарушений функциональных и электрофизиологических показателей органа зрения у обследованных УЛПА с диабетической ретинопатией, что характеризовалось преимущественным повышением уровня ПЭЧФ, площади слепого пятна, снижением показателя КЧИМФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федирко П. А. Состояние органа зрения у лиц, пострадавших при Чернобыльской катастрофе // Офтальмол. журн. — 1994. — № 2. — С. 98–100.
2. Петруня А. М., Язид Абу Эбейд, Мутычко М. В. Биохимические и иммунные нарушения у лиц с патологией органа зрения, сочетанной с нейрососудистой патологией, подвергшихся действию ионизирующего излучения малой интенсивности // Офтальмол. журн. — 1999. — № 2. — С. 73–77.
3. Особливості метаболічних порушень у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на цукровий діабет II типу / Н. В. Зуєва, Т. І. Герасенко, Л. О. Метелиця та ін. // Ендокринологія. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 141–145.
4. Федірко П. А. Клінічні особливості хвороб органу зору у жертв радіаційного опромінення, спричиненого катастрофою на атомній електростанції в Чорнобилі // Вісн. наук. досліджень. — 1995. — № 3. — С. 60.
5. Бузунов В. А., Федирко П. А. Глазная заболеваемость лиц, включенных в Национальный регистр пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы // Офтальмол. журн. — 1995. — № 5–6. — С. 286–290.
6. Федірко П. А., Бірук Н. П. Потреба раннього початку інсулінотерапії в учасників аварійних робіт на ЧАЕС: висновки аналізу очних ускладнень // Ендокринологія. — 1999. — № 2. — С. 293.

7. Федірко П. А., Солонович С. І., Резнікова Л. С. Доплерографічні показники кровотоку в сонних і вертебральних артеріях у радіаційно опромінених осіб з очними і неврологічними порушеннями // Вісн. наук. досліджень. — 2000. — № 4. — С. 87–89.
8. Федірко П. А. Електроокулографічні дослідження радіаційно опромінених осіб // Офтальмол. журн. — 2004. — № 1. — С 65–67.
9. Федирко П. А., Бузунов В. А. Чернобыль и синдром преждевременного старения (по данным обследования органа зрения участников ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС) // Пробл. старения и долголетия. — 2000. — Т. 9, № 3. — С. 250–255.
10. Ионизирующая радиация и инсулинорезистентность / Н. А. Зуева, А. Н. Коваленко, А. С. Ефимов, Н. Д. Тронько. — К.: Здоров'я. — 2004. — 200 с.
11. Цукровий діабет, діабетична ангіоретинопатія та діабетична катаракта в учасників ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС (результати клініко-епідеміологічних досліджень) / О. І. Данилова, П. А. Федірко, Н. В. Письменна та ін. // Ендокринологія. — 2000. — № 2. — С. 138–145.
12. Федірко П. А. Катастрофа на ЧАЕС і орган зору: деякі результати довгострокового клініко-епідеміологічного дослідження // Офтальмол. журн. — 1999. — № 2. — С. 69–73.
13. Николаева В. М., Жемерова И. К. Влияние экологических факторов на распространённость эндокринных заболеваний // Эндокринология. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 265.
14. Бузунов В. О., Федірко П. А., Прикащикова К. Є. Підвищення ризику макулодистрофії та ангіопатії сітківки у водіїв-ліквідаторів, пов'язане з радіаційним впливом // Довкілля та здоров'я. — 2000. — № 4. — С. 25–27.
15. Распространённость и особенности течения сахарного диабета за последние годы в регионе северо-восточной Украины / Т. П. Левченко, Е. В. Чистякова, Т. К. Гура, Н. В. Мухина // Эндокринология. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 251.
16. Стан здоров'я населення України, постраждалого від наслідків аварії на Чорнобильській АЕС та ресурси охорони здоров'я у 1999–2000 роках // Статистично-аналітичний довідник у двох частинах. — К., 2001. — Ч. 1. — С. 38–42.
17. Показники стану здоров'я та надання медичної допомоги постраждалим від наслідків Чорнобильської катастрофи // Статистичний довідник. Відділ Державного реєстру постраждалих від Чорнобильської катастрофи. — Харків, 2005. — С. 34–39.

КЛІНІЧНІ ТА ГЕМОДИНАМІЧНІ ЗМІНИ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБІЛЬСЬКІЙ АЕС З ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ

П. А. Бездетко, О. В. Горбачова

*Обласний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення,
Харківський державний медичний університет, м. Харків*

В роботі висвітлено мікроциркуляторні та клінічні зміни органу зору в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС з діабетичною ретинопатією. У них виявлені порушення функціональних та електрофізіологічних показників органу зору, розлади мікроциркуляції в усіх відділах мікросудинного русла.

Ключові слова: *діабетична ретинопатія, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.*

**CLINICAL AND HEMOMICROCIRCULATION
CHARACTERISTICS OF DIABETIC RETINOPATHY IN THE RECOVERY
OPERATION WORKERS OF CHORNOBYL NPP ACCIDENT**

P. A. Bezdetko, E. V. Gorbacheva

*Regional Specialized Health Centre of Radiation Protection of Population,
Kharkiv State Medical University, Kharkiv*

Microcirculatory and clinical changes in the recovery operation workers of Chornobyl NPP accident with diabetic retinopathy were studied. The disturbances of functional and electrophysiological data of eye organ in the recovery operation workers, considerable disorders of microcirculation of the eye in all the parts of microcirculatory canal were revealed.

Key words: *diabetic retinopathy, recovery operation workers of Chornobyl NPP Accident.*

УДК 616.00-053:616-001.28

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕНОМА КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЛЮДЕЙ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВНЕШНЕГО ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

**В. Г. Безлепкин¹, В. Н. Антипова¹, Н. А. Гуляева¹,
М. Л. Захарова², А. В. Ежова², М. Г. Ломаева¹, Л. А. Фоменко¹,
К. Н. Муксинова², А. В. Щербатенко¹, А. И. Газиев¹**

¹ *Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
г. Пущино, Россия*

² *ФГУП Южно-Уральский институт биофизики ФМБА,
г. Озерск, Россия*

Ключевые слова: *пролонгированное облучение, вариабельность генома, люди, кровь.*

За последние 60 лет в популяции человека отмечается существенный рост доли индивидов, подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации (ИР). Это обусловлено загрязнением среды обитания вследствие радиационных аварий, увеличением количества объектов ядерной энергетики и оружейного комплекса, а также использованием источников ИР в медицинской практике и в различных технологиях. Следует при этом отметить значительное увеличение количества специалистов, которые в производственной деятельности имеют контакт с широким набором химических соединений, обладающих генотоксическими и мутагенными свойствами. Существенно возрастает вероятность образования семейных пар, в которых родители подвергались воздействию радиации и химических ксенобиотиков. Мнения исследователей относительно проявления на уровне генома эффектов воздействия ИР в малых и средних дозах на одного или обоих родителей для их потомства существенно различаются [см. обзор 1]. Это обусловлено, в первую очередь, отсутствием достаточного объема фактического материала и верифицированных значений индивидуальных доз обследованного контингента. По этой причине востребованными являются результаты исследований отдаленных генетических последствий у лиц, непосредственно подвергавшихся облучению, а также у потомства облученных родителей. Ожидается, что существенный

прогресс в такого рода исследованиях может быть достигнут благодаря использованию комплекса новых методов молекулярной биологии, при строгом учете “истории формирования индивидуальных доз облучения” и физиологических особенностей лиц, подвергшихся воздействию радиации [2].

В наших исследованиях, с целью анализа генетических изменений в ДНК периферической крови (ПК) людей в отдаленные сроки после воздействия ИР, был адаптирован метод количественной оценки уровня полиморфизма нуклеотидных последовательностей, ассоциированных с микросателлитными (МКС) повторами. Параллельно проводилось выявление мутаций в мтДНК (гипервариабельные районы D-петли), а также в последовательности ядерного гена p53.

Материалы и методы исследования. Использовали образцы ПК доноров — профессионалов ПО “Маяк”, подвергавшихся пролонгированному внешнему гамма-облучению на производстве (более 50 лет назад, в основном) и зарегистрированных в базе данных Радиобиологического репозитория биоматериала человека ЮУрИБФ. Были выделены 5 групп обследованных лиц (мужчины, в возрасте более 66 лет, по 10 человек в группе). Группы формировались с учетом величин накопленных доз внешнего гамма-облучения (от 5 до 500 сГр). Контрольные группы (по 25–30 человек) были представлены жителями г. Озерска (Челябинская область), расположенного вблизи ПО “Маяк”, и г. Пущино (Московская область), сходного возраста, не имевшими профессиональных контактов с источниками ИР. Для каждого из обследованных индивидов имеются демографические, профессиональные и медико-дозиметрические сведения. Для выявления мутаций в мтДНК и в двух экзонах гена p53 применялась локус-специфическая ПЦР на матрице ДНК из клеток ПК крови с последующим анализом ампликонов темпоральным температурным градиентным электрофорезом (TTGE) в полиакриламидных гелях [3]. TTGE проводили на универсальной системе определения мутаций (D-Code, Bio-Rad, США) при 130 V в течение 6–10 часов (в зависимости от исследуемого генного фрагмента) при градиенте температуры геля 1,0–1,2°C/час. AP-PCR была использована для определения нестабильности генома по уровню полиморфизма мультилокусного генетического маркера (МГМ) — набора продуктов амплификации МКС-ассоциированных повторов. Описание технологии с указанием оригинальных источников приведено ранее [4]. Для количественной оценки полиморфизма МГМ проводился сравнительный анализ спектра компонен-

тов МГМ с применением специально разработанного программного средства [5].

Результаты исследований и их обсуждение. Техническая возможность регистрации гетероплазмы (наличие в клетках как “дикого типа”, так и мутантных копий мтДНК) посредством TTGE является основой для выявления мутаций с чувствительностью порядка 1 замены на 100 нуклеотидов. Возникновение мутации приводит к появлению среди амплифицированных копий фрагментов-гетеродуплексов на фоне гомодуплексных ампликонов. Разделение “дикого типа” и мутантных аллелей обусловлено различием характеристик их плавления и реализуется в TTGE за счет введения денатуранта (мочевины) в полиакриламидный гель и градуального повышения температуры геля в диапазоне расчетной величины температуры плавления ампликонов в процессе электрофореза. Был использован полуколичественный способ выявления и оценки уровня гетероплазмы мтДНК, основанный на эмпирически установленном положении: появление множества полос на дорожках ДНК-фингерпринта (в сравнении с немутантным вариантом) с высокой вероятностью свидетельствует о гетероплазии, тогда как изменение подвижности отдельной полосы — признак гомоплазмической вариации анализируемой последовательности [3]. С применением описанной технологии выявлена повышенная в целом частота встречаемости неидентифицированных мутаций в гипервариабельных районах (в частности, в D-петле) мтДНК клеток крови. В группах профессионалов ПО “Маяк” с накопленными дозами от 200 до 500 сГр, для разных анализированных районов мтДНК обнаружены количественные различия указанного параметра в сравнении с величиной, определенной для контрольной группы. Выраженной зависимости частоты замен от накопленной профессионалами дозы (средней на группу) в конкретных условиях исследований не показано. Для выявления мутаций типа замен оснований в ядерном геноме выбран ген p53, мутации в котором, как полагают, могут быть причиной широкого спектра изменений в клеточной физиологии и возникновения патологий на уровне организма. TTGE-анализу подвергались ампликоны фрагментов 4-го и 8-го экзонов гена p53. В 23 анализированных препаратах ДНК доноров контрольной группы из Озерска выявлен один случай с мутацией в 4-м экзоне, тогда как по 8-му экзону для той же выборки мутаций не обнаружено. Характер проявления гетероплазии по двум эксонам гена p53 у индивидов, подвергшихся воздействию ИР в дозах более 300 сГр, отличается от типовой картины для контрольных

образцов: на гелях появляется не 4 “гетероплазмических” полосы, но 2 или 3 полосы, вместо единственной полосы, характерной для случая амплификации и TTGE-анализа аллелей “дикого”, немутантного типа. Не исключено, что такая ситуация является следствием возникновения индуцированных мутаций, качественно отличных от спонтанных. В группах профессионалов, подвергшихся пролонгированному облучению в дозах более 300 сГр, указанный вариант гетероплазмии по 8-му экзону регистрируется более чем в 30% случаев из 22 анализированных образцов.

Для оценки уровня полиморфизма МКС-ассоциированных повторов методом AP-PCR в исследовании были использованы пять различных праймеров (фрагментов последовательностей природного происхождения и синтетических олигонуклеотидов), что существенно расширяет количество аллелей МГМ, по которым возможна оценка вариабельности генома. В реакциях с праймерами природного происхождения (АТРВ2+1 — ТЕЛО-1) обнаружено, что с повышением средней накопленной дозы в группах профессионалов (от 50 до 500 сГр) происходит достоверное изменение количества продуктов, амплифицируемых в AP-PCR — аллелей МГМ. Это является следствием изменения количества сайтов отжига праймеров, то есть повышения вариабельности генома клеток крови. Об этом же свидетельствует изменение количества полиморфных, мономорфных и индивидуальных продуктов ПЦР. Относительные изменения последнего из упомянутых параметров имеют наиболее выраженный характер. При использовании других праймеров получены похожие результаты, но количественно менее выраженные. Явной дозовой зависимости изменения указанных величин не было обнаружено. Для групп с накопленной дозой более 200 сГр, в сравнении с контрольной группой из Пушкино, помимо изменения общего количества компонентов МГМ, выявлены изменения характера их распределения по размерам. Величина среднего по группам облученных доноров коэффициента сходства (частное от деления удвоенного количества продуктов ПЦР одинакового размера на суммарное количество продуктов в двух фингерпринтах) практически не меняется. Однако возрастает величина его дисперсии с увеличением дозы. Можно полагать, что это также свидетельствует о радиационно-индуцированном повышении вариабельности генома клеток периферической крови людей. Анализ зависимости уровня полиморфизма от индивидуальных накопленных доз (в отличие от средних групповых) с учетом скорости формирования дозы, длитель-

ности перерывов в работе в условиях радиационного воздействия, а также интервалов времени между окончанием контакта с источниками ИР в производственных условиях и сбора образцов крови позволят существенно расширить возможности для интерпретации результатов изучения отдаленных последствий пролонгированного облучения профессионалов.

Выводы. Сопоставление дозовой нагрузки, уровня полиморфизма генома и частоты мутаций мтДНК клеток ПК профессионалов ПО “Маяк” позволяет предполагать, что пролонгированное внешнее радиационное воздействие в диапазоне доз от 50 до 500 сГр является фактором, обуславливающим повышенный уровень вариабельности генома гемопоэтических клеток в отдаленные сроки (порядка 50 лет).

Исследования выполнены благодаря поддержке грантов Российского Фонда Фундаментальных исследований № 06-04-49418 и Программы Президиума РАН “Фундаментальные науки — медицине” 2006, 2007 гг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дуброва Ю. Е. Радиация и индукция мутаций в половых клетках человека // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2006. — Т. 46, № 6. — С. 537–546.
2. Мазурик В. К., Михайлов В. Ф. Молекулярная эпидемиология отдаленных радиационных эффектов // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2004. — Т. 44, № 3. — С. 296–311.
3. Chen T.-J., Boles R. G., Wong L.-J. Detection of mitochondrial DNA mutations by temporal temperature gradient gel electrophoresis // Clin. Chem. — 1999. — Vol. 45, № 8. — P. 1162–1168.
4. AP-PCR assay of alterations in the progeny of male mice exposed to low-level γ -radiation / G.V. Vasil'eva et al. // Mutat. Res. — 2001. — Vol. 485, № 2. — P. 133–141.
5. Applications Software for Comparative Analysis of DNA Fingerprints / V. S. Skosyrev et al. // Proceedings of The 3rd International Scientific Conference and Training School Medbiotech “Modern Issues of Innovation Activity in Biology and Medicine”. — M.: JSC “Aviaizdat”. — 2006. — P. 182–183.

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ГЕНОМУ КЛІТИН ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЛЮДЕЙ У ВІДАЛЕНІ СТРОКИ ПІСЛЯ ПРОЛОНГОВАНОГО ЗОВНІШНЬОГО ГАММА-ОПРОМІНЕННЯ

В. Г. Безлепкін¹, В. Н. Антипова¹, Н. А. Гуляєва¹, М. Л. Захарова²,
А. В. Єжова², М. Г. Ломасєва¹, Л. А. Фоменко¹, К. Н. Муксінєва²,
А. В. Щербатенко¹, А. И. Газієв¹

¹ Інститут теоретичної і експериментальної біофізики РАН, Пушино, Росія

² ФДУП Південно-Уральський інститут біофізики ФМБА, Озерськ, Росія

Результати досліджень генетичної мінливості загальної та мітохондріальної ДНК клітин периферичної крові людей, які зазнали пролонгovanого зовнішнього ра-

діаційного впливу, дозволяють припустити, що опромінення в діапазоні доз від 50–500 сГр є фактором, що зумовлює підвищений рівень нестабільності геному гемопоетичних клітин у віддалені строки (порядку 50 років).

Ключові слова: *продовжене опромінення, варіабельність геному, люди, кров.*

**VARIABILITY OF HUMAN PERIPHERAL
BLOOD CELLS GENOME AT THE REMOTE PERIOD
AFTER PROLONGED EXPOSURE TO EXTERNAL
GAMMA-RADIATION**

*V. G. Bezlepkin¹, V. N. Antipova¹, N. A. Gulyaeva¹, M. L. Zakharova²,
A. V. Ezhova², M. G. Lomaeva¹, L. A. Fomenko¹, K. N. Muksinova²,
A. V. Shcherbatenko¹, A. I. Gaziev¹*

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, RAS, Pushchino, Russia

² South-Urals Institute of Biophysics, FMBA, Ozersk, Russia

The studies of genetic variability of total and mitochondrial DNA in peripheral blood cells of humans exposed to a prolonged external radiation allowed to suggest that irradiation in the dose range between 50 cGy and 500 cGy may be a factor causing an increased level of genome instability in haemopoietic cells at remote times (about 50 years).

Key words: *prolonged irradiation, genome variability, human, blood.*

УДК 577.117:612.017:612.014.48

**АДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ hTERT-VJ1
ИММОТАЛИЗОВАННЫХ НОРМАЛЬНЫХ
ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ
ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКОДОЗОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
ЧЕРНОБЫЛЬСКОГО СПЕКТРА:
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ**

Н. В. Беляева, Д. А. Базыка

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

Ключевые слова: радиация, низкие дозы, hTERT-VJ1 клетки, микроядерный тест, адаптивный ответ.

Действие ионизирующего излучения в диапазоне низких доз приводит к продолжающемуся во времени сложному формированию ответов на клеточном уровне [1–3]. Исследования в этой области являются приоритетными с позиций радиационной безопасности при профессиональном контакте с излучениями, а также при радиационных авариях, таких, как авария на Чернобыльской АЭС.

Целью исследования было выявление эффектов длительного действия низкодозового излучения реакторного спектра в культуре нормальных клеток человека.

В основу построения настоящего эксперимента было заложено теоретическое представление (гипотеза) о том, что 52 удвоений кровяных стволовых клеток достаточно, чтобы привести к нужному клеточному числу (41015 клеток за жизнь), которое обеспечивает содержание адекватных количеств зрелых клеток крови в течение жизни человека [4, 5]. Shi S. et al. (2002) в своем исследовании показали, что нормальные и трансфицированные стромальные стволовые клетки костного мозга человека имеют полностью сопоставимые нормы роста приблизительно для 20 делений. Примерно с 32-го поколения, нормальные клетки становятся стареющими, в то время как hTERT-положительные продолжают расти далее, превышая 80 удвоений [6].

Материал и методы исследования. Исследования выполнялись на аккумуляционных клеточных моделях, в которых были использованы

две линии клеток: основная — hTERT-BJ1 (NSRA, Japan) и оппозитная — HeLa (неопластически преобразованные клетки человека). Им-мортализированная клеточная линия hTERT-BJ1 представляет собой пул нормальных клеток человека — фибробластов со встроенным геном hTERT, которые по своим биологическим характеристикам близки человеческим стволовым клеткам.

Клетки hTERT-BJ1 и HeLa подверглись длительному культивированию с еженедельным пассажем и постоянному гамма-облучению в малых дозах в условиях трех специально оборудованных термостатов параллельно в течение 78 недель (период, соответствующий 52 клеточным удвоениям). Были изучены динамика и количественные закономерности образования микроядер (МЯ) в клетках указанных двух линий при влиянии низких доз γ -излучения в течение всего периода культивирования.

Диапазон мощности поглощенных доз γ -излучения составлял от 0,2 Гр/год до 1,0 Гр/год (0,5 мГр/день — 2,7 мГр/день). В качестве γ -излучателя использовался реальный источник излучения Чернобыльского спектра (^{241}Am ; ^{90}Sr ; $^{134,137}\text{Cs}$; $^{154,155}\text{Eu}$; ^{239}Pu ; ^{238}U ; ^{244}Cm) — грунт из “Рыжего” леса. В условиях термостата, который был расположен в Объекте “Укрытие” (ОУ), были воспроизведены две “дозовые точки”, обозначенные в соответствии с мощностью поглощенных доз γ -излучения — 0,2 Гр/год и 0,8 Гр/год. В двух термостатах, находящихся в лаборатории МНТЦ “Укрытие”, — 5 “дозовых точек” также в соответствии с производимой мощностью поглощенных доз — 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 и 1,0 Гр/год.

Для культивирования клеток линии HeLa использовалась питательная среда RPMI 1640 (Sigma, USA) с 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma, USA). При культивировании hTERT-BJ1 клеток использовали среду, содержащую NEPES, α -MEM с гигромицином (Sigma, USA). Клетки выращивали во флаконах для культивирования T25 (Sigma, USA) при 37°C в анаэробных условиях до состояния монослоя. После каждой третьей недели культивирования от начала эксперимента клетки отбирались для проведения микроядерного теста [7].

Через сутки после добавления в культуру клеток цитохаласин В (Sigma, USA) суспензию клеток получали путем трипсинизации. Клетки осаждали центрифугированием и дважды фиксировали раствором этанола с уксусной кислотой (5:1). Препараты готовили на стеклах после охлаждения в морозильной камере и окрашивали раствором пропидия

йодіда (Serva, USA). Для урахування кількості мікроядер використовували флюоресцентний мікроскоп ЛЮМАМ І1 (ЛОМО, Росія).

Результати дослідження і їх обговорення. Число мікроядер на 1000 двужядерних кліток (МЯ/1000ДК) після культивування в умовах облучення на протязі 78 тижнів достовірно збільшувалося по відношенню до контролю як в культурі нормальних hTERT-VJ1 фібробластів, так і в опозитній культурі опухолевих кліток HeLa. При порівнянні середніх величин показателя МЯ/1000 ДК в контролі і в кожній “дозовій” точці обох клітинних культур при $n=26$ і 50 степенях свободи абсолютні значення t в розподіленні Стюдента були більше 2,576 (∞). P – рівні значимості t -критерія практично відповідали 100-процентній достовірності.

Аналіз динаміки отриманих результатів мікроядерного тесту по обоим клітинним моделям дозволив отримати криві доза–ефект по всім “дозовим” точкам в залежності від часу культивування кліток (рис. 1). Криві доза–ефект були практично однакової

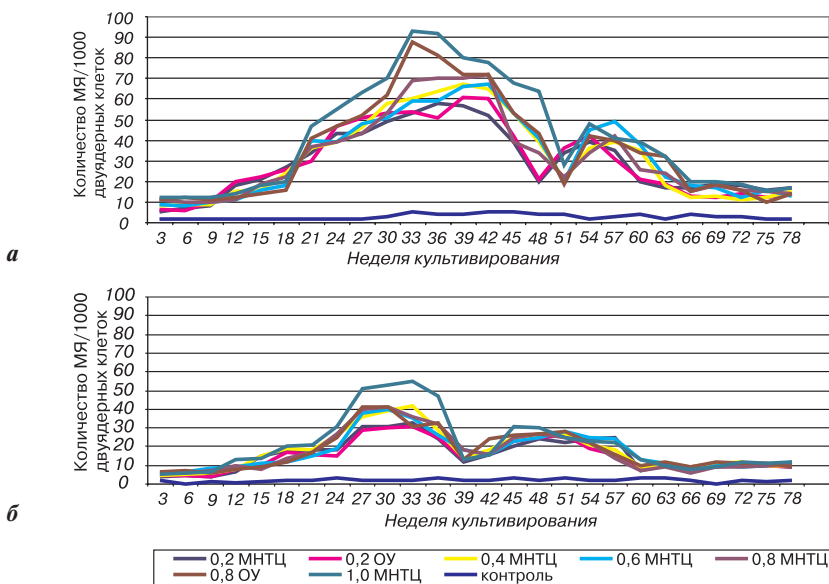


Рис. 1. Частота мікроядер в культурах кліток: *а* – HeLa; *б* – hTERT-VJ1 на протязі всього строку культивування в умовах низькоуровневого γ -облучення

форми. По всем “дозовым” точкам обеих клеточных моделей они имели две фазы подъема (пика) — глобальную (t1), более выраженную, и менее выраженную — локальную (t2), т.е. кривые доза–эффект были двухфазными. После локальной фазы подъема наблюдалось снижение показателя МЯ/1000ДК до определенного уровня, который был достоверно выше контрольного ($p < 0,001$) до конца эксперимента. Различия кривых доза–эффект по исследованным клеточным культурам наблюдались по временному появлению и выраженности пиков. Так, низкодозовое облучение культуры нормальных фибробластов человека с трансфицированным геном hTERT в интервале культивирования от 1 до 24–26 недель привело к существенной стимуляции образования микроядер приблизительно в период с 27-й по 36-ю неделю культивирования (t1), второй пик (t2) соответствовал срокам культивирования — 45–54...57 недель. Результаты указывают, что при одинаковой дозовой мощности от 0,5 мГр/день до 2,7 мГр/день подъема (глобальный, локальный пики) и последующие наклоны кривой индукции генотоксического эффекта в популяции нормальных человеческих фибробластов приблизительно в 1,5–2 раза ниже, чем в оппозитной линии клеток.

Дозы, аккумулированные клетками HeLa в период с 1-й по 18–20-ю недели культивирования, вызвали значительное увеличение указанного показателя (1 пик), превышающее “урожай” МЯ в основной исследуемой культуре клеток, которое отмечалось на более позднем этапе от начала эксперимента — примерно с 21-й недели культивирования по 45–48-ю. Локальная фаза подъема в культуре опухолевых клеток человека была менее выражена, чем в hTERT-VJ1 клеточной культуре, и приблизительно соответствовала периоду культивирования с 51–54-й по 60–63-ю недели.

Эти результаты генотоксического эффекта, установленного в культурах hTERT-VJ1 нормальных и опухолевых (HeLa) клеток по образованию МЯ, свидетельствуют о влиянии малых доз излучения на геном клеток и позволяют с большой вероятностью предполагать, что при длительном низкоуровневом воздействии излучения реакторного спектра на клеточном уровне развивается адаптивный ответ. При этом мощность воздействующего излучения, а не накопленная доза, является более важным фактором в формировании клеточного ответа, что предполагает возможные, зависящие от дозовой мощности, пороги для индукции полученных эффектов.

Кривые выживаемости клеток обеих линий в области всего диапазона исследованных доз продемонстрировали одинаковые закономер-

ности: на начальном участке (1-я неделя культивирования), с накоплением дозы наблюдался быстрый спад выживаемости, затем следовало плато, которое перерастало в повышение выживаемости с последующим восстановлением до исходного (контрольного) уровня (и выше) при дальнейшем увеличении накопленной дозы (данные не показаны).

Различие кривых выживаемости по исследованным клеточным моделям наблюдалось в самые ранние сроки облучения. Плато, которое отмечалось после быстрого спада выживаемости до начала подъема, в hTERT-VJ1 клеточной культуре значительно дольше сохранялось во времени, чем в культуре опухолевых клеток. После 12–13 недель культивирования нормальные hTERT-VJ1 клетки, а опухолевые HeLa клетки — после 5–6 недель, практически “вышли” на исходный уровень выживаемости и демонстрировали сохранение этого уровня до окончания исследования. Эти результаты свидетельствуют о том, что клетки обеих исследованных линий, подвергшиеся излучению мощностью от 0,5 мГр/день до 2,7 мГр/день, приобрели некоторую радиорезистентность.

Таким образом, основными результатами проведенного эксперимента являются адаптивный ответ в культурах нормальных hTERT-VJ1 и опухолевых HeLa клеток, установленный по образованию МЯ — генотоксическому эффекту, идентичность формы кривых доза–эффект для клеток hTERT-VJ1 и HeLa по всем дозовым сериям наблюдения и одинаково высокий уровень выживания этих клеток при длительном облучении в малых дозах.

Подобные изменения были описаны в предыдущих исследованиях, в которых использовались mS5, G401.2/6TG.1 клеточные линии, гемопоэтические клетки-предшественники, периферические лимфоциты человека [8–10]. Полученные результаты по радиоиндуцированным повреждениям клеточной ДНК интерпретировались как адаптивный ответ клетки на малые дозы излучения. Так, в сообщении M. S. Sasaki (2003) приводятся данные по частоте хромосомных аберраций в гемопоэтических клетках-предшественниках и периферических лимфоцитах крови 861 облученных рабочих, у которых средний уровень дозы был 0,82 Гр/год [10]. Клетки-предшественники (стволовые клетки) не показали существенного увеличения аберраций стабильного типа с повышением дозы, в то время как повышенная частота стабильных аберраций наблюдалась в зрелых лимфоцитах. Авторы считают, что выявленные клеточные проявления являются свидетельством так называемого адаптивного ответа — приобретения радиорезистентности вследствие

воздействия низких доз радиации. По мнению японских ученых при воздействии малых доз облучения для формирования адаптивной нормы, эффективной в этих условиях, две реакции — адаптивный ответ и генетическая нестабильность должны присутствовать в клетке [9, 10].

Полученные нами результаты полностью совместимы с этими представлениями и являются доводом в пользу существования на клеточном уровне единого запрограммированного механизма, свойственного живым организмам и человеку для выживания посредством реакции, направленной на минимизацию отрицательного воздействия. Различия во временных параметрах и выраженности радиационно-индуцированного адаптивного ответа определяются биологией клеток (митотический цикл), зависят от мощности дозы, длительности действия излучения. Представляется, что адаптивный ответ не чувствителен к изменениям в накоплении ДНК-повреждений в пределах исследованного диапазона доз.

В контексте с положениями, заложенными в построение настоящего эксперимента, полученные результаты позволяют с большой вероятностью предположить, что данные по модели hTERT-VJ1 дают общее представление об изменениях, происходящих в тканях с быстро обновляющимся клеточным составом, коим является компартмент кроветворения. Исходя из существующих радиобиологических представлений о различной степени повреждения клеток в одной популяции при облучении, кривые выживаемости клеток hTERT-VJ1 можно разделить на три фазы.

Первая фаза — фаза повреждения и гибели клеток соответствует начальным участкам кривых — быстрый спад выживаемости. В культуре находятся сильно поврежденные клетки и небольшое количество нелетально поврежденных, способных пролиферировать некоторое время. Вторая фаза — фаза адаптации-отбора соответствует участку “плато”. Пролиферативный потенциал клеток, размножающихся в этот период, снижен как за счет повреждения, так и вследствие происходящей “перестройки” внутри популяции. Фаза, соответствующая последующему подъему на кривой выживаемости, — фаза восстановления, скорее всего, обеспечивается выжившими клетками с резистентным фенотипом, способными к длительному размножению. Наиболее вероятно, что вторая и третья фазы обеспечиваются клетками, имевшими высокий пролиферативный потенциал до облучения (в компартменте кроветворения это камбиальные элементы).

Микроядра относят к радиоиндуцированным повреждениям клеточной ДНК в G0/G1 фазе клеточного цикла. Они образуются из ацен-

трических фрагментов хромосом, которые из-за отсутствия центромер не были распределены по ядрам дочерних клеток и остались в цитоплазме интерфазной клетки [11]. У различных контингентов (людей, переживших атомную бомбардировку Хиросимы, Нагасаки, пациентов, подвергшихся по показаниям химио- и радиотерапии, лиц, получивших при радиационных инцидентах, авариях дозы, превышающие ПДД, и др.) многочисленными исследованиями показано персистирование повышенного количества нестабильных хромосомных aberrаций, микроядер в лимфоцитах периферической крови на протяжении многих лет, что является свидетельством одного из радиоиндуцированных клеточных проявлений — генетической нестабильности [2, 12, 13]. Механизмы индукции и поддержания генетической нестабильности пока не ясны. Имеются данные, как о роли прямого поражения ДНК, так и о влиянии на формирование генетической нестабильности измененного клеточного метаболизма [14].

Как было изложено выше, в hTERT-VJ1 клеточной культуре по всем “дозовым” точкам наблюдалось увеличенное образование микроядер на протяжении всего периода культивирования независимо от поглощенной дозы с двумя фазами подъема (t_1 , t_2). Кривые доза-эффект имели практические одинаковую форму по всем “дозовым” точкам hTERT-VJ1 клеточной модели. “Урожай” микроядер был более высоким в период t_1 (18–24-е удвоения клеток). Затем эффект снижался до определенного уровня, через несколько поколений вновь становился более выраженным (t_2 — 30–38-е удвоения клеток), но не достигал уровня частоты периода t_1 , еще через несколько поколений вновь снижался, однако частота МЯ оставалась выше контрольной.

Эти данные можно интерпретировать как, свидетельство индукции в исследованной популяции клеток системы репарации, для включения которой необходим переход некоего порогового уровня повреждения ДНК. Двухфазность кривой доза-эффект может указывать на роль других структур в развитии генетической нестабильности. Наиболее вероятно, что последующий повышенный уровень частоты микроядер, который наблюдался у потомков с 39–40-го удвоения и далее до 52-го, представляет собой итоговый эффект длительной генетической нестабильности вследствие низкодозового облучения, отражающий некий баланс непосредственного повреждения клеточного генома гамма-излучением и дополнительного поражения продуктами измененного клеточного метаболизма, что совместимо с присутствием в клеточной популяции двух немишенных радиационно-индуцированных феноме-

нов (эффектов) — адаптивного ответа и эффека свидетеля. Изменения этого баланса, равно как и формирования самих эффектов, критичны для трансформации клеток, как конечной точки ответа [14].

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно с высокой вероятностью предположить, что результаты, полученные по hTE-RT-VJ1 клеточной модели могут отражать реагирование нормальных некоммитированных гемопоэтических предшественников (стволовых клеток) человека на длительное воздействие низкодозового излучения Чернобыльского спектра.

Работа выполнена в рамках проекта “Health effects at cellular level” через Чернобыльский центр по проблемам ядерной безопасности, радиоактивным отходам и радиоэкологии.

Благодарность: Рудя К. Г., Чернобыльский центр по проблемам ядерной безопасности, радиоактивным отходам и радиоэкологии, Киев, Украина; *Hidetaka Ishikawa*, Nuclear Safety Research Association, Tokyo, Japan; *Keiji Suzuki*, Nagasaki University, Nagasaki, Japan; *Краснову В. А.*, МНТЦ “Объект Укрытие”, Чернобыль, Украина; *Сенюк О.Ф.*, МНТЦ “Объект Укрытие”, Чернобыль, Украина.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Little J. B.* Cellular radiation effects and the bystander response // *Mutat. Res.* — 2006. — Vol. 597 (1–2). — P. 113–118.
2. *Лумма Д. Б.* Немитические эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям // *Радиациобиология. Радиоэкология.* — 2007. — Т. 47, № 3. — С. 262–272.
3. *Tapio S., Jacob V.* Radioadaptive response revisited // *Radiat. Envir. Bioph.* — 2007. — Vol. 46, № 1. — P. 1–12.
4. *Lansdorp P. M.* Self-renewal of stem cells // *Biol. Blood Marrow Transplant.* — 1997. — Vol. 3. — P. 171–178.
5. Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T-lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T cells in early childhood / *N. Rufer, T. H. Brummendorf, S. Kolvraa et al.* // *J. Exp. Med.* — 1999. — Vol. 190. — P. 157–168.
6. Bone formation by human postnatal bone marrow stromal stem cells is enhanced by telomerase expression / *S. Shi, S. Gronthos, S. Chen et al.* // *Nature Biotechnol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 587–591.
7. The HUMn micronucleus project — An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans / *M. Fenench, N. Holland, W. P. Chang et al.* // *Radiat. Biol.* — 1996. — Vol. 69. — P. 259–268.
8. Induction of radio-adaptive response in colony formation by low dose X-ray irradiation / *M. Ojima, K. Ishii, T. Nayashi et al.* // *Physiol. Chem. Phys. & Med. NMR.* — 2001. — Vol. 33. — P. 41–48.
9. *Suzuki K., Kodama S., Watanabe M.* Genomic instability as a parameter to monitor damage and protection from chronic radiation // *Abstr. Satellite Symp. “Radioprotectors for human health”.* — Kyoto, 2001. — P. 22.

10. *Sasaki M. S.* Radioadaptive response and genomic instability: a phenotypic dichotomy of genome-environment interaction // Mater. First Nagasaki Symposium of the Intern. Consortium for Med. Care of Hibakusha and Radiation Life Science. — Nagasaki, 2003. — P. 11–19.
11. *Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.* Радиобиология человека и животных. — М.: Высшая школа, 2004. — 549 с.
12. Chromosome aberration analysis in atomic bomb survivors and Thorotrast patients using two- and three-color chromosome painting of chromosomal subsets / *K. Tanaka, S. Popp, C. Fischer et al.* // Int. J. Radiat. Biol. — 1996. — Vol. 70. — P. 109–114.
13. Persistence of micronuclei in lymphocytes of cancer patients after radiotherapy / *T.-K. Lee, R. R. Allison, K. F. O'Brien et al.* // Radiat. Res. — 2002. — Vol. 157. — P. 678–684.
14. Neoplastic transformation in vitro by low doses of ionizing radiation: role of adaptive response and bystander effects / *M. Kapadia et al.* // Mutat. Res. — 2006. — Vol. 597 (1–2). — P. 11–17.

АДАПТИВНА ВІДПОВІДЬ hTERT-BJ1 ІМОРТАЛІЗОВАНИХ НОРМАЛЬНИХ ФІБРОБЛАСТІВ ЛЮДИНИ ПРИ ТРИВАЛОМУ ВПЛИВІ НИЗЬКОДОЗОВОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОГО СПЕКТРУ: РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Н. В. Бєляєва, Д. А. Базика

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, Київ

На акумуляційних клітинних моделях, в яких використовувалися дві клітинні лінії: hTERT-BJ1 іморталізовані нормальні фібробласти людини та пухлинні клітини HeLa, досліджено тривалий вплив низькодозового випромінювання Чорнобильського спектру на клітини людини. Отримані дані інтерпретуються як свідчення впливу низькодозового випромінювання Чорнобильського спектру на геном клітини з розвитком адаптивної відповіді. Результати, що ґрунтуються на hTERT-BJ1 клітинній моделі, можуть відображати реагування некомітованих гемопоетичних попередників (стовбурових клітин) людини на тривале низькодозове опромінення.

Ключові слова: радіація, низькі дози, hTERT- BJ1 клітини, мікроядерний тест, адаптивна відповідь.

ADAPTIVE RESPONSE OF THE hTERT-BJ1 IMMORTALIZED NORMAL HUMAN FIBROBLASTS AT THE LONG INFLUENCE LOW-DOSE RADIATION OF THE CHERNOBYL SPECTRUM: RESULTS OF THE EXPERIMENTAL RESEARCH

N. V. Belyaeva, D. A. Bazyka

*SI “Research Centre of Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

Two cellular lines have been used in accumulative cellular models : hTERT-BJ1 immortalized normal human fibroblasts and malignant cells HeLa, long influence of low-dose radiation of the Chernobyl spectrum on these cell was investigated. Data received are interpreted as the certificate of influence low-dose radiation of the Chernobyl spectrum on the genome of cell with the development of radioadaptive responses. The results received on hTERT-BJ1 cellular model can reflect responses of the human hematopoietic stem cells and progenitors to a long-lasting low-dose irradiation.

Key words: radiation, low doses, hTERT- BJ1 cells, micronuclei test, adaptive response.

УДК 616-036.22:616.1/.9:614.876

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПОСТРАДАВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС

**В. А. Бузунов, Л. И. Красникова, Е. А. Пирогова,
В. М. Терещенко, Ю. С. Войчулене**

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

Ключевые слова: авария на ЧАЭС, УЛПА, эвакуированное население, неопухолевые болезни, малые дозы, дозозависимые риски.

В предыдущих научных публикациях [1–8] нами было показано, что послеаварийный период ознаменовался ростом неопухолевых заболеваний у участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на ЧАЭС 1986–1987 гг., взрослого эвакуированного населения.

Естественно, возникает вопрос, в какой мере рост неопухолевой заболеваемости указанных контингентов может быть связан с ионизирующим облучением, обусловленным Чернобыльской аварией.

В соответствии с данными литературы [9] УЛПА на ЧАЭС 1986–1987 гг. (прикомандированные) получили дозу внешнего облучения, в основной массе, в диапазоне от 0 до 1 Зв, взрослое эвакуированное население, в среднем, от 0,01 до 0,33 Зв при коэффициентах верификации 74; 142%, средние дозы облучения щитовидной железы радиоизотопами йода взрослого эвакуированного населения составляют от 0,07 до 0,4 Гр. Настоящее позволяет высказать положение о том, что, как у УЛПА, так и у взрослого эвакуированного населения, речь, по-видимому, может идти, в основном, о возможном влиянии на здоровье т. н. малых доз ионизирующего облучения.

Проблема влияния “малых”, “низких” доз ионизирующего излучения (ИИ) — менее 1 Зв — на развитие неопухолевых заболеваний, смертности от неопухолевых болезней остается на сегодня недостаточно изученной, раскрытой. В большом аналитическом обзоре влияния “низких” доз ИИ на развитие болезней сердечно-сосудистой системы и смертности от них [10] авторы приходят к выводу о том, что в этой

проблемі немало неопределенностей, необхідні дальніші дослідження і накоплення даних.

Цель работы. Аналіз і оцінка ризиків розвитку неопухольових захворювань у УЛПА на ЧАЭС 1986–1987 гг., в залежності від дози зовнішнього облучення, зростаючого евакуйованого населення — дози облучення щитовидної залози.

Материал и методы исследований. Істочником інформації нинішнього повідомлення є дані Державного реєстра України (ГРУ) і результати комплексного, углиболеного клініко-епідеміологічного моніторингу, проведеного по уніфікованій і стандартизованій програмі клініко-епідеміологічного реєстра ГУ “НЦРМ АМН України” (КЭР). Дані про когорти досліджуваних представлені в табл. 1.

Розподіл чисельності УЛПА по дозах зовнішнього облучення представлено в табл. 2, субкогорта зростаючого евакуйованого населення по дозі облучення щитовидної залози радіоізотопом ^{131}I — в табл. 3.

При оцінці дозованих ризиків розвитку неопухольових захворювань використані програмні засоби EpiInfo, EpiSurge, методичні підходи, приведені в літературних джерелах [11, 12].

Таблиця 1. Когорта досліджень, чисельність, джерела інформації

Когорта досліджень	Чисельність, чел.	Істочник
УЛПА на ЧАЭС 1986–87 гг., – в т. ч. з дозами	207486 68145*	ГРУ ГРУ
Зростаюче евакуйоване населення – в т. ч. з дозою облучення щитовидної залози	46504 1593	ГРУ ГРУ
УЛПА на ЧАЭС 1986–1987 гг.	3373	КЭР

Таблиця 2. Розподіл чисельності учасників ЛПА на ЧАЭС 1986–1987 гг. (чоловіки) по дозах зовнішнього облучення всього тіла

Общая численность УЛПА 1986–1987 гг., имеющих данные о дозах облучения, чел.	Доза, Гр						
	<0,05	0,05–0,09	0,1–0,199	0,2–0,24	0,25–0,49	0,5–1,0	≥1
68145 (ГРУ)	7798	20457	16545	15991	7088	266	–
3373 (КЭР)	1126	331	489	229	722	337	139

Таблиця 3. **Распределение численности взрослого на момент аварии эвакуированного населения по дозам облучения щитовидной железы (данные ГРУ)**

Численность субкогорты, чел.	Доза облучения, Гр		
	<0,3	0,3<2,0	≥2,0
1593	436	844	263

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты эпидемиологического анализа данных ГРУ за период наблюдения с 1986 по 2001 гг. (табл. 4) показали наличие дозозависимых эффектов в развитии некоторых групп и форм неопухолевых заболеваний в диапазонах доз внешнего облучения 0,2–0,249 и 0,25–0,7 Гр.

Достоверные относительные риски (RR) в диапазоне облучения 0,2–0,249 Гр установлены для развития гипертонической болезни, цереброваскулярной патологии, болезней нервной системы и органов

Таблиця 4. **Относительные риски (RR) развития неопухолевых заболеваний участников ЛПА на ЧАЭС 1986–1987 гг. в зависимости от дозы внешнего облучения всего тела. Период наблюдения 1986–2001 гг. Контроль — дозовая группа <0,05 Гр (данные ГРУ)**

Заболевания	Код МКБ-9	Дозы, Гр	
		0,2–0,249	0,25–0,7
Болезни нервной системы и органов чувств	320.0–389.9	1,7 (1,06; 2,6)	2,29 (1,52; 3,73)
Вегето-сосудистая дистония	337.0–337.9	1,08 (0,95; 2,23)	1,21 (0,84; 2,53)
Гипертоническая болезнь	401.0–405.9	1,10 (1,01; 2,4)	1,4 (1,07; 2,1)
Ишемическая болезнь сердца	410.0–414.9	—	1,6 (1,2; 2,16)
Цереброваскулярные болезни (ЦВБ)	430.0–438.0	1,31 (1,13; 125)	2,13 (1,49; 2,58)
Болезни органов пищеварения	520.0–579.9	—	1,06 (0,88; 1,40)
Болезни органов дыхания	460.0–519.9	1,04 (0,73; 1,48)	1,04 (0,68; 1,62)
Хронический тиреодит	245.0–245.9	—	1,64 (1,0; 2,72)
Приобретенный гипотиреоз	244.0–244.9	—	2,65 (1,1; 6,42)

чувств; при дозах облучения в диапазоне 0,25–0,7 Гр дополнительно — для ишемической болезни сердца, хронического тиреоидита, приобретенного гипотиреоза. В целом, по всей выборке, без учета возраста, ERR/Гр составил для цереброваскулярных болезней (ЦВБ) — 1,33 (95% CI=0,58; 2,34); для ишемической болезни сердца — 0,13 (70% CI=0,18; 0,62); болезней нервной системы и органов чувств — 0,57 (95% CI=0,32; 0,92); тиреоидита — 1,03 (95% CI=0,30; 1,92); приобретенного гипотиреоза — 0,40 (95% CI=0,21; 0,57).

Безусловно, важно было бы провести анализ возможных радиационно-индуцированных эффектов в развитии неопухолевых заболеваний у взрослого на момент аварии эвакуированного населения на основе данных ГРУ. Ограниченная дозиметрическая информация в ГРУ не позволяет на данном этапе это осуществить.

Более детальные данные о радиационных рисках развития неопухолевых заболеваний у УЛПА на ЧАЭС в зависимости от доз внешнего облучения представлены в табл. 5 и табл. 6. Эти оценки получены по результатам углубленного клинико-эпидемиологического мониторинга за период 1992–2004 гг., проведенного по программе КЭР.

Достоверные RR в диапазоне доз облучения 0,1–0,24 Гр получены для болезней уха и сосцевидного отростка. При дозах облучения 0,25–0,49 Гр дополнительно достоверные RR с $p \leq 0,1$ установлены для кардиомиопатии, цереброваскулярных болезней, хронического обструктивного бронхита.

В диапазонах доз облучения 0,5–0,99 Гр и 1,0–1,5 Гр достоверные RR установлены для широкого спектра неопухолевых заболеваний. С увеличением дозы облучения прослеживается и рост значений RR.

Значения эксцесса относительного риска (ERR), эксцесса абсолютного риска (EAR), атрибутивного риска (ATR) развития некоторых форм неопухолевых заболеваний у участников ЛПА на ЧАЭС 1986–1987 гг., рассчитанных по значению RR в дозовом интервале 0,5–0,99 Гр представлены в табл. 6.

Исходя из данных табл. 5 и 6 можно высказать положение о том, что малые дозы ИИ (в пределах от 0,1 до 1 Гр) могут быть фактором риска развития неопухолевых заболеваний. При этом, возможные пороговые значения доз внешнего облучения, как детерминант дополнительного выхода тех или иных неопухолевых заболеваний, неоднозначны и могут находиться для некоторых болезней — в диапазоне от 0,1–0,249 Гр; от 0,25–0,449 и 0,5–1,0 Гр — практически для всех исследованных неопухолевых болезней.

Таблиця 5. Относительные риски развития неопухолевых болезней у УЛПА 1986–1987 г. мужского пола с разными дозами внешнего облучения. Контроль — УЛПА с дозами <0,05 Гр (по данным КЭР 1992–2004 гг.)

Наименование заболеваний. Шифр МКБ-9	Относительные риски и доверительные интервалы при дозах внешнего облучения всего тела, Гр			
	0,1–0,24	0,25–0,49	0,5–0,99	≥1
Приобретенный гипотиреоз (244)	2,35 (0,88–6,29)*	2,37 (0,89–6,35)*	3,65 (1,19–11,2)	5,36 (1,63–17,7)
Тиреоидит (245)	0,97 (0,6–1,6)	0,82 (0,6–1,4)	1,40 (0,98–2,02)	1,1 (0,60–2,00)
Невротические расстройства (300–315)	0,95 (0,51–1,77)*	1,47 (0,81–2,7)*	2,48 (1,5–4,15)	1,19 (0,77–4,7)*
Болезни уха и сосцевидного отростка (380–389)	1,3 (1,06–1,6)*	1,27 (1,04–1,57)*	1,43 (1,12–1,82)*	1,68 (1,03–2,73)*
Стенокардия (413)	0,87 (0,5–1,51)	1,13 (0,7–1,95)	1,99 (1,09–3,65)*	2,56 (1,08–6,05)*
Кардиомиопатия (425)	1,18 (0,91–1,52)	1,27 (0,99–1,60)	1,42 (1,01–2,0)	1,78 (1,1–2,9)
Цереброваскулярные болезни (430–438)	0,96 (0,77–1,19)*	1,25 (0,98–1,48)*	1,41 (1,13–1,76)	1,74 (1,26–2,4)
Обструктивный хронический бронхит (491.2)	1,22 (0,78–1,9)	1,79 (0,94–3,44)*	1,37 (0,71–2,6)	3,25 (1,61–6,54)
Приобретенная киста почек (593.2)	0,82 (0,51–1,32)*	1,14 (0,72–1,8)*	1,73 (1,01–2,95)*	2,04 (1,02–4,07)*
Хронический простатит (601.1)	0,9 (0,6–1,4)	1,4 (0,91–2,15)	2,3 (1,11–4,76)	4,33 (1,23–1,52)

Примечания: 1. Жирный шрифт — статистически-достоверные ($p \leq 0,05$) риски. 2. В скобках — 95% доверительные интервалы. 3. * — относительный риск по методу Мантел-Ханзела (ОРМХ).

В частности, в исследованиях [14] смертности от неопухолевых заболеваний, переживших атомную бомбардировку Хиросимы, Нагасаки, как возможная пороговая величина избыточного риска смерти от болезней сердца, нарушений мозгового кровообращения указывается доза внешнего облучения $\approx 0,75$ Зв. Это, в общем-то, совпадает и с представленными нами данными по рискам избыточной неопухолевой заболеваемости.

Таблица 6. Экцессы рисков развития неопухолевых болезней у УЛПА 1986–1987 гг. мужского пола с дозами облучения всего тела 0,5–0,99 Гр, период наблюдения — 1992–2004 гг. (по данным КЭР)

Наименования заболеваний	Шифр МКБ-9	Дозовая группа	ERR (CI), Гр ⁻¹	EAR (на 10 ³ человек-лет, Гр ⁻¹)	ATR, %
Приобретенный гипотиреоз	244	0,5–0,99	3,94 (1,23–12,9)	3,04	79,8
Тиреоидит	245	0,5–0,99	0,58 (0,32–1,50)	3,6	36,9
Невротические расстройства, психопатии	300–315	0,5–0,99	2,18 (1,4–3,4)	5,03	68,6
Болезни уха и сосцевидного отростка	380–389	0,5–0,99	0,94 (0,9–0,99)	19,03	48,6
Синдромы головокружения и другие болезни вестибулярного аппарата	386	0,5–0,99	3,1 (1,80–5,40)	6,4	75,6
Вторичная гипертензия	405	≥1	1,54 (1,07–2,21)	5,66	60,6
Ишемическая болезнь сердца	410–414	0,5–0,99	0,49 (0,22–1,00)	12,5	32,7
Стенокардия	413	0,5–0,99	1,46 (1,05–2,04)	16,5	59,4
Кардиомиопатия	425	0,5–0,99	0,62 (0,39–0,99)	17,7	38,2
Цереброваскулярные болезни	430-438	0,5–0,99	0,59 (0,42–0,83)	13,5	37,0
Церебральный атеросклероз	437.0	0,5–0,99	1,02 (1,01–1,03)	13,2	50,4
Гипертоническая энцефалопатия	437.2	0,5–0,99	2,0 (1,08–3,7)	8,2	66,8
Хронический бронхит	491	≥1	0,54 (0,4–0,8)	7,6	35,2
Обструктивный хронический бронхит	491.2	≥1	1,60 (1,21–2,19)	4,7	61,0
Эмфизема	492	0,5–0,99	6,2 (2,3–16,9)	3,0	86,2
Приобретенная киста почек	593.2	0,5–0,99	1,1 (1,0–1,2)	10,7	52,3
Хронический простатит	601.1	0,5–0,99	1,9 (1,1–3,4)	26,4	65,7

В то же время в публикации [15] отмечается, что в дозовых интервалах от 0,1 до 0,99 Гр в рисках смертности переживших атомную бомбардировку от болезней сердца, коронарных сосудов, органов пищеварения, дыхания, цирроза печени существует явная неопределенность. В работе [16] отмечается явный тренд повышения риска смертности от неопухолевых заболеваний при дозе 0,5 и более Гр, неопределенность — при дозе < 0,2 Гр.

К сожалению, работы, посвященные влиянию малых доз ИИ на развитие неопухолевых заболеваний, крайне ограничены. В работе [17] приводятся данные о рисках неопухолевых заболеваний УЛПА на ЧАЭС 1986–1987 гг. (дозы внешнего облучения от 0 до 200 мЗв, период наблюдения 1986–2000 гг.). Значения ERR/Гр для ИБС составили 0,41 (95% CI=0,05; 0,78); эссенциальной гипертонии — 0,36 (95% CI=0,005; 0,76); для ЦВБ — 0,45 (95% CI=0,11; 0,80). В то же время для субкогорты ликвидаторов 1986 г. (доза >150 мЗв) ERR/Гр для ЦВБ

Таблица 7. Относительные риски (RR) развития отдельных неопухолевых заболеваний среди взрослого эвакуированного населения в период 1989–2003 гг. в зависимости от доз облучения щитовидной железы (группа сравнения — субкогорта с дозами < 0,3 Гр) (по данным ГРУ)

Класс и нозологические формы заболеваний	МКБ-9	Относительные риски при дозах облучения, Гр	
		0,31–<2,0	≥2,0
Заболевания органов кровообращения:	390–459	1,89 (1,64;2,18)	2,91 (2,51;3,37)
– ишемическая болезнь сердца	410–414	3,22 (2,50;4,15)	4,38 (3,37;5,68)
– цереброваскулярные заболевания	430–438	2,00 (1,41;2,86)	4,83 (3,46;6,73)
Болезни органов пищеварения:	520–579	1,02 (0,86;1,22)	1,40 (1,15;1,71)
– болезни печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы	571–577	1,06 (0,82;1,35)	1,34 (1,01;1,79)
Болезни костно-мышечной системы	710–739	1,22 (1,01;1,49)	2,69 (2,21;3,26)
Психические нарушения	290–319	1,10 (0,65;1,88)	1,82 (1,02;3,26)

Примечание: жирный шрифт — достоверные RR.

составил — 1,18 (95% CI=1,00; 1,4). Эти данные получены на основе Российского медико-дозиметрического регистра УЛПА на ЧАЭС и они близки значениям, полученным нами по данным ГРУ и КЭР.

Нам представляется, что дальнейшие исследования в рамках проекта LSS (Япония), медико-дозиметрического регистра (Россия) Государственного регистра Украины, клинко-эпидемиологического регистра ГУ “НЦРМ АМН Украины”, позволят придти к достаточно приемлемым выводам о влиянии малых доз ИИ на развитие неопухолевых заболеваний у облученных.

В табл. 7 представлены значения RR развития некоторых неопухолевых заболеваний у взрослого эвакуированного населения в зависимости от дозы облучения щитовидной железы ^{131}I . Достоверные RR установлены в дозовом диапазоне 0,3—<2,0 Гр для развития болезней кровообращения, костно-мышечной системы, при дозах 2 и более Гр значимые RR установлены для всех исследованных заболеваний.

Эти данные в определенной мере предварительны, т. к. получены на ограниченной по численности дозовой субкогорте.

Выводы.

1. Выполнены когортные аналитические эпидемиологические исследования дозозависимых рисков развития неопухолевых заболеваний у УЛПА на ЧАЭС 1986—1987 гг. по данным Государственного регистра Украины (численность когорты 68 145 чел., дозы внешнего облучения — от 0,05 до 0,7 Гр, период наблюдения — 1986—2001 гг.), клинко-эпидемиологического регистра ГУ “НЦРМ АМН Украины” (численность когорты 3 337 чел., дозы внешнего облучения — от 0,05 до 1,5 Гр, период наблюдения — 1992—2004 гг.). На субкогорте взрослого эвакуированного населения (данные ГРУ) определены относительные риски развития некоторых неопухолевых заболеваний (численность субкогорты 1 593 чел., дозы облучения щитовидной железы — от 0 до 2+ Гр, период наблюдения — 1986—2003 гг.) в зависимости от дозы облучения щитовидной железы ^{131}I .

2. Установлено, что дозы внешнего облучения от 0,1 до 1 Гр и, особенно, от 0,5 до 1 Гр могут являться фактором избыточного риска развития широкого спектра неопухоловой патологии у УЛПА на ЧАЭС.

3. У взрослого эвакуированного населения установлены достоверные дозозависимые RR развития некоторых форм неопухолевых заболеваний органов кровообращения, пищеварения, костно-мышечной систем, психических нарушений при дозах облучения щитовидной железы ^{131}I 0,3—<2,0 Гр и, особенно, 2 Гр и более.

4. Прослеживается пороговость эффекта. При этом, значения вероятных пороговых величин могут быть разные.

ЛІТЕРАТУРА

1. Динамика здоровья взрослого населения, эвакуированного из 30-км зоны и г. Припять / В. А. Бузунов, Е. А. Пирогова, Н. П. Страпко, Е. Е. Прикащикова // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. Кн. 1. Эпидемиология медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. — К.: “МЕДЭКОЛ” МНИЦ БИО ЭКОС, 1999. — С. 86–107.
2. Бузунов В. А., Страпко Н. П., Красникова Л. И. Динамика здоровья участников ЛПА на ЧАЭС // Мед. последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. Эпидемиология мед. последствий аварии на Чернобыльской АЭС. — К., 1999. — Кн. 1. — С. 65–85.
3. Бузунов В. А., Пирогова Е. А., Ренин В. С. Эпидемиологические исследования неопухолевой заболеваемости взрослого населения, эвакуированного из г. Припять и 30-километровой зоны Чернобыльской АЭС // Междунар. журн. радиац. мед. — 2001. — Вып. 3. — № 3–4. — С. 26–45.
4. Пирогова О. Я., Бузунов В. О., Красникова Л. И. Епідеміологічне вивчення непухлинної захворюваності дорослого населення, евакуйованого з зони відчуження Чорнобильської АЕС // Гігієна населених місць. — 2003. — Вип. 42. — С. 298–303.
5. Епідеміологічне дослідження непухлинної захворюваності учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, 1986–1987 рр. / В. М. Терещенко, В. О. Бузунов, Ю. С. Войчуглене // Гігієна населених місць. — 2003. — Вип. 41. — С. 283–287.
6. Эпидемиология неопухолевых болезней участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / В. А. Бузунов, Е. А. Пирогова, В. М. Терещенко и др. // Проблемы радиационной медицины та радіобіології: Збірн. наук. праць / НЦРМ АМН України. — 2004. — Вип. 10. — С. 187–207.
7. Пирогова Е. А., Бузунов В. А. Возрастные особенности неопухолевой заболеваемости взрослого населения, эвакуированного из г. Припять и 30-километровой зоны Чернобыльской АЭС (эпидемиологическое исследование) // Проблемы старения и долголетия. — 2005. — Т. 14, № 3. — С. 268–283.
8. Эпидемиология неопухолевых эффектов ионизирующего облучения / В. А. Бузунов, Е. А. Пирогова, Л. И. Красникова и др. // Журн. АМН України. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 174–184.
9. 15 лет Чернобыльской катастрофы. Опыт преодоления. Национальный доклад Украины. — К., 2006. — С. 24–32.
10. Mc. Gale Paul, Darby Sarah C. Low Doses of ionizing Radiation and Circulatory Diseases A Systematic Review of the Published Epidemiological Evidence // Rad. Research. — 2005. — Vol. 163. — P. 247–257.
11. Альбом Андерс, Норелл Стафан. Введение в эпидемиологию. — Таллин, 1996. — 122 с.
12. Hennekens C. H. Buring J. E. Epidemiology in medicine. — Boston; Toronto: Liffle brown and Company, 1987. — 344 p.
13. Studies of the Mortality of the Atomic bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Non-cancer disease Mortality: 1950–1997 / D. L. Preston, Y. Shimizu, D. A. Pierce et al. // Rad. Research. — 2003. — Vol. 160. — P. 381–407.
14. Studies of the Mortality of the Atomic bomb Survivors. Report 12, Part 11. Non-cancer Mortality: 1950–1990 / Y. Shimizu, D. A. Pierce, D. L. Preston, K. Mabuchi // Rad. Research. — 1999. — Vol. 152. — P. 374–389.
15. Studies of the Mortality of A-bomb Survivors. 9. Mortality, 1950–1985: Part 3. Non-cancer Mortality Based on the Revised Doses (DS86) / Y. Shimizu, H. Kato, W. J. Schull, D. G. Hoel // Rad. Research. — 1992. — Vol. 130 (2). — P. 249–266.

16. Radiation and Non-cancer disease Mortality / D. A. Pierce, Y. Shimizu, D. L. Preston, K. Mabuchi // RERF Update. — Vol. 10, Issue 2. — Autumn, 1999. — P. 6–8.
17. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers / V. K. Ivanov, M. A. Maksimov, S. Yu. Chekin et al. // Health Physics. — 2006. — Vol. 90. — P. 199–207.

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ Й ОЦІНКА ВПЛИВУ МАЛИХ ДОЗ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА РОЗВИТОК НЕПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПОСТТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

*V. O. Бузунов, Л. І. Краснікова, О. Я. Пирогова,
В. М. Терещенко, Ю. С. Войчулене*

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Виконано когортні аналітичні епідеміологічні дослідження дозозалежних ризиків розвитку непухлинних захворювань в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. за даними Державного реєстру України (ДРУ) (чисельність когорти — 68145 осіб, дози зовнішнього опромінення — від 0,05 до 1,1 Гр, період спостереження — 1986–2001 рр.), клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР) НЦРМ АМН України (чисельність когорти — 3337 осіб, дози зовнішнього опромінення — від 0,05 до 1,4 Гр, період спостереження — 1992–2004 рр.). В когорті дорослого евакуйованого населення (дані ДРУ) визначено відносні ризики (RR) розвитку деяких непухлинних захворювань (чисельність субкогорти — 1593 особи, дози опромінення щитоподібної залози — від 0 до 2,0 Гр і більше, період спостереження — 1986–2003 рр.) в залежності від дози опромінення щитоподібної залози ^{131}I . Встановлено, що дози зовнішнього опромінення від 0,1 до 1,0 Гр, і, особливо, від 0,5 до 1,0 Гр, можуть бути чинником надлишкового ризику розвитку широкого спектру непухлинної патології в учасників ЛНА на ЧАЕС. ERR/Гр для різних хвороб неоднозначний. Наприклад, для цереброваскулярних хвороб ERR/Гр становив 0,59 (95% CI=0,42; 0,83), для ІХС — 0,49 (95% CI=0,22; 1,0), неврозів, психопатій — 2,18 (95% CI=1,4; 3,4), хронічного простатиту — 1,9 (95% CI=1,1; 3,4) і т. ін. У дорослого евакуйованого населення встановлено дозозалежні RR розвитку деяких форм непухлинних захворювань органів кровообігу, травлення, кістково-м'язової системи, психічних розладів при дозах опромінення щитоподібної залози ^{131}I 0,3–<2,0 Гр і, особливо, 2,0 Гр та більше. Є певні підстави, щоб висловити положення про те, що малі дози іонізуючого випромінювання (ІВ) від 0,1 до 1,0 Гр можуть бути фактором надлишкового ризику розвитку непухлинних захворювань. Значення можливих порогових величин ІВ для розвитку тих чи інших непухлинних ефектів, очевидно, неоднозначні.

Ключові слова: аварія на ЧАЕС, УЛНА, евакуйоване населення, непухлинні хвороби, малі дози, дозо-залежні ризики.

EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH AND ESTIMATES OF LOW DOSES IONIZING RADIATION EFFECTS ON THE DEVELOPMENT OF NON-TUMOUR DISEASES AMONG CHORNOBYL SURVIVORS

*V. A. Buzunov, L. I. Krasnikova, E. A. Pirogova,
V. M. Tereschenko, Yu. S. Voychulene*

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

The cohort analytical epidemiological studies of dose-dependent risks for the development of non tumour diseases among the Chernobyl clean-up workers of 1986–1987 were

performed. They were based both on the data of the State Register for the Chernobyl survivors of Ukraine (the cohort size — 68145 men, external doses — from 0.05 to 1.1 Gy, observation period — 1986–2001) as well as Clinical-and-Epidemiological Register of Research Centre for Radiation Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine (the cohort size — 3337 men, external doses — from 0.05 to 1.5 Gy, observation period — 1992–2004). Based on the data of the State Registry of Ukraine, the relative risks (RR) for the development of some non-tumour diseases were established for adult evacuees subcohort (the subcohort size — 1593 persons, thyroid doses — from 0 to 2+ Gy, observation period — 1986–2003) depending on the thyroid ¹³¹I exposure. External doses (from 0.1 to 1 Gy and particularly from 0.5 to 1 Gy) were found to be an excess risk factor for a broad spectrum of non tumour diseases in clean-up workers; with ERR/Gy rates for various diseases being different. Thus, ERR/Gy for cerebrovascular diseases was 0.59 (95% CI=0.42; 0.83), for ischemic heart disease — 0.49 (95% CI=0.22; 1.0), for neuroses, psychopathy — 2.18 (95% CI=1.4; 3.4), for chronic prostatitis — 1.9 (95% CI=1.1; 3.4) and others. In adult evacuees true dose-dependent RRs for some forms of non-tumour circulatory, digestive, muscular-skeletal diseases, mental disorders with thyroid ¹³¹I radiation doses 0.3–<2.0 Gy and particularly 2 Gy and more were observed. Low doses (from 0.1 to 1 Gy) of ionizing radiation were proved to be excess risk factors for the development of non-tumour diseases. Possible ionizing radiation threshold values initiating certain non-tumour diseases seem to be ambiguous.

Key words: *Chornobyl accident, clean-up workers, evacuated population, nontumour diseases, low doses, dose-dependent risks.*

УДК 618.3:616.4:616.441-006.5

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ЖІНОК З ДИФУЗНИМ ЗОБОМ

Л. М. Булик, Г. С. Янюта

*ДУ “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України”,
м. Київ*

Ключові слова: щитоподібна залоза, зоб, вагітність, гормони.

Частота патології щитоподібної залози (ЩЗ) після аварії на Чорнобильській АЕС має стійку тенденцію до підвищення, що спричиняє збільшення випадків хірургічного втручання [1]. Збільшення частоти захворювань ЩЗ, зокрема в молодих жінок, зумовлює закономірне збільшення кількості вагітних з цією патологією. Це пов'язано з тим, що в організмі жінки є умови, сприятливі до розвитку вогнищевих і дифузних гіперплазій ЩЗ. До них, перш за все, слід віднести вагітність і лактацію, при яких завжди спостерігається виникнення ряду ендокринних порушень. Крім того, жінки в репродуктивному віці в 10 разів частіше страждають на захворювання ЩЗ. В зонах йодного дефіциту частота вузлового зобу серед жінок репродуктивного віку досягає 10–30% [2]. Наявність у вагітної жінки зобу в умовах природного дефіциту йоду призводить до зниження функціональних можливостей її щитоподібної залози, що в свою чергу, може бути причиною гіпотироксинемії [3]. Остання поєднується з цілим спектром патологічних станів перинатального періоду: ускладненнями перебігу вагітності, пологів, порушеннями стану плода та новонародженого. Несвоєчасна діагностика та лікування гіпофункції ЩЗ призводить до ризику народження дітей з різним ступенем вродженого гіпотиреозу [4, 5]. Сучасна демографічна ситуація, поєднання факторів, які здатні вражати ЩЗ у жінок активного фертильного віку (наслідки техногенної катастрофи, йодна недостатність), диктують необхідність своєчасної діагностики та лікування тиреоїдної патології з метою збереження репродуктивного потенціалу нації.

Метою дослідження було вивчення перебігу вагітності, гормональної функції фетоплацентарного комплексу та щитоподібної залози у жінок з дифузним нетоксичним зобом.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження перебігу вагітності в динаміці проведено у 46 жінок з дифузним зобом (основна група). Зоб I ступеня діагностовано у 63,0% вагітних, у решти жінок мав місце дифузний зоб II ступеня. Група контролю складала 20 соматично здорових жінок. Функціональний стан фетоплацентарного комплексу (ФПК) оцінювали за допомогою визначення концентрації естрадіолу (E_2), прогестерону (П), плацентарного лактогену (ПЛ) в крові вагітних (радіоімунологічний аналіз з використанням стандартних тест-систем (ХОП ІБОХ АНБ, Білорусь). Стан тиреоїдного гомеостазу оцінювали за допомогою визначення рівня тиротропного гормону (ТТГ), загального трийодтироніну (T_3), загального тироксину (T_4) та вільного (vT_4). Рівень йодурії в сечі визначали за методикою Crutte–Kuntz в модифікації Dunn (1993).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих даних показав, що найбільш поширеним ускладненням гестаційного періоду була загроза переривання вагітності (52,2%), залізодефіцитна анемія спостерігалась у 17 (36,9%) жінок, прееклампсія — у 14 (30,4%), загроза передчасних пологів — у 9 (21,7%), плацентарна недостатність — у 11 (23,6%) вагітних, проявами її були дистрес плода (13,0%) і затримка його росту (10,8%).

Оцінюючи показники, що відображають ступінь йодної забезпеченості слід зауважити, що враховуючи єдину для всіх обстежених жінок зону проживання виявлене коливання медіани йодурії від 52,13 до 150,7 мкг/л може бути наслідком особливостей раціону харчування або зумовлюватися підвищеними потребами у цьому мікроелементі серед жінок з ускладненим перебігом вагітності.

Зміни показників функціонального стану щитоподібної залози представлено в табл. 1.

Таблиця 1. Концентрація ТТГ і тиреоїдних гормонів у обстежених жінок

Група вагітних	Термін вагітності	ТТГ, мМО/л	T_3 , нмоль/л	T_4 , нмоль/л	vT_4 , нмоль/л
Основна	I половина	2,26±0,66	2,11±0,16*	115,1±4,7	14,2±1,2
Контрольна		1,69±0,32	1,45±0,21	128,5±5,4	12,5±1,8
Основна	II половина	3,09±0,11*	2,46±0,08	102,5±6,1*	13,8±1,1
Контрольна		2,08±0,21	2,11±0,22	165,1±5,5	12,4±1,5

Примітка: * — різниця достовірна відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Як видно з приведених даних, концентрація ТТГ у сироватці крові вагітних без патології щитоподібної залози впродовж вагітності коливалась від 1,69 до 2,08 мМО/л. Про підвищену тиреоїдну стимуляцію у вагітних з дифузним зобом можна судити, виходячи з показників ТТГ, оскільки значуще збільшення рівня сироваткового ТТГ при обмеженому споживанні йоду є ознакою надмірної стимуляції. Співставлення показників ТТГ і в T_4 вказує на те, що ступінь тиреоїдної стимуляції тісно корелює з показником в T_4 , що свідчить про збереження компенсаторних механізмів гіпофізарно-тиреоїдної системи, спрямованих на адекватне забезпечення плода гормонами ЩЗ.

Встановлено зміни показників фетоплацентарного комплексу (табл. 2). Рівень естрадіолу (E_2) в основній групі в першій половині вагітності майже не відрізняється від відповідних показників групи контролю. Більш висока концентрація стероїду зберігається до 32 тижнів вагітності, а потім темпи приросту значно сповільнюються і його концентрація помітно нижча від контрольних величин, однак різниця середніх показників набуває достовірного характеру лише в останній місяць вагітності ($p < 0,05$), що пов'язано, мабуть, зі спроможністю плаценти до ароматизації стероїду.

Концентрація прогестерону у здорових вагітних підвищується впродовж вагітності і максимальна його величина визначається перед пологамі — $(259,5 \pm 8,5)$ нмоль/л.

Рівень прогестерону (P) в основній групі на 36-му тижні вагітності вищий від показників групи здорових ($279,6 \pm 6,9$ та $249,5 \pm 17,1$ нмоль/л, відповідно) і тільки у вагітних з III ст. дифузного зобу спостерігається зниження його концентрації до $(210,1 \pm 10,4)$ нмоль/л, що слід розглядати як доказ пригнічення біосинтезу гормону в плаценті.

Таблиця 2. Концентрація гормонів фетоплацентарного комплексу

Група вагітних	Термін вагітності	Естрадіол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Плацентарний лактоген, нмоль/л
Основна	I половина	$22,8 \pm 1,6^*$	$106,2 \pm 8,3$	$34,4 \pm 3,0^*$
Контрольна		$28,3 \pm 2,1$	$115,6 \pm 8,2$	$86,5 \pm 5,6$
Основна	II половина	$40,7 \pm 2,1^*$	$260,0 \pm 6,2$	$148,2 \pm 8,9^*$
Контрольна		$51,4 \pm 4,5$	$259,5 \pm 8,5$	$195,0 \pm 12,3$

Примітка: * — різниця достовірна з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

Концентрація білкового гормону плацентарного лактогену знаходиться в прямій залежності від стану плаценти та плода. У хворих на дифузний зоб концентрація гормону помітно нижча від контрольних величин протягом вагітності ($p < 0,05$), що свідчить про недостатність функції плаценти. Зниження гормональної активності плаценти, яке спостерігається в останні 2 тижні вагітності, очевидно, є результатом розвитку в плаценті дистрофічних процесів.

Підвищення концентрації прогестерону та плацентарного лактогену є надто важливим, оскільки під впливом цих гормонів і відбувається адаптивна перебудова обміну речовин вагітної, яка необхідна для розвитку плода.

При вивченні міжгормональних взаємовідношень виявлено поєднаність функціонування систем гіпофіз—щитоподібна залоза і фетоплацентарний комплекс. Заслуговують на увагу результати кореляційного аналізу зв'язків між гормонами щитоподібної залози і ФПК. Так, після 32-го тижня вагітності нами відмічено, що між вмістом ТТГ і плацентарним лактогеном та між естрадіолом і ТТГ існує тісний зворотній зв'язок ($r = -0,674$, $p < 0,05$ і $r = -0,717$, $p < 0,01$, відповідно). Це свідчить, що гормони фетоплацентарного комплексу, перш за все естрогени, мають вплив на гіпофізарно-тиреоїдний гомеостаз матері.

Висновок. Таким чином, отримані дані свідчать про напруження біосинтетичних процесів гормональної функції фетоплацентарного комплексу в ранні терміни гестації у вагітних з дифузним зобом та пригнічення в більш пізні терміни вагітності (зниження рівня естрадіолу, прогестерону і плацентарного лактогену). З цими процесами тісно пов'язаною є функція щитоподібної залози, дослідження стану якої свідчить про збереження механізмів підвищеної тиреоїдної стимуляції, при обмеженому споживанні йоду, спрямованої на переважне забезпечення плода гормонами ЩЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кравченко В. И., Литовченко Ю. С. Эпидемиология эндокринной патологии в Украине // Медицина Украины. — 1996. — № 6. — С. 4–7.
2. Дедов И. И. Болезни органов эндокринной системы. — М.: Медицина, 2000. — 557 с.
3. Мельниченко Г. А., Лесникова С. В. Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности // Гинекология. — 1999. — Т. 2, № 1. — С. 1–7.
4. Давыдова Ю. В., Курилина Т. В., Мокрик А. Н. Особенности течения родов и периода постнатальной адаптации у новорожденных от матерей, получивших комбинированное лечение по поводу рака щитовидной железы // Буковинский мед. вісн. — 2001. — № 2-3. — С. 53–55.
5. Дашкевич В. Е., Герзанич С. Е. Влияние йодного дефицита на плод и новорожденного // Междунар. мед. журн. — 2005. — Т. 11, № 4. — С. 56–60.

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ДИФFUЗНЫМ ЗОБОМ

Л. М. Булик, Г. С. Янута

*ГУ “Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины”,
г. Киев*

Изучены особенности течения беременности, тиреоидного гомеостаза и гормональной функции фетоплацентарного комплекса у 46 женщин с диффузным нетоксическим зобом и у 20 соматически здоровых беременных. Установлена значительная частота акушерских и перинатальных осложнений. Полученные данные свидетельствуют о сохранении механизмов повышенной тиреоидной стимуляции при ограниченном поступлении йода, направленной на обеспечение плода тиреоидными гормонами, и о тесных связях между показателями фетоплацентарного комплекса и щитовидной железой у данного контингента женщин.

Ключевые слова: *щитовидная железа, зоб, беременность, гормоны.*

PREGNANCY PERIOD AND HORMONAL STATUS IN WOMEN WITH DIFFUSE GOITER

L. M. Bulyk, G. S. Yanuta

*SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

The peculiarities of pregnancy period, thyroid homeostasis and hormonal function of fetoplacental complex in 46 women with diffuse nontoxic goiter and in 20 healthy women were investigated. A significant incidence of obstetric and perinatal disorders have been stated. The data obtained testify for the preserve of mechanisms of enhanced thyroid stimulation in case of restricted iodine intake, targeted to the supply of fetus by thyroid hormones and about the links between the indices of fetoplacental complex and thyroid gland in this women.

Key words: *thyroid gland, goiter, pregnancy, hormones.*

УДК 599:539.1.047

ВПЛИВ РЕНТГЕНІВСЬКОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЩУРІВ ТА ДЕЯКІ ФЕНОТИПОВІ ОЗНАКИ У ЇХ НАЩАДКІВ

О. С. Ватліцова, А. В. Клепко, С. В. Андрейченко

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ, Україна

Ключові слова: *іонізуюча радіація, репродуктивна функція, перше дочірнє покоління, фенотипові ознаки.*

Впливу іонізуючої радіації на статеві клітини тварин та їх репродуктивну функцію присвячена ціла низка публікацій. Так, в роботах [1, 2] було показано, що постійна дія іонізуючого випромінювання низької інтенсивності в умовах 30 км зони ЧАЕС несприятливо впливає на репродуктивну функцію та постнатальний розвиток безпородних щурів упродовж декількох поколінь, про що свідчить істотне зниження народжуваності і збільшення смертності молодих щурят, а також зростання кількості анатомічних аномалій та частоти хромосомних аберацій в клітинах. Крім того, при дослідженні хронічної дії іонізуючої радіації на лінійних та диких мишах, що постійно перебували в зоні відчуження ЧАЕС, виявлено суттєве зменшення їх плодючості при одночасному збільшенні частоти домінантних летальних мутацій та реципрокних транслокацій. Відмічається також зростання кількості аномальних головок сперміїв і зменшення середньої маси сім'яників [3, 4]. Вивчення дії низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання високої частоти на щурів лінії Вістар встановило негативний вплив радіації на сперматогенез, в результаті чого виникали аномальні сперматозоїди з деформованою головкою або декількома джгутиками. Утворення диплоїдних сперматозоїдів відбувалось, як пояснили автори, завдяки відміні редукційного поділу в сперматоцитах, однак процеси запліднення та вагітності проходили без порушень. Більш того, відмічено збільшення кількості потомства від опромінених самок порівняно з контролем на 30% [5]. Аналогічні спостереження були зроблені в роботах [6, 7], де автори довели, що вагітність та пологи у щурів за умов хронічної дії іонізуючої радіації від зовнішніх (^{137}Cs) та внутрішніх (інкорпорований ^{90}Sr) джерел відбуваються без патологій. Крім того, не було виявлено як антенатальної, так і ранньої постнатальної загибелі ембріонів, причому

молочне вигодовування самками приплоду відбувалося теж нормально. При аналізі наслідків опромінення вагітних самок лінії Вістар гамма-променями з потужністю дози 3 сГр/с на розвиток потомства було встановлено, що антенатальний та постнатальний розвиток нащадків як першого, так і другого покоління суттєво порушуються при дозах, що перевищували 1 Гр, причому кількість фенотипових вад більш зростала по материнській лінії, ніж по батьківській [8, 9].

В той же час, і в діапазоні доз 0,25–1 Гр, як відзначають ці ж автори, спостерігаються відхилення від норми в розвитку антенатально опромінених шурів [10]. Поряд з негативними наслідками дії іонізуючої радіації на статеві клітини та репродуктивну функцію тварин, останнім часом деякі автори звертають увагу, що в певному діапазоні доз, як правило 0,1–0,8 Гр, з'являється радіостимулюючий ефект, котрий посилює як запліднюючу здатність сперми [11], так і плодючість самок, а також овуляцію і секрецію статевих гормонів [12, 13].

Враховуючи деяку суперечливість в даних літератури стосовно впливу радіаційного чинника на репродуктивну функцію та потомство тварин, а також беручи до уваги зростаючі тенденції до використання стимулюючих ефектів радіації на гамети з метою розробки біотехнологій [14], нами здійснена спроба детально проаналізувати вплив різних доз тотального гамма-опромінення шурів обох статей на їх репродуктивні властивості та формування фенотипу у потомства першого дочірнього покоління (M1).

Матеріали та методи досліджень. Дослідження проводили на білих безпородних шурах як самцях, так і самках масою 200–230 г та віком 3–3,5 міс розводки місцевого віварію, що утримувались на стандартному раціоні. Тварин одноразово тотально опромінювали рентгенівськими променями на установці РУМ-17 в дозах 0,5; 1,0 та 2,0 Гр (потужність дози 0,34 Гр/хв, фільтри 0,5 мм Cu та 1 мм Al, сила струму 10 мА, напруга 200 кВ, шкірно-фокусна відстань — 50 см).

Опромінених самок спаровували з інтактними самцями та отримували нащадків першого покоління по материнській лінії, а опромінених самців спаровували з інтактними самками для отримання нащадків першого покоління по батьківській лінії. Репродуктивну здатність тварин оцінювали по кількості вагітних самок, кількості життєздатного приплоду від кожної самки та тенденції до пренатальної та постнатальної смертності в потомстві. Фертильність тварин чоловічої та жіночої статі визначали шляхом їх парування з особами протилежної статі, такого ж віку, що належали до контрольної, неопроміненої гру-

пи. Показник фертильності підраховували у процентах по кількісному співвідношенню між потомством, що утворилося у вказаній варіації схрещування, до контрольної величини, яку отримували при схрещуванні лише інтактних тварин такого ж віку. Фенотип потомства в М1 аналізували, беручи до уваги масу та довжину тіла тварин, а також співвідношення статей.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних програм з використанням t-критерію Стьюдента [15].

Результати досліджень та їх обговорення. В першій серії експериментів було досліджено вплив різних доз X-променів на реалізацію статеві функції опроміненими самками (табл. 1). Як бачимо, при опроміненні самок в дозі 0,5 Гр спостерігалась пролонгована затримка в народженні потомства, що поєднувалось з гіперовуляцією та масовими народженнями шурят, причому середня кількість приплоду на одну особу — 6,3 — дещо перевищувала цей показник для контрольних схрещувань — 5,1. Відмічено, що збільшення дози радіації призводило до поступового зменшення приплоду та збільшення смертності, причому при дозі 2,0 Гр не вдалось отримати статевозрілих тварин в потомстві, оскільки вони гинули раніше.

Таблиця 1. Вплив рентгенівського опромінення на репродуктивну функцію самок-шурів та виживання їх потомства після спаровування з нормальними самцями

Доза, Гр	Кількість опромінених самок, шт.	Затримка в народженні потомства, доби	Загальна кількість народженого потомства, шт.	Смертність через 2 тижні, %	Виживання через 1 місяць, шт.	Кількість статевозрілих тварин, шт.
0,5	6	30	38	21	28	25
1,0	6	15	24	13	17	16
2,0	6	18	17	59	1	0

В табл. 2 представлені дані експериментів, де аналізували вплив X-променів на репродуктивну функцію самців. Встановлено, що порівняно з самками статеві функція самців пошкоджується менше, про що свідчить більша чисельність приплоду при всіх дозах опромінення та значне зменшення смертності тварин при дозі в 2 Гр. При цій дозі вдалося отримати статевозрілих осіб обох статей.

Таблиця 2. Вплив рентгенівського опромінення на репродуктивну функцію самців-щурів та виживання їх потомства після спаровування з нормальними самками

Доза, Гр	Кількість опромієних самців, шт.	Затримка в народженні потомства, доби	Загальна кількість народженого потомства, шт.	Смертність через 2 тижні, %	Виживання через 1 місяць, шт.	Кількість статевозрілих тварин, шт.
0,5	8	7	52	6	49	49
1,0	8	12	41	7	38	35
2,0	8	14	32	9	31	29

Результати досліджень також свідчать про певну затримку в появі вагітності у самок при всіх дозах опромінення, що, мабуть, було викликано здійсненням процесів пострадіаційного відновлення в організмі самців.

Аналіз фенотипових ознак першого дочірнього покоління від опромінення самок (М1) показав зменшення середньої маси тіла та довжини тіла в залежності від дози опромінення (табл. 3). Поряд з цим, при дозі 1,0 Гр спостерігалось збільшення кількості самок у приплоді в порівнянні з кількістю самців (в 1,6 разу), тоді як при опроміненні в дозі 0,5 Гр було отримано майже однакову кількість самців та самок. Фертильність тварин в М1 значно зменшувалась при дозі в 1 Гр.

В М1 від опромінених самців (табл. 4) суттєве зменшення маси та довжини тіла спостерігалось при дозі 2 Гр. При цій дозі також значно пригнічувалась репродуктивна здатність тварин, хоча все ж таки вона залишалася на достатньо високому рівні. Співвідношення статей при збільшенні дози опромінення поступово зсувалось на користь самок.

Таблиця 3. Характеристика М1 від опромінених самок за фенотиповими ознаками

Доза, Гр	Кількість самців, шт.	Кількість самок, шт.	Середня вага тіла, % контролю	Середня довжина тіла, % контролю	Фертильність, % контролю
0,5	12	13	81	87	100
1,0	6	10	77	81	91
2,0	0	0	-	-	-

Таблиця 4. Характеристика М1 від опромінених самців за фенотиповими ознаками

Доза, Гр	Кількість самців, шт.	Кількість самок, шт.	Середня вага тіла, % контролю	Середня довжина тіла, % контролю	Фертильність, % контролю
0,5	25	24	98	94	93
1,0	16	19	87	88	90
2,0	11	18	79	82	73

Однак ці зміни були не такими вираженими, як у випадку з опроміненими самками.

Висновки.

1. Тотальне рентгенівське опромінення лабораторних шурів як самців, так і самок в статевозрілому віці призводило до дозозалежної втрати ними фертильності та здатності утворювати життєздатне повноцінне потомство.

2. Показано, що радіочутливість самок порівняно з самцями по зазначених вище критеріях дещо нижча, що зумовило повну втрату здатності до розмноження у першому дочірньому поколінні від самок, котрі були опромінені дозою в 2 Гр.

3. Тотальне рентгенівське опромінення як самців, так і самок призводило до пригнічення процесів росту та розвитку у нащадків, причому ефект мав виражену дозову залежність.

ЛІТЕРАТУРА

- Сообщение 6. Физиологическое развитие и цитогенетические показатели у потомства крыс / В. М. Индык, Н. В. Парновская, Я. И. Серкиз, Ю. И. Драган // Радиобиология. — 1991. — Т. 31, № 5. — С. 663–667.
- Репродуктивна здатність експериментальних тварин за умов постійного впливу радіації низького рівня / В. М. Индик, Я. І. Серкіз, А. І. Лепська, І. П. Дрозд // Чорнобиль. Зона відчуження: Зб. наук. праць / НАН України. — К.: Наук. думка, 2001. — С. 500–507.
- Шевченко В. А., Померанцева. М. Д. Генетические последствия действия ионизирующих излучений. — М.: Наука, 1985. — 279 с.
- Модификация генетического эффекта радиации у мышей, экспонированных в районе Чернобыльской АЭС / М. Д. Померанцева, А. В. Чехович, Л. К. Рамайя и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1995. — Т. 35, № 5. — С. 765–772.
- Effect of low-intensity extremely high frequency radiation on reproductive function in Wistar rats / Т. І. Subbotina, О. V. Tereshkina, А. А. Khadartsev, А. А. Yashina // Biophysics and Biochemistry. Bull. of Experimental Biology and Medicine. — 2006. — Vol. 142, № 2. — P. 189–191.
- Изместьева О. С., Жаворонков Л. П., Изместьев В. И. Влияние малых доз иони-

- зирующей радиации и индуцированного гипотиреоза на течение беременности и развитие потомства у крыс // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1998. — Т. 38, № 6. — С. 833–839.
7. Шведов В. Л. Влияние сочетанного, радиационного и химического поражения крыс на их функцию размножения // Радиобиология. — 1990. — Т. 30, № 1. — С. 103–106.
 8. Палыга Г. Ф., Чибисова О. Ф. Последствия для потомства двух поколений облучения беременных самок-крыс Вистар в малых дозах в период закладки репродуктивной системы плодов. Развитие потомства первого поколения // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1995. — Т. 35, № 3. — С. 381–387.
 9. Нефёдов И. Ю. Закономерности реализации первых эффектов в онтогенезе потомства первого поколения крыс линии Вистар после облучения половых клеток обоих родителей на различных стадиях гаметогенеза // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1995. — Т. 35, № 3. — С. 381–387.
 10. Палыга Г. Ф., Чибисова О. Ф. Последствия для потомства двух поколений облучения беременных самок крыс Вистар в малых дозах в период закладки репродуктивной системы плодов. Развитие потомства второго поколения и его репродуктивная функция // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2006. — Т. 46, № 4. — С. 494–497.
 11. Кузин А. М. Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические процессы. — М.: Атомиздат, 1977. — 197 с.
 12. Банецкая Н. В., Павленко В. С., Аверосьев А. П. Развитие зародышей крысы после пролонгированного облучения овоцитов на стадии примордиальных фолликулов // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2003. — Т. 43, № 6. — С. 613–617.
 13. Палыга Г. Ф., Домбровский А. В., Лепехи Н. П. Состояние потомства первого поколения, зачатого в различные сроки после облучения самок в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1999. — Т. 39, № 4. — С. 384–387.
 14. Кузин А. М., Каушанский Д. А. Прикладная радиобиология. — М.: Энергоиздат, 1981. — 224 с.
 15. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. — Минск: Вища школа, 1973. — 320 с.

ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС И НЕКОТОРЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ИХ ПОТОМСТВА

О. С. Ватлицова, А. В. Клепо, С. В. Андрейченко

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

Изучали влияние тотального облучения лабораторных крыс обоих полов рентгеновскими лучами в диапазоне доз 0,5–2,0 Гр с мощностью дозы 0,34 Гр/мин на их фертильность и способность продуцировать полноценное потомство. Показано, что с ростом дозы облучения постепенно уменьшается количество помета в расчете на 1 самку, а также увеличивается смертность в пренатальный и постнатальный периоды. Установлена более высокая радиочувствительность самок по сравнению с самцами по способности сохранять фертилизационный потенциал и способность к размножению. Кроме того, увеличение дозы облучения приводило к более значительному угнетению процессов роста и развития у животных по материнской линии, чем по отцовской.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, репродуктивная функция, первое поколение, фенотипические признаки.

**IMPACT OF X-RADIATION ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION
OF RATS AND THE EXPRESSION OF SEVERAL PHENOTYPIC TRAITS
IN THEIR OFFSPRING**

O. S. Vatlitsova, A. V. Klepko, S. V. Andreychenko

*SI "Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv*

Studying of total body X-irradiation on laboratory rats of both sexes has been performed. Rats were X-irradiated by three doses 0.5; 1.0 and 2.0 Gy, respectively, with dose rate 0.34 Gy/min. Fertility and capability of irradiated animals to produce viable normal offspring were analysed. It has been established that the dose increase caused the gradual abatement in litter as well as the elevation in offspring mortality in prenatal and postnatal periods. The higher radiosensitivity of female rats in comparison to males as to their fertilization properties and normal offspring production was shown. Apart from this, the dose raise resulted in more significant suppression of growth and development processes in animals originated from X-irradiated females than males.

Key words: *ionizing radiation, reproduction function, first generation, phenotypic traits.*

УДК 314.44:616.441:614.876.

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ РИЗИКІВ РОЗВИТКУ НЕПУХЛИННОЇ ТИРОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС 1986–1987 рр.

Ю. С. Войчуглене

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Ключові слова: *Чорнобильська аварія, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, непухлинні хвороби щитоподібної залози, захворюваність, ризики розвитку, доза зовнішнього опромінення всього тіла.*

Аналіз і узагальнення основних результатів наукових досліджень за 20 років після аварії на ЧАЕС свідчать, що її медичні наслідки суттєво відрізнялися від прогнозованих ефектів. Основний внесок у порушення стану здоров'я всіх категорій постраждалих вносили нестохастичні ефекти у вигляді широкого спектру непухлинних форм соматичних та психосоматичних захворювань [1]. Результати проведених медико-статистичних, епідеміологічних, клінічних та інших обстежень свідчать, що за минулий після аварії час відзначається значне погіршення стану здоров'я учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС. Частка здорових серед УЛНА 1986–1987 рр. зменшилась із 67,6% у 1988 р. до 7,2% — у 2003 р., а частка хворих на хронічні хвороби збільшилась з 12,8% до 81,4% відповідно [2].

Серед непухлинної патології УЛНА основну частку займають хронічні хвороби центральної нервової, серцево-судинної систем, органів травлення та ендокринної системи, де домінує патологія щитоподібної залози [3, 4, 5, 6].

Метою даної роботи є аналіз та оцінка ризиків розвитку непухлинної тироїдної патології в УЛНА 1986–1987 рр.

Матеріал і методи дослідження. Епідеміологічний аналіз ризиків розвитку непухлинної тироїдної патології в УЛНА 1986–1987 рр. проводили за даними Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (ДРУ), за період 1988–2001 рр. В табл. 1 надано кількісний розподіл УЛНА 1986–1987 рр. з урахуванням віку на час участі у відновних роботах і дози зовнішнього опромінення всього тіла. Кількісний розподіл УЛНА 1986–1987 рр.,

Таблиця 1. Кількісний розподіл УЛНА 1986–1987 рр. залежно від віку на час участі в ЛНА і дози зовнішнього опромінення всього тіла

Вікові групи	Дози зовнішнього опромінення, Гр						Всього
	<0,05	0,05–0,099	0,1–0,199	0,2–0,249	0,25–0,499	≥0,5	
18–29	3645	7856	8641	8553	3674	103	32472
30–39	3099	10819	6480	6360	2740	92	29590
40–49	849	1682	1265	998	613	49	5456
50–59	197	95	149	79	56	21	597
60 та >	8	5	10	1	5	1	30
Всього	7798	20457	16545	15991	7088	266	68145

які пройшли обстеження, за дозами зовнішнього опромінення всього тіла наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Чисельність УЛНА 1986–1987 рр. за дозами опромінення всього тіла щорічно обстежуваних за період 1988–2001 рр.

Роки спостереження	Доза зовнішнього опромінення всього тіла (Гр)			
	< 0,1	0,1–0,249	0,25–0,499	> 0,5
1988	9 037	16 378	3 683	101
1989	14 305	20 964	4 256	104
1990	15 017	19 259	4 088	122
1991	18 296	23 895	4 971	175
1992	19 877	24 540	5 322	197
1993	21 561	24 924	5 639	195
1994	19 890	24 223	5 642	210
1995	21 244	25 285	5 598	216
1996	20 449	25 302	5 643	214
1997	20 753	25 169	5 623	221
1998	20 377	24 995	5 581	218
1999	20 298	25 206	5 555	217
2000	19 726	24 213	5 440	202
2001	18 843	23 345	5 349	189

Для визначення впливу радіаційного фактора на розвиток непухлинної тироїдної захворюваності в УЛНА 1986–1987 рр. застосовано оцінку абсолютного та відносного ризиків [7].

Визначали абсолютний ризик, який відображує частоту виникнення захворювання в когорті, через показник кумулятивної захворюваності за період часу (15 років після аварії на ЧАЕС) за формулою:

$$CI = A/N, \quad (1)$$

де А — кількість осіб, які захворіли за період спостереження; N — кількість осіб в досліджуваній групі.

Для встановлення зв'язку між впливом фактора і захворюванням обчислювали надлишок ризику захворювання серед експонованих та неекспонованих осіб. За групу контролю (неекспонованих) прийняли групу УЛНА 1986–1987 рр. з дозою зовнішнього опромінення всього тіла <0,1 Гр. Таким чином була використана група внутрішнього контролю.

Відносний ризик (RR) визначали таким чином:

$$RR = CI_e / CI_k = (A_e/N_e) : (A_k/N_k), \quad (2)$$

де CI_e — показник кумулятивної захворюваності в групі експонованих; CI_k — показник кумулятивної захворюваності в контрольній групі; A_e — кількість осіб, які захворіли за період спостереження в групі експонованих; A_k — кількість осіб, які захворіли за період спостереження в групі контролю; N_e — кількість осіб в групі експонованих; N_k — кількість осіб в групі контролю.

Розраховували 95% довірчий інтервал відносного ризику за формулою:

$$e^{\ln(RR) \pm 1,96\sqrt{\text{var}[\ln(RR)]}}, \quad (3)$$

де e — основа натурального логарифму, приблизно дорівнює 2,718; \ln — логарифмічна функція по основі e , натуральний логарифм; $\text{var}[\ln(RR)] = (N_e - A_e)/(N_e A_e) + (N_k - A_k)/(N_k A_k)$.

Результати дослідження та їх обговорення. В структурі захворюваності УЛНА 1986–1987 рр. на непухлинні хвороби щитоподібної залози домінують набутий гіпотиреоз (код МКХ-9 244) та тироїдит (код МКХ-9 245).

При аналізі кумулятивної захворюваності на набутий гіпотиреоз УЛНА 1986–1987 рр. через 15 років після аварії найвищий рівень показника виявлено в осіб, які отримали дозу зовнішнього опромінення

Таблиця 3. Порівняльний аналіз кумулятивної захворюваності на набутий гіпотиреоз в УЛНА 1986–1987 рр. залежно від дози зовнішнього опромінення (на 1000 осіб)

Період спостереження після аварії на ЧАЕС, років	Доза зовнішнього опромінення (Гр)			
	<0,1	0,1–0,249	0,25–0,499	≥0,5
15 років	0,81	0,51	0,74	2,15

всього тіла понад 0,5 Гр (табл. 3). В інших дозових групах рівень кумулятивної захворюваності приблизно однаковий.

При аналізі кумулятивної захворюваності на тиреоїдит УЛНА 1986–1987 рр. звертають на себе увагу більші значення показника в усіх дозових групах у порівнянні з захворюваністю на набутий гіпотиреоз. Простежується чітка тенденція зростання кумулятивної захворюваності на тиреоїдит з ростом дози зовнішнього опромінення всього тіла, найбільші рівні виявлено в дозових групах 0,25–0,499 Гр і $\geq 0,5$ Гр (табл. 4).

Проведено аналіз ризиків розвитку набутого гіпотиреозу і тиреоїдиту в УЛНА 1986–1987 рр. за 15-річний період після аварії на Чорнобильській АЕС (табл. 5).

Таблиця 4. Порівняльний аналіз кумулятивної захворюваності на тиреоїдит УЛНА 1986–1987 рр. залежно від дози зовнішнього опромінення (на 1000 осіб)

Період спостереження після аварії на ЧАЕС, років	Доза зовнішнього опромінення (Гр)			
	<0,1	0,1–0,249	0,25–0,499	≥0,5
15 років	3,93	3,45	4,84	6,46

Таблиця 5. Відносні ризики розвитку набутого гіпотиреозу і тиреоїдиту в УЛНА 1986–1987 рр. (за даними ДРУ)

Нозологія	Доза зовнішнього опромінення (Гр)		
	0,1–0,249	0,25–0,499	≥0,5
Набутий гіпотиреоз	0,63 (0,51–0,77)	0,91 (0,67–1,22)	2,65 (1,1–6,42)
Тиреоїдит	0,88 (0,81–0,96)	1,23 (1,1–1,39)	1,64 (1,0–2,72)

Як видно з табл. 5, вірогідний відносний ризик розвитку набутого гіпотиреозу в УЛНА 1986–1987 рр. виявлено в дозовій групі $\geq 0,5$ Гр. Достовірний відносний ризик розвитку тиреоїдиту в УЛНА 1986–1987 рр. визначено в дозових групах $0,25-0,499$ Гр і $\geq 0,5$ Гр. Треба відмітити, що з ростом дозового навантаження збільшуються й відносні ризики розвитку зазначених хвороб.

Отримані дані стосовно ризиків розвитку непухлинної тироїдної патології в УЛНА співпадають з результатами дослідження інших науковців, які займаються даною проблемою [8].

Висновки. Виявлено вплив дози зовнішнього опромінення всього тіла на формування захворюваності УЛНА 1986–1987 рр. на набутий гіпотиреоз і тиреоїдит. Відносний ризик збільшується в групах з більшим дозовим навантаженням.

Перспективними є аналіз та оцінка ризиків розвитку непухлинної тиреоїдної патології в УЛНА 1986–1987 рр. з урахуванням віку на час опромінення, обстеження, часу під ризиком та дози опромінення.

ЛІТЕРАТУРА

- 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Національна доповідь України. — К.: Атіка, 2006. — С. 77–82.
- Эпидемиология неопухольевых болезней участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / В. А. Бузунов, Е. А. Пирогова, В. М. Терещенко, Л. И. Красникова // Проблемы радиационной медицины та радиобиологии. — 2004. — Вип. 10. — С. 187–208.
- Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly. ANNEX J. Exposures and effects of the Chernobyl accident. — New York, 2000. — P. 71–74.
- Можжухина Н. В. Зависимость изменений в щитовидной железе от вида и дозы радиационного воздействия // Вестн. рентгенол. и радиол. — 2004. — № 5. — С. 42–52.
- Чепурной М. И., Москалец О. И. Оценка доз внутреннего облучения щитовидной железы у военнослужащих-ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Променева діагностика, променева терапія. — 2004. — № 3. — С. 86–89.
- Левитин В. Я., Левитин А. В. Краевая морфология щитовидной железы в свете последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) (задачи и перспективы) // Актуальные вопросы клинической морфологии: Сб. научных трудов / Рязан. гос. мед. ун-т. — Рязань, 2000. — С. 10–18.
- Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию. — Таллин, 1996. — С. 83–89.
- Non-cancer thyroid diseases among children in Kaluga and Bryansk regions of the Russian federation exposed to radiation following the Chernobyl accident / V. K. Ivanov, S. Yu. Chekin, V. S. Parshin et al. // Health Physics. — 2005. — Vol. 88, № 1. — P. 16–22.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РИСКОВ РАЗВИТИЯ НЕОПУХОЛЕВОЙ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС 1986–1987 ГГ.

Ю. С. Войчулене

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

Представлены результаты эпидемиологического анализа рисков развития неопухолевых заболеваний щитовидной железы у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг. Установлено достоверное влияние дозы внешнего облучения всего тела на формирование заболеваемости приобретенным гипотиреозом и тиреоидитом — достоверный относительный риск развития приобретенного гипотиреоза выявлен в дозовой группе $\geq 0,5$ Гр RR=2,65 (1,1–6,42), достоверный относительный риск развития тиреоидита — в дозовых группах 0,25–0,499 Гр RR=1,23 (1,1–1,39) и $\geq 0,5$ Гр RR=1,64 (1,0–2,72). С ростом дозовой нагрузки увеличиваются и относительные риски развития указанных болезней.

Ключевые слова: *Чернобыльская авария, участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, неопухолевые заболевания щитовидной железы, риски развития, доза внешнего облучения всего тела.*

EPIDEMIOLOGICAL RISK ANALYSIS OF NON-TUMOR THYROID PATHOLOGY IN CLEAN-UP WORKERS OF 1986–1987

Yu. Voychulene

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

The results of risk analysis of non-tumor thyroid pathology in clean-up workers of 1986–1987 were presented. True influence of whole-body external dose on acquired hypothyroidism and thyroiditis incidence where proved — significant relative risks for acquired hypothyroidism where found for dose groupe ≥ 0.5 Gy RR=2.65 (1.1–6.42); those for thyroiditis — in dose groupes 0.25–0.499 Gy RR=1.23 (1.1–1.39) and ≥ 0.5 Gy RR=1.64 (1.0–2.72). Relative risks for the above diseases increase with rise in absorbed radiation doses.

Key words: *Chornobyl accident, clean-up workers, non-tumor thyroid pathology, risk analysis, whole-body external dose, incidence.*

УДК 612.014.482:615.327

ЗВ'ЯЗОК РАДІОЧУТЛИВОСТІ ОРГАНІЗМУ З ПОКАЗНИКАМИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

О. Б. Ганжа, М. О. Дружина, А. І. Липська, Н. К. Родіонова

*Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ*

Ключові слова: гіпертермія, радіація, окисний метаболізм, радіочутливість.

Однією з актуальних проблем радіобіології є встановлення природної радіочутливості організму, що надає можливості прогнозування віддалених наслідків опромінення. Особливе значення мають ті процеси метаболізму, що зазнають найбільших змін за умов дії іонізуючої радіації. Впродовж останніх років успішно розвивається уявлення про важливу роль вільнорадикальних процесів в механізмах радіаційного ураження організму. Опромінення призводить до порушення прооксидно-антиоксидного співвідношення в тканинах організму, зокрема в периферичній крові. Тому динаміка пероксидних процесів в крові має значну інформативність для встановлення природної радіочутливості організму в цілому [1].

Мета дослідження. Метою експериментального дослідження було за біохімічними та біофізичними показниками реакції–відповіді щурів на різну дію фізичних стрес-агентів дати прижиттєві індивідуальні оцінки їх неспецифічної резистентності і потім після опромінення співставити ці дані з індивідуальною радіочутливістю. При цьому за інтегроване значення радіорезистентності приймалась середня тривалість життя опромінених щурів.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження виконані на щурах-самцях лінії Wistar розведення віварію ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького. В якості стрес-агента застосовували тотальну гіпертермію (42°C, 10 хв). На 20-ту добу після гіпертермії (ГТ), коли відновлювались досліджувані показники, щурів опромінювали на апараті РУМ-17: напруга струму 10 мА, напруга на трубі 200 кВ, шкірно-фокусна відстань 50 см, потужність дози 0,34 Гр/хв. Щурів обстежували після дії стрес-агента та опромінення (через 10 хв, 1 добу, 4, 8, 14 діб).

Використовували наступні методи: визначення активності супер-оксиддисмутази (СОД) [2] і каталази [3], хемілюмінесцентна оцінка прооксидно-антиоксидного співвідношення в системі крові [4], статистичні [5].

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведених досліджень виявлено (табл. 1), що стрес-реакція тісно пов'язана з коливаннями прооксидно-антиоксидного співвідношення. Виявлено виражені індивідуальні особливості в реакції організму на дію стресуючого фактора. Слід зазначити, що показники хемілюмінесценції (ХЛ) — I_1 , I_2 , I_k та ΣI_k — суттєво змінювались за дії стрес-агента. Найбільших змін зазнавала світлосума світіння та час індукції $I_2 - t$, сек.

Найбільш характерним показником динаміки перекисних процесів, як реакції-відповіді на дію ГТ, виявилась світлосума індукованої ХЛ за 5 хв реакції. Тому надалі в роботі приведені дані хемілюмінограм лише стосовно Σ_{300} .

Досліджували показники окисного метаболізму шурів у ході розвитку променеви реакцій. На рис. 1 представлені типові зміни, індуковані доданням до гемолізату крові перекисом водню, світлосуми тварин після опромінення.

Таблиця 1. Динаміка змін параметрів ХЛ у шурів після дії ГТ

Термін визначення параметрів ХЛ	Параметри ХЛ				
	інтенсивність першого піка світіння (I_1)	інтенсивність другого піка (I_2)	інтенсивність світіння через 5 хв після ініціації ХЛ (I_k)	світлосума за 300 сек (Σ_{300})	час індукції I_2 (t), сек
Вихідні дані	2400	2950	850	579676	48
	4050	3650	1000	701470	36
	2700	2750	850	524215	60
10 хв після стресу	3100	3200	950	597774	48
	2900	3900	900	665921	12
	2250	2600	750	490060	60
1 доба після стресу	3100	3250	850	585388	48
	3200	3500	950	677774	24
	2450	2900	750	545520	48

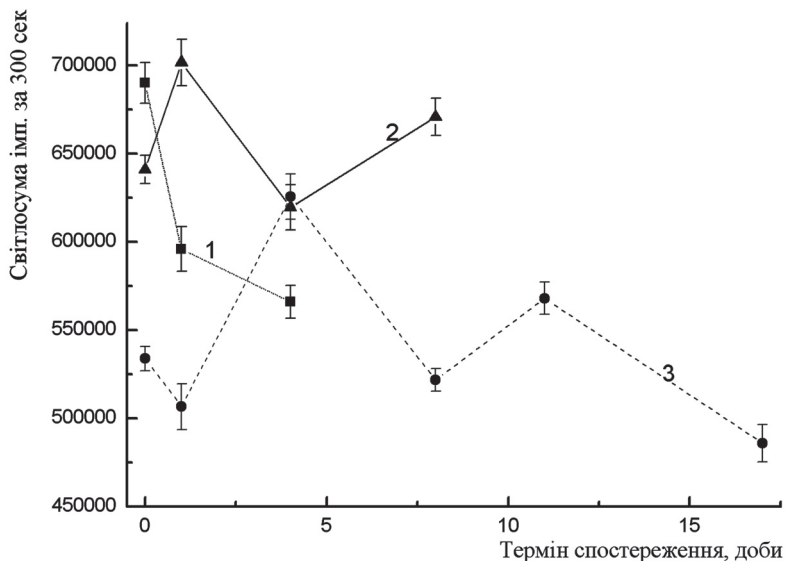


Рис. 1. Інтенсивність вільнорадикальних процесів (Σ_{300}) в гемолізатах крові щурів після опромінення (8,5 Гр)

За показниками тривалості життя тварини були розділені на групи: “радіочутливі” (РЧ) — загибель у ранні терміни після опромінення і “радіорезистентні” (РР) — загибель у більш віддалені терміни. Досліджували в динаміці зміни активності антиоксидантних ферментів у тварин з різною радіочутливістю, зокрема зміну активності СОД і каталази в крові щурів в нормі, а також після дії стрес-агента. Активність СОД у крові тварин за дії ГТ суттєво не змінювалась і знаходилась в межах статистичної похибки ($3,35 \pm 0,28 \dots 3,67 \pm 0,9$ умов. од./мг). Як після ГТ, так і після дії іонізуючого випромінювання, активність зазначеного ферменту підтримувалась на більш високому рівні, ніж в нормі. Дані літератури свідчать, що СОД є не тільки надзвичайно потужним ферментом, але й надзвичайно стійким, чим і пояснюється стабільність його активності. Отже, за показником активності СОД не можна оцінювати резистентність і радіорезистентність організму, особливо за дії м’яких стресорів.

Зміни активності каталази в крові РЧ і РР щурів після опромінення представлені на рис. 2. У РЧ тварин вже на першу добу після

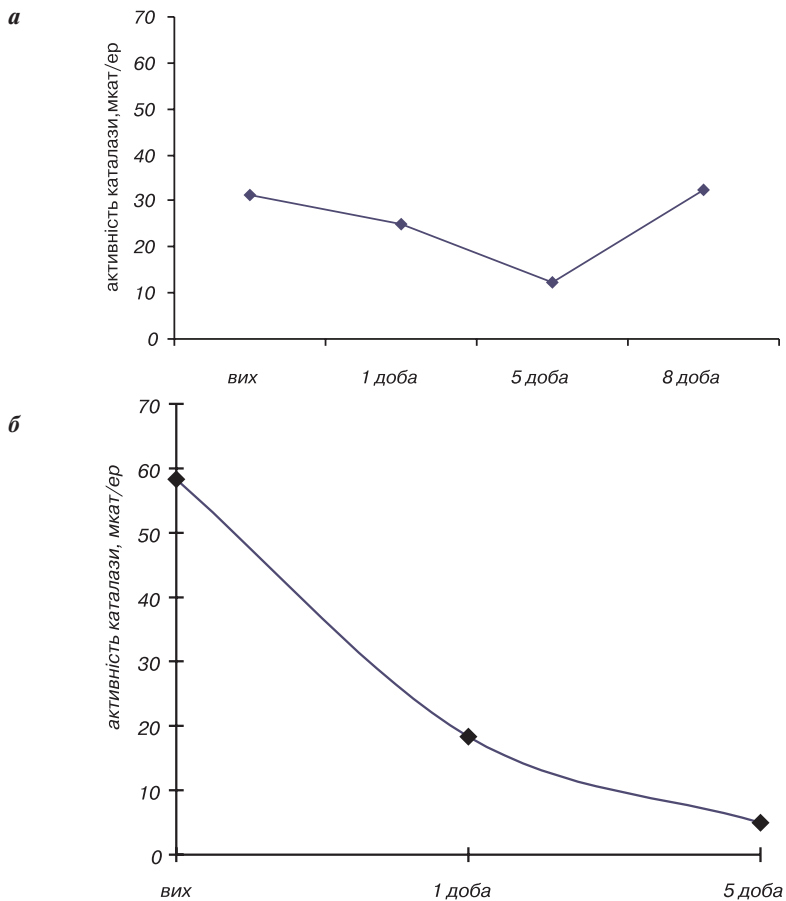


Рис. 2. Типова динаміка зміни активності каталази в крові РР (а) та РЧ (б) щурів після опромінення

опромінення спостерігали різкий спад активності каталази, який і надалі продовжувався до загибелі тварин. Це вказує на те, що у даної групи тварин резервні можливості організму протидіяти порушенню окисно-відновної рівноваги після дії іонізуючого випромінювання значно обмежені. У РР тварин спостерігали повільне падіння активності каталази до 5-ї доби після опромінення. Але вже на 8-му добу рівень

активності зазначеного ферменту у цих тварин підвищувався до вихідних значень.

Проведено ретроспективну оцінку вихідних даних та змін окисного метаболізму в групах тварин після дії стрес-агента нерадіаційної природи (рис. 3). Інтенсивність перекисних процесів в системі крові у РЧ шурів знаходиться на більш високому рівні, незважаючи на те, що активність каталази була вищою, ніж у тварин, віднесених до групи РР.

Слід зазначити, що зміни інтенсивності ХЛ і активності каталази носять антибатний характер. У РР тварин через 10 хвилин після дії стрес-агента рівень активності каталази трохи підвищився, в той час як рівень перекисних процесів в системі крові знизився. Через добу ці показники досягали рівня вихідних значень. У РЧ тварин вже через 10 хвилин після стресу ми спостерігали різке зниження активності каталази і підвищення інтенсивності перекисних процесів.

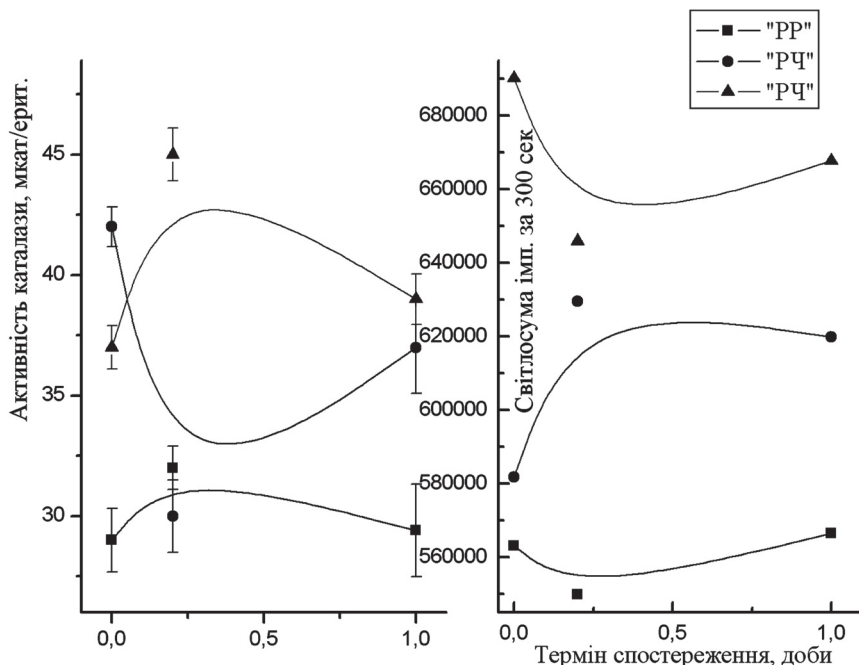


Рис. 3. Інтенсивність вільнорадикальних процесів (Σ_{300}) та активність каталази в гемолізатах крові шурів за дії стрес-агента нерадіаційної природи

Отже, каталаза є лімітуючим ферментом інактивації активних форм кисню, запобігаючи утворенню найбільш реакційноздатного ОН-радикалу [1]. Підвищення активності каталази обумовлено генерацією перекису водню додатково до його звичайного рівня в клітині. Раніше в наших дослідах було показано, що каталаза являється ключовим ферментом антиоксидного захисту, який більш чутливіший, ніж СОД.

Отримані дані свідчать, що опромінення тварин призводить до суттєвих змін як світлосуми реакції перекисного окиснення, так і інших показників ХЛ. Форма ХЛ кривої зазнає суттєвих змін, відмічали відсутність другого спалаху ХЛ, інтенсивність першого піку І1 та Ік зростає на 18–47%, відповідно. Слід зазначити, що в усіх тварин на першу добу після опромінення спостерігали зниження показників ХЛ, це вказує на мобілізацію всіх резервних можливостей організму. У тварин, які загинули в ранні терміни після опромінення, спостерігали більш суттєві зміни показників ХЛ на першу добу, що вказує на швидке виснаження антиоксидантної системи. У ці терміни спостереження відмічали тимчасове підвищення активності антиоксидантних ферментів, зокрема СОД та каталази, яке з часом переходить у пригнічення. Якщо початкову активацію можна розглядати як відповідь на променеву активацію перекисного окиснення ліпідів, то наступне зниження активності антиоксидантних ферментів — наслідок дискоординації їх дії та прояв поступового їх ушкодження активними продуктами перекисного окиснення ліпідів. Це створює сприятливі умови для ще більшого посилення вільнорадикального окиснення в радіочутливих органах, що супроводжується накопиченням первинних та кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Таким чином, за активністю каталази, як реакції-відповіді на дію м'якого стрес-агента, можна оцінювати спроможність організму протидіяти порушенню прооксидно-антиоксидної рівноваги внаслідок опромінення, що веде до формування радіаційних ефектів.

Висновки.

1. Вихідні показники окисного метаболізму радіорезистентних тварин порівняно з радіочутливими характеризуються більшою стабільністю, а після гіпертермії — швидкою нормалізацією.

2. Активність ферментів антиоксидного захисту (каталаза і СОД) у РР тварин суттєво не змінюється після дії стрес-агента нерадіаційної природи.

3. У РЧ тварин активність каталази в нормі перевищує середньогрупові значення. Вплив екзогенних чинників на цих тварин призво-

дить до активації каталази в крові з подальшим значним падінням її активності.

4. Інтенсивне зниження світлосуми світіння гемолізату крові щурів після опромінення на 1–4-ту доби є прогностичною ознакою ранньої загибелі тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біохімічні порушення та їх корекція в організмі ссавців, які живуть у Чорнобильській зоні відчуження / М. О. Дружина, А. П. Бурлака, Н. П. Моїсєва та ін. // Чорнобиль. Зона відчуження: Збірн. наук. праць НАНУ. — К.: Наук. думка, 2001. — С. 521–525.
2. Влияние ионизирующего излучения на активность СОД, определяемой хемилюминесцентным методом / С. Липиньски, К. Липецка, Я. Донец, М. Каньски // Радиобиология. — 1976. — Т. 16, № 5. — С. 665–669.
3. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
4. Хемилюминесценция крови при радиационном воздействии / Я. И. Серкиз, Н. А. Дружина, А. П. Хриенко и др. — К.: Наук. думка, 1989. — 176 с.
5. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2001. — 407 с.

СВЯЗЬ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Е. Б. Ганжа, Н. А. Дружина, А. И. Липская, Н. К. Родионова

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев*

Исследовано влияние гипертермии и ионизирующего излучения на показатели окислительного метаболизма крыс. Установлено, что способность организма противодействовать нарушению прооксидно-антиоксидного равновесия после действия стресс-агентов характеризует резистентность организма.

Ключевые слова: гипертермия, радиация, окислительный метаболизм, радиочувствительность.

THE RELATION BETWEEN THE RADIOSENSITIVITY AND THE NON-SPECIFIC RESISTANCE PARAMETERS

O. B. Ganzha, M. O. Druzhyna, A. I. Lypska, N. K. Rodionova

*R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

The influence of hyperthermia and ionizing radiation upon the rat oxidative metabolism parameters was studied. The ability of a body to oppose alteration of the balance between prooxidants and antioxidants was revealed to be characteristic concerning to its resistance.

Key words: hyperthermia, radiation, oxidative metabolism, radiosensitivity.

УДК 616.152.21:612.015.32:612.67.014.481

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ НА ИНСУЛИН И ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ У ОБЛУЧЕННЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОДНОКРАТНОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Е. Н. Горбань, Н. В. Осипов, Н. В. Топольникова

ГУ “Институт геронтологии АМН Украины”, г. Киев

Ключевые слова: *инсулин, глюкокортикоиды, перекисное окисление липидов, ионизирующее излучение, старение, гипоксия.*

На сегодняшний день накоплено большое количество экспериментальных данных и результатов клинических наблюдений, свидетельствующих, что воздействие ионизирующего излучения (ИИ) приводит к возникновению инсулинорезистентности. Наблюдается рост частоты возникновения сахарного диабета среди участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, среди населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях. Риск заболевания сахарным диабетом с возрастом повышается. Недостаточно изучены механизмы нарушений регуляции эндокринных желез, обусловленных воздействием ИИ при старении. В основе радиопротекторного влияния гипоксического воздействия лежит нивелирование кислородного эффекта: поражающее действие ИИ усугубляется в условиях повышения концентрации свободного кислорода в тканях облученного объекта и, наоборот, уменьшение его концентрации в тканях способствует снижению негативного эффекта.

Целью данной работы было исследование влияния гипоксического воздействия на чувствительность организма к инсулину (Инс), толерантность организма к глюкозе, глюкокортикоидную функцию коры надпочечников (НП) и интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ряде органов и тканей взрослых и старых животных, подвергнутых однократному воздействию ИИ в сублетальной дозе.

Материалы и методы исследований. Взрослых (6 мес) и старых (24 мес) крыс-самцов подвергали однократному рентгеновскому облучению (R-облучению) в дозе 5 Гр. Животных брали в опыт через 2 и 3 сут

после R-облучения. Облучение проводилось с помощью аппарата "РУМ-17" в следующих условиях: напряжение на трубке — 170 кВ; сила тока — 12 мА; фильтр — 0,5 мм Cu и 1,0 мм Al; фокусное расстояние — 45 см; мощность дозы — 8,33 сГр/с; время облучения — 1 мин. Животных подвергали воздействию газовой смеси с содержанием кислорода 10 объёмных % в течение 1 мин до облучения и 1 мин в процессе облучения. Определяли реакцию организма на введение Инс. Для этого определяли уровень глюкозы (ферментативным методом) в крови до внутрибрюшинного введения раствора Инс из расчета 1 Ед на 1 кг массы животного и через 15 и 45 мин после введения Инс [1]. При исследовании толерантности организма к глюкозе была использована стандартная проба с сахарной нагрузкой: определяли уровень глюкозы в крови перед внутрибрюшинным введением раствора глюкозы из расчета 2,5 г/кг массы тела — и через 15 и 45 мин после введения глюкозы [2]. Концентрацию 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) в крови определяли флюориметрическим методом [3]. Интенсивность ПОЛ в крови и гомогенате печени оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) [4].

Результаты исследований и их обсуждение. В организме животных отсутствуют специфические рецепторы для восприятия энергии ИИ, поэтому принято считать, что индукция ответа живой системы на радиационное воздействие опосредована активацией процессов ПОЛ, и, таким образом, свободные радикалы и другие активные формы кислорода, которые образуются при воздействии ИИ на организм, рассматриваются как первичные медиаторы радиационного стресса [5]. Установлено повышение уровня МДА в крови и в ткани печени взрослых крыс через 2 сут после R-облучения в дозе 5 Гр (табл. 1). Через 2 сут после R-облучения у взрослых крыс наблюдалось достоверное повышение уровня 11-ОКС в плазме крови по сравнению с контролем на 45%: концентрация 11-ОКС в плазме крови контрольных животных составила (353 ± 5) нмоль/л, а в группе облученных взрослых животных — (510 ± 60) нмоль/л ($p < 0,05$). Радиационно-индуцированную гиперсекрецию глюкокортикоидов, обладающих антиокислительной активностью, можно считать ответной реакцией организма на активацию ПОЛ [5].

При исследовании влияния R-облучения старых крыс не было выявлено достоверных различий уровня 11-ОКС в крови через 2 сут после облучения по сравнению с контролем: концентрация 11-ОКС в плазме крови крыс контрольной группы составила (353 ± 9) нмоль/л,

Таблиця 1. Уровень малонового диальдегида в крови и ткани печени взрослых и старых крыс после однократного облучения и воздействия гипоксии, нмоль/мг белка

Группы животных	Кровь		Печень	
	взрослые	старые	взрослые	старые
1. Контроль	6,04±1,0	4,12±0,50	0,45±0,05	0,42±0,06
2. Через 2 суток после облучения	11,0±1,21*	2,79±0,43	1,14±0,15*	0,34±0,09
3. Через 2 сут после облучения + гипоксия	8,42±1,21	3,90±0,96	0,52±0,06**	0,46±0,16

Примечания: * — достоверность различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ** — достоверность различий между группами 2 и 3 ($p < 0,05$).

а в группе облученных старых крыс — (337 ± 23) нмоль/л ($p > 0,05$). Это может объясняться тем, что у старых животных реакция коры НП на облучение развивается медленнее, чем у взрослых животных, облученных в этой же дозе [6]. По направленности действия на концентрацию глюкозы в крови Инс является гипогликемическим гормоном, в то время как глюкокортикоиды характеризуются как гипергликемические гормоны. Уровень глюкозы в крови взрослых и старых крыс через 2 и 3 сут после R-облучения в дозе 5 Гр не отличался от такового в контрольной группе (табл. 2).

Можно предположить, что стабилизация уровня глюкозы в крови достигается благодаря дополнительной стимуляции секреции Инс, компенсирующей гипергликемическое действие повышенной концентрации глюкокортикоидов [7]. При однократном облучении в дозе 5 Гр происходило достоверное снижение толерантности к глюкозе организма взрослых крыс на вторые сутки после облучения и у старых — на третьи (табл. 2). Снижение толерантности организма к глюкозе в более поздние сроки после воздействия ИИ у старых животных, по сравнению со взрослыми, возможно, объясняется тем, что при старении, как было отмечено выше, более медленно развивается реакция коры НП на однократное действие ИИ. Снижение толерантности организма к глюкозе является фактором риска возникновения сахарного диабета. Через 3 сут после R-облучения у взрослых крыс после введения Инс не наблюдалось достоверных изменений уровня глюкозы в крови, по сравнению с уровнем до введения Инс, то есть, реакция на действие Инс отсутствовала (табл. 3). Реакция клеток на действие Инс в значительной

Таблиця 2. Уровень глюкози в крові взрослых и старых крыс, подвергнутых облучению и воздействию гипоксии при проведении сахарной нагрузки, ммоль/л

Группы животных	Базальный уровень		Время после введения глюкозы				Δ изменений на 45-й мин по сравнению с 15-й мин	
			через 15 мин		через 45 мин			
	взрослые	старые	взрослые	старые	взрослые	старые	взрослые	старые
1. Контроль	3,3±0,33	3,44±0,34	5,62±0,34	5,50±0,46	5,01±0,55	4,70±0,22	0,61±0,32	0,80±0,41
2. Через 2 суток после облучения	3,34±0,33	3,40±0,35	5,78±0,98	4,70±0,49	8,16±0,63*	3,70±0,35	-2,38±0,34*	1,00±0,54
3. Через 2 суток после облучения + гипоксия	3,71±0,37		8,00±1,40**		7,17±1,73		0,83±0,21	
4. Через 3 суток после облучения	3,33±0,33	3,00±0,30 3,19±1,10	4,33±1,03	3,87±0,90	4,67±1,13	-0,68±0,57*		-0,34±0,35*
5. Через 3 суток после облучения + гипоксия	4,80±0,90	3,70±0,38	7,60±0,92	5,13±0,22	5,10±0,74	3,70±0,10	2,50±0,37	1,43±0,22**

Примечания: * — достоверность различий по сравнению с контролем (p<0,05); ** — достоверность различий между группами 2 и 3, 4 и 5 (p<0,05).

Таблиця 3. Уровень глюкозы в крови взрослых и старых крыс крыс, подвергнутых однократному облучению и воздействию гипоксии после введения инсулина, мкмоль/л

Группы животных	Базальный уровень		Время после введения инсулина			
			через 15 мин		через 30 мин	
	взрослые	старые	взрослые	старые	взрослые	старые
1. Контроль	2,66±0,18	2,40±0,34	2,51±0,11	2,45±0,44	1,94±0,13*	1,50±0,07*
2. Через 3 сут после облучения	2,19±0,17	2,17±0,25	2,44±0,10	2,27±0,15	2,48±0,20	2,70±0,78
3. Через 3 сут после облучения + гипоксия	2,65±0,08	1,95±0,24	2,58±0,09	2,25±0,23	2,41±0,05*	2,05±0,13

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с базальным уровнем ($p < 0,05$).

мере зависит от количества и состояния специфических рецепторов. В результате радиационно-индуцированного оксидативного стресса может нарушаться состояние липидного матрикса плазматических мембран клеток, их проницаемость, активность мембраносвязанных ферментов и аффинность рецепторов к их сигнальным веществам.

Использованное нами гипоксическое воздействие предотвращало активацию процессов ПОЛ в крови и печени (табл. 1) и активацию глюкокортикоидной функции НП взрослых крыс через 2 сут после R-облучения. Концентрация 11-ОКС в плазме крови взрослых облученных крыс, которых до и в момент облучения подвергли гипоксии, составила (358 ± 20) нмоль/л, то есть достоверно не отличалась от уровня в контроле ($p > 0,05$) и снижалась на 29%, по сравнению с группой облученных животных ($p < 0,05$). Гипоксическое воздействие предотвращало снижение толерантности организма к глюкозе у взрослых и старых облученных животных (табл. 2) и снижение реакции на Инс у взрослых крыс в указанные сроки после облучения (табл. 3).

Вывод. Установлено, что гипоксическое воздействие до и в процессе воздействия ИИ препятствовало активации ПОЛ, повышению секреции глюкокортикоидов, снижению толерантности организма к глюкозе и снижению реакции на Инс у взрослых крыс и снижению толерантности организма к глюкозе у старых крыс.

ЛІТЕРАТУРА

1. The sport insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with euglycaemic clamp / *A. Akinmokum, P. Selby, K. Ramajya et al.* // *Diabet. Med.* — 1992. — Vol. 9, N 5. — P. 432–437.
2. Тищенко О. В. Дія розмелених плодів росторопші плямистої на функціональний стан печінки та підшлункової залози при радіаційному і токсичному ураженні / Дис. ... канд. мед. наук. — К., 2003. — 122 с.
3. Резников А. Г. Методы определения гормонов. — К.: Наук. думка, 1980. — 400 с.
4. Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте / *У. А. Кузьминская, М. Г. Кокаровцева, Л. М. Овсянникова и др.* — К., 1989. — 184 с.
5. Барбой В. А., Орел В. Э. Карнаух И. М. Перекисное окисление и радиация. — К.: Наук. думка, 1991. — 256 с.
6. Мороз Б. Б., Кендыш И. Н. Радиобиологический эффект и эндокринные факторы. — М.: Атомиздат, 1975. — 228 с.
7. Коваленко А. Н. Пострадиационная эндокринопатия у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. — К.: Иван Федоров. — 1998. — С. 92–99.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ НА ІНСУЛІН ТА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ГЛЮКОЗИ У ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОДНОРАЗОВОГО ГІПОКСИЧНОГО ВПЛИВУ

Є. М. Горбань, М. В. Осипов, Н. В. Топольнікова

ДУ “Інститут геронтології АМН України”, м. Київ

Дорослих (6 міс) та старих (24 міс) щурів-самців піддавали одноразовому рентгенівському опроміненню в дозі 5 Гр та впливу газової суміші із вмістом кисню 10 об% протягом 1 хв до опромінення та 1 хв в процесі опромінення. Гіпоксичний вплив як у дорослих, так і у старих опромінених тварин запобігав активації ПОЛ, підвищенню інтенсивності секреції глюкокортикоїдів та зниженню толерантності організму до глюкози, зниженню реакції на інсулін у дорослих щурів, що свідчить про його радіопротекторну дію.

Ключові слова: *інсулін, глюкокортикоїди, перекисне окиснення ліпідів, іонізуюче опромінення, старіння, гіпоксія.*

THE AGE PECULIARITIES OF RESPONSE TO INSULINE AND GLUCOSE TOLERANCE IN IRRADIATED RATS UNDER THE INFLUENCE OF HYPOXIA

E. N. Gorban, M. V. Osipov, N. V. Topolnikova

SI “Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv

Male rats 6 and 24 mo of age were taken into experiment after single X-irradiation in a dose of 5 Gy under the influence of hypoxia (10% oxygen, 1 min before and 1 min during X-ray irradiation). Hypoxic influence prevented increase of 11-OCS levels in plasma, decrease of glucose tolerance and reaction of organism on insuline and activation of lipid peroxidation in irradiated animals.

Key words: *insuline, glucocorticoids, lipid peroxidation, X-ray irradiation, age, hypoxia.*

УДК 577.346-577.357

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВНУТРІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$

Ю. П. Гриневич¹, Л. І. Маковецька², Я. І. Серкіз¹, Н. К. Родіонова²,
А. І. Липська², І. П. Дрозд³, С. І. Телецька¹, С. Т. Малінарі²

¹ Інститут ядерних досліджень НАН України,

² Інститут експериментальної патології, онкології, радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України,

³ Інститут проблем національної безпеки при РНБО України, м. Київ

Ключові слова: ^{90}Sr , перекисне окиснення ліпідів, хемілюмінесценція, кров.

Науковий інтерес до проблеми біологічної дії малих доз іонізуючого випромінювання зумовлений наявністю неоднозначних, часто суперечливих, результатів досліджень, частину яких можна трактувати як свідчення відсутності лінійної залежності “доза–ефект” в області малих доз або високої біологічної ефективності хронічного опромінення у цій області.

Одним із основних дозоутворюючих радіонуклідів є стронцій — остеотропний радіонуклід, найбільш небезпечний для людей. Йому притаманна канцерогенна ефективність з переважною індукцією остеосарком та лейкозів [1, 2]. Первинною ланкою в процесах, пов’язаних з дією радіації, є підвищення швидкості утворення радикалів кисню, що відіграють основну роль у розвитку променевого ураження і є ініціаторами окисно-відновних реакцій, що якісно не відрізняються від тих, які відбуваються в клітині спонтанно. Порушення в функціональній активності системи ПОЛ, що спостерігається за дії різних чинників, в тому числі іонізуючого випромінювання, призводить до структурних змін в ліпід-білкових комплексах, ферментних системах, мікров’язкості мембран, що в свою чергу може зумовити злякисне переродження клітин [3].

Стимуляція ПОЛ за дії зовнішнього опромінення досить добре досліджена при великих дозах, однак ефекти дії малих доз радіації за цими показниками у науковій літературі представлені не завжди однозначними. Внутрішнє ж опромінення від нестабільних ізотопів, що потрапляють в організм з їжею, навіть при низьких інтенсивностях

опромінення (не набагато вище фонових), може призвести до значних фізіологічних змін у тканинах і органах із специфічним стимулюванням первинних і вторинних стадій ПОЛ [4]. Саме з цієї причини до проблеми внутрішнього опромінення на сьогоднішній день виявляється підвищений інтерес. Результати дослідження ПОЛ крові за тривалого введення радіонуклідів, зокрема ^{90}Sr , неоднозначні, що може бути пов'язано з різними термінами спостереження від початку введення радіонукліду. Представлена робота є фрагментом комплексних досліджень патофізіологічної ролі порушень ПОЛ у крові тварин, опромінених у різних режимах в діапазоні малих доз.

Мета дослідження. Виходячи з того, що система крові є критичною за дії радіації, для визначення як ранніх так і віддалених, залежних від дози і специфічних післярадіаційних змін у крові, метою роботи було дослідження ПОЛ крові у динаміці розвитку променевого уражень за внутрішнього тривалого опромінення $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$.

Матеріали та методи досліджень. Дослідження виконанні на статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar з масою тіла (250 ± 45) г. Щоденно о 9 годині ранку впродовж 48 діб тваринам згодовували хліб, на який розкапували розчин $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$ у дистильованій воді активністю 4,94 кБк. Звичайний корм, добовий раціон якого був збалансований за основними компонентами, у годиниці клали після повного поїдання радіоактивного. Тварин забивали в динаміці експерименту, визначали вміст стронцію в органах і тканинах γ -спектрофотометричним методом, із використанням напівпровідникового детектора фірми "ORTEC" типу GEM-30185 з відносною ефективністю реєстрації 30% та роздільною здатністю 1,85 кеВ на лінії 1,33 МеВ. Обрахунки спектрів, ідентифікацію радіонуклідів та розрахунки їх активностей здійснювали на аналізаторі AFORA за допомогою програми GAMMA. Активності розраховували за формулою:

$$A = 3,7 \cdot 10^{10} (N - f) \cdot 1000 / (\varepsilon \cdot Y \cdot m), \quad (1)$$

де A — активність проби, Бк/кг; N — швидкість рахунку, с^{-1} ; f — фон спектрофотометра, с^{-1} ; ε — ефективність реєстрації для відповідної геометрії, $\text{с}^{-1}/\text{Бк}$; Y — квантовий вихід для ізотопу (^{137}Cs , ^{90}Sr); m — маса зразка, г.

Стан перебігу ПОЛ у гемолізаті крові вивчали в динаміці у терміни, що є критичними для оцінки ступеня ураження та відновлення за радіаційної дії хемілюмінесцентним методом на хемілюмінометрі медичному ХЛМ1Ц-01 з ФЕП-130 в термостатованій кюветі при $t=25^\circ\text{C}$ [5].

Визначали наступні кінетичні параметри хемілюмінесценції (ХЛ): максимальну (I_2), кінцеву (I_k) інтенсивність свічення та його світлосуму (S) за 5 хвилин. Враховували також максимальне значення інтенсивності першого (I_1) різкого підвищення (“спалаху”) рівня ХЛ. 10 мкл крові з хвостової вени гемолізували в 4 мл дистильованої води. Для дослідження брали 1,5 мл гемолізату, ХЛ в якому ініціювали введенням 0,5 мл 3% H_2O_2 . Виходячи з уявлень про вільнорадикальне окиснення в присутності H_2O_2 , інтенсивність ХЛ в максимумі та світлосума за фіксований проміжок часу (в даному випадку 5 хв) відображають інтенсивність окисних процесів в досліджуваній пробі, а час виходу ХЛ на максимальні значення корелює із вмістом в пробах про- та антиоксидантів, тоді як залишкова (I_k) інтенсивність свічення лінійно залежить від концентрації антиоксидантів [6].

Результати досліджень та їх обговорення. Поглинуті дози на скелет, кістковий мозок, м’які тканини у динаміці експерименту представлені у табл. 1. На кінець експерименту вони склали 8,0; 5,2 та 1,12 сГр відповідно.

Типова хемілюмінограма гемолізату крові щурів характеризується першим спалахом (I_1), в основному пов’язаним з реакціями, що перебігають за типом Фентона, другим спалахом, пов’язаним з утворенням в системі крові ендogenous продуктів ПОЛ [5, 7].

Таблиця 1. Вміст стронцію у скелеті щурів при щоденному надходженні до організму 4,94 кБк $^{90}Sr+^{90}Y$ та дози опромінення прилеглих тканин

Час, доба	Вміст стронцію, Бк		Поглинена доза, Гр		
	у 1 г	у скелеті	у скелеті	у кістковому мозку	у м’яких тканинах
0,125	0,95	19,3	$5,8 \cdot 10^{-6}$	$3,8 \cdot 10^{-6}$	$8,1 \cdot 10^{-7}$
1	9,4	181,8	$7,5 \cdot 10^{-5}$	$4,9 \cdot 10^{-5}$	$1,05 \cdot 10^{-5}$
3	16,8	336,5	$4,3 \cdot 10^{-4}$	$2,8 \cdot 10^{-4}$	$6,0 \cdot 10^{-5}$
8	51,1	961,0	$2,5 \cdot 10^{-3}$	$1,6 \cdot 10^{-3}$	$3,5 \cdot 10^{-4}$
15	106,1	2294,0	$8,2 \cdot 10^{-3}$	$5,3 \cdot 10^{-3}$	$1,2 \cdot 10^{-3}$
22	148,3	3324,0	$1,72 \cdot 10^{-2}$	$1,12 \cdot 10^{-2}$	$2,4 \cdot 10^{-3}$
30	157,0	3762,0	$3,15 \cdot 10^{-2}$	$2,05 \cdot 10^{-2}$	$4,41 \cdot 10^{-3}$
36	165,2	3962,0	$4,51 \cdot 10^{-2}$	$2,93 \cdot 10^{-2}$	$6,31 \cdot 10^{-3}$
43	254,0	6067,0	$6,46 \cdot 10^{-2}$	$4,2 \cdot 10^{-2}$	$9,0 \cdot 10^{-3}$
48	302,0	6819,0	$8,0 \cdot 10^{-2}$	$5,2 \cdot 10^{-2}$	$1,12 \cdot 10^{-2}$

На рис. 1–4 представлені результати досліджень показників ХЛ крові щурів у динаміці експерименту. Впродовж експерименту показники досліджуваних параметрів у контрольних тварин не зазнавали суттєвих відмінностей і коливались в межах 10–11%. Так, зміни першого спалаху (I_1) гемолізату крові характеризуються збільшенням значень від початку експерименту на 8-му добу і набувають максимальних значень на 15-ту (рис. 1). В подальшому спостерігається їх зменшення (на 22-гу) і до кінця експерименту вони практично не змінюються, відрізняючись від значень контролю (1414 ± 122) на 19%.

Динаміка змін максимальної інтенсивності свічення (I_2) характеризується подібною залежністю (рис. 2), хоча на 22-гу добу її значення наближаються до даних контролю (1573 ± 149), і в подальшому монотонно збільшуються до 43-ї доби, перевищуючи значення контролю на 39%. Збільшення амплітуди повільного спалаху (I_2) може вказувати на блокування “роботи” антиоксидантів на стадії утворення вільних радикалів.

Основним показником ХЛ-реакції є її світлосума. Цей показник (рис. 3), як і попередні, має підвищені значення порівняно з контролем ($327\,688 \pm 36\,046$) на 8-му і 43-ю доби експерименту (28% і 39% відповідно). Мінімальних значень досягає на 22-гу добу.

Зміни значень прикінцевої інтенсивності свічення (I_k) аналогічні I_2 та S (рис. 4). Величина цього показника ХЛ-реакції лінійно пов'язана з

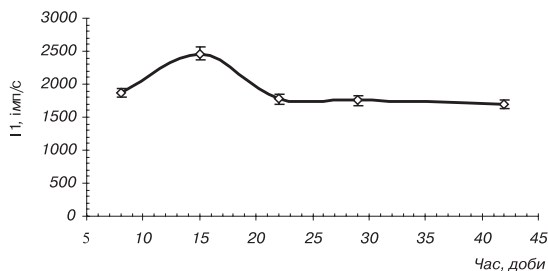


Рис. 1. Динаміка інтенсивності свічення першого спалаху (I_1) гемолізату крові за умов тривалого введення ^{90}Sr щурам-самцям лінії Wistar

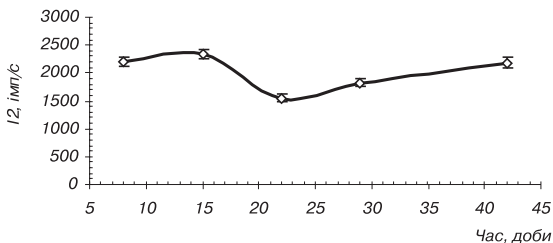


Рис. 2. Динаміка максимальної інтенсивності свічення (I_2) гемолізату крові за умов тривалого введення ^{90}Sr щурам-самцям лінії Wistar

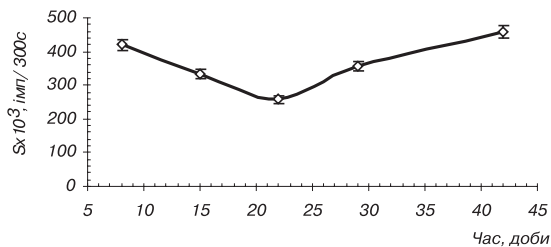


Рис. 3. Динаміка світлосуми свічення (S) гемолізату крові за умов тривалого введення ^{90}Sr шурам-самцям лінії Wistar

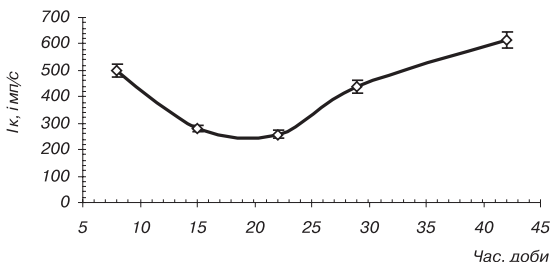


Рис. 4. Динаміка кінцевої інтенсивності свічення (I_k) гемолізату крові за умов тривалого введення ^{90}Sr шурам-самцям лінії Wistar

як до інгібування та/або інактивації складових антиоксидантного захисту із одночасною більш інтенсивною їх витратою, так і до структурно-метаболічних порушень в клітинах крові. Тривале надходження ^{90}Sr в організм спричиняє суттєві порушення перебігу ПОЛ у крові, що може бути зумовлене як порушенням збалансованості функціонування системи антиоксидантного захисту, так і фізико-хімічною регуляцією ПОЛ. Отже, низькі дози інкорпорованих радіонуклідів інтенсифікують на певному етапі ПОЛ у крові, що вказує на необхідність подальшого дослідження зв'язку між їх впливом і реакцією організму (органу чи тканини) в залежності від тривалості експозиції, дози, біорезистентності та індивідуальної чутливості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биологические эффекты при длительном поступлении радионуклидов / В. В. Борисова, Т. М. Воеводина, А. В. Федорова, Н. Г. Яковлева. — М.: Энергоатомиздат, 1988. — 168 с.

кількістю антиоксидантів у системі.

З 30-ї доби спостережень зміни ХЛ гемолізатів крові не можна пояснити лише виснаженням антиоксидантної системи, тому що в такому випадку S повинна була значно зменшуватись. Очевидно, на даному етапі радіаційного тривалого впливу ^{90}Sr у розвитку ПОЛ значне місце належить і іншим факторам його регуляції, а саме: фізико-хімічним, що зумовлюють зміну структури мембран клітин, їх ліпідний склад (основний субстрат ХЛ). Тобто, збільшення радіаційного навантаження призводить

2. Ильин Б. Н., Борисова В. В., Ветух В. А. Отдаленные биологические эффекты комбинированного действия радионуклидов различной тропности. — М.: Энергоатомиздат, 1991. — 160 с.
3. Особенности биологического действия малых доз облучения / Е. Б. Бурлакова, А. Н. Голощапов, Н. В. Горбунова и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1996. — Т. 36, вып. 4. — С. 610–631.
4. Изучение направленности и интенсивности процессов перекисного окисления липидов, инициированных действием “чернобыльских” факторов / А. В. Паранич и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1998. — Т. 38, вып. 3. — С. 384–388.
5. Хемилюминесценция крови при радиационном воздействии / Я. И. Серкиз и др. — К.: Наук. думка. — 1989. — 176 с.
6. Кухтина Е. Н., Наумов В. В., Храпова Н. Г. Особенности хемилюминесцентного метода определения активности природных антиоксидантов // Теоретические и методические основы биохемилюминесценции: Матер. симпозиума. “Биохемилюминесценция в медицине и сельском хозяйстве” (Ташкент 1986). — М.: Наука, 1986. — С. 56–59.
7. Кузьменко А.И. Характеристика H_2O_2 -инициированного окисления липидов сыроворотки крови по кинетическим параметрам хемилюминесценции // Укр. біохім. журн. — 1999. — Т. 71, № 4. — С. 63–66.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В КРОВИ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВНУТРЕННЕМ ОБЛУЧЕНИИ $^{90}Sr+^{90}Y$

Ю. П. Гриневич¹, Л. И. Маковецкая², Я. И. Серкиз¹, Н. К. Родионова²,
А. И. Липская², И. П. Дрозд³, С. И. Телецкая¹, С. Т. Малинару²

¹ Институт ядерных исследований НАН Украины,

² Институт экспериментальной патологии, онкологии, радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины,

³ Институт проблем национальной безопасности при СНБО Украины,
г. Киев

Исследовано влияние инкорпорированных радионуклидов $^{90}Sr+^{90}Y$, которые к концу эксперимента формируют поглощенные дозы на скелет, костный мозг, мягкие ткани 8,0; 5,2 и 1,12 сГр соответственно, на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови половозрелых крыс-самцов линии Wistar по показателям хемилюминесценции (светосумма, амплитуда медленной и быстрой вспышки, конечная интенсивность свечения). Динамика изменений уровня ПОЛ имеет односторонние изменения исследуемых параметров к 15-м суткам эксперимента и характеризуется экстремальной зависимостью с достижением максимальных значений на ранних этапах наблюдений. К концу эксперимента показатели хемилюминесценции не достигают значений контроля. Длительное поступление в организм $^{90}Sr+^{90}Y$ вызывает существенные нарушения процесса ПОЛ в крови животных, что может быть обусловлено как нарушением сбалансированности функционирования систем антиоксидантной защиты, так и физико-химической регуляцией ПОЛ.

Ключевые слова: ^{90}Sr , перекисное окисление липидов, хемилюминесценция, кровь.

**LIPID PEROXIDATION IN THE BLOOD OF THE RAT
UNDER THE PROLONGED INNER IRRADIATION BY $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$**

*Yu. P. Grynevich¹, L. I. Makovetska², Ya. I. Serkiz¹, N. K. Rodionova²,
A. I. Lypyska², I. P. Drozd³, S. I. Teletska¹, S. T. Malinari²*

*¹ Institute of nuclear researches, National Academy of Sciences of Ukraine,
² R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology,
National Academy of Sciences of Ukraine,
³ Institute of the National Security Problems,
National Security and Defense Council of Ukraine, Kyiv*

The influence of incorporated radioactive nuclides $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$ forming absorbed doses upon skeleton, bone marrow and soft tissues amounted 8.0; 5.2 and 1.12 cGy respectively, was studied concerning to the lipid peroxidation (LP) in the blood of Wistar adult mail rats by means of chemiluminescence (light total, slow and rapid flashes' amplitudes, final luminescence intensity). The dynamics of LP changes was revealed to have similar character considering all the assessed parameters up to 15 day of experiment, and to be extremely dependent on the maximal values in early period of investigation. The chemiluminescence parameters towards the end of the experiment had not reached the control values. Prolonged entrance of $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$ into the body caused significant LP processes alteration in the blood of animals that might be conditioned either by antioxidant system functioning imbalance, or the physical and chemical LP control.

Key words: ^{90}Sr , lipid peroxidation, chemiluminescence, blood.

УДК 543.393:616.155.392:616-001.28

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ХИМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ В РЕАЛИЗАЦИИ РИСКА ЛЕЙКЕМИИ В КОГОРТЕ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

Н. А. Гудзенко

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, Киев

Ключевые слова: *участники ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы, лейкемия, бензин, пестициды, органические растворители.*

Лейкемии, как одному из наиболее ранних и чувствительных стохастических эффектов воздействия ионизирующего излучения, уделено значительное внимание в научных исследованиях медицинских последствий Чернобыльской катастрофы [1–5]. Согласно современным представлениям, в этиологии возникновения лейкемии определенную роль играют биологические, неблагоприятные экологические, эндогенные и генетические факторы [6–10]. Среди экологических факторов наибольшее значение придается ионизирующему излучению, а также воздействию некоторых химических агентов (бензол, тяжелые металлы). Все вышеназванные факторы в конечном итоге приводят к повреждению онкогенов, которые при определенных условиях способны вызвать трансформацию клетки [6].

Несмотря на многолетний клинический, экспериментальный и эпидемиологический опыт исследования причин возникновения, течения и исходов лейкемий, до сих пор существуют неопределенности в оценках этиологической роли неблагоприятных факторов, в особенности их комбинированного воздействия.

В связи с этим, информация, накопленная в рамках украинско-американского исследования лейкемии среди участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы, может представлять особый научный интерес не только для уточнения рисков, связанных с воздействием малых и средних доз ионизирующей радиации при пролонгированном облучении, но и для оценки возможного корректирующего влияния других факторов.

Цель исследования. Изучить влияние некоторых химических агентов на риск развития лейкемии у участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы.

Дизайн исследования. Ретроспективное эпидемиологическое исследование по типу случай-контроль. Настоящий анализ был проведен в рамках Украинско-Американского научного протокола по изучению лейкемии среди участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы.

Период наблюдения включал 1987–2000 гг.

Исследуемые заболевания. Все виды острой и хронической лейкемии.

Материалы и методы исследования. Исследуемая когорта была сформирована по данным Государственного регистра Украины и включала всех участников ликвидации последствий аварии мужского пола, зарегистрированных в регистре в 5 областях Украины (Днепропетровская, Киевская, Харьковская, Черкасская, Черниговская) и г. Киеве.

Установление случаев лейкемии проводилось путем создания регистра лейкемии с внесением данных о всех случаях этого заболевания среди мужского населения соответствующих регионов и последующего линкиджа с файлом когорты. Подтверждение диагнозов проводилось международной группой экспертов. Каждому случаю были подобраны 5 контролей. Информация о воздействии ионизирующего излучения и других исследуемых факторов проводилась для случаев и соответствующих контролей путем анкетирования самих субъектов или (в случае их смерти) родственника и сослуживца субъекта исследования. Анкета включала несколько разделов. Наибольший из них содержал подробности выполнения работ по ЛПА с как можно более точной привязкой деятельности к месту и времени выполнения, включая как активное выполнение работ, так и время отдыха. На основании этих данных с помощью специально разработанного метода RADRUE восстановлена доза облучения субъекта исследования, связанная с выполнением работ по ликвидации аварии. Несколько других разделов содержали информацию о некоторых демографических характеристиках субъекта исследования, его профессиональной деятельности в до- и послеаварийный период, вредных привычках и влиянии вредных химических веществ (органических растворителей, пестицидов, бензина). Воздействие этих веществ можно было оценить только качественно (респондентом отмечалось наличие или отсутствие факта воздействия). Оценка этого воздействия количественно (дозы воздействия) требует дополнительного эпидемиологического расследования указанных респондентами фактов и имела бы смысл после настоящих результатов качественного анализа.

Для аналізу впливу факторів були розраховані відношення шансів виникнення лейкемії (Odds Ratios) з допомогою модуля GMB0 програмного пакета Epiure.

Результати досліджень і їх обговорення. Из 86 випадків лейкемії, ідентифікованих в когорті і підтверджених групою міжнародних експертів, інформація про вплив досліджуваних факторів була внесена в анкети для 66 суб'єктів. Така інформація була також внесена для 498 контролей. Позитивні відповіді про вплив шкідливих хімічних речовин були отримані для 20 випадків і 134 контролей, в тому числі бензину для 16 випадків і 82 контролей. Вплив органічних

Таблиця 1. Відношення шансів (ODDS RATIOS) (95% CI) розвитку лейкемії при впливі деяких хімічних агентів і участі в шкідливому виробництві*

	Контролі	%	Случаи	%	Відношення шансів (Odds ratio)	Нижня границя	Верхня границя	p-value
<i>Робота з одним из шкідливих хімічних речовин</i>								
Нєт	364	73,1	46	69,70	1			
Да	134	26,9	20	30,30	1,208	0,671	2,174	>0,50
Всього	498	100	66	100				
<i>В т.ч. бензином</i>								
Нєт	416	83,53	50	75,76	1			
Да	82	16,47	16	24,24	1,699	0,896	3,224	0,281
Всього	498	100	66	100				
<i>Другим шкідливим хімічним речовиною (пестицидами, органічними розчинниками, іншими)</i>								
Нєт	443	88,96	59	89,39	1			
Да	55	11,04	7	10,61	0,808	0,326	2,006	>0,50
Всього	498	100	66	100				
<i>Участь в шкідливому виробництві, в т.ч. хімічному или нафтогазовому</i>								
Нєт	426		60		1			
Да	72		6		0,629	0,389	1,028	0,178
Всього	498		66					

Примечание: * — стандартизовані по віку, області реєстрації і дозі облучення.

растворителей, пестицидов и других вредных химических веществ было отмечено в единичных случаях, что не позволило оценить возможный индивидуальный вклад этих веществ в риск развития лейкемии. Факт работы на вредном производстве был отмечен в 6 анкетах случаев (или их родственников) и в 72 анкетах контролей (или их родственников). В результате анализа данных рассчитанный OR при воздействии хотя бы одного из химических факторов в целом составил 1,21 (0,67; 2,17), в том числе при воздействии бензина 1,70 (0,90; 3,22). Участие во вредном производстве обусловило OR на уровне 0,63 (0,39; 1,03) (см. табл. 1).

Заключение. В результате проведенного анализа не установлено значимого дополнительного риска возникновения лейкемии среди участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы, связанного с воздействием химических агентов. Это может быть отражением объективной характеристики влияния изучаемого фактора на реализацию риска лейкемии среди УЛПА, или обусловлено малым числом наблюдений (общим числом случаев/контролей, и числом респондентов, ответивших положительно на вопросы анкеты, связанные с воздействием негативных производственных факторов). Расширение периода наблюдения с включением дополнительных данных за 2001–2005 гг. может изменить полученные на сегодняшний день оценки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні / В. Г. Бебешко, О. М. Коваленко, В. О. Бузунов та ін. // Журн. Академії медичних наук України. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 21–31.
2. Childhood leukaemia in Belarus, Russia and Ukraine following the Chernobyl power station accident: results from an international collaborative population-based case-control study / S. Davis, R. W. Day, K. J. Kopecky et al. // Int. J. Epidemiol. — 2005.
3. Исследования лейкемии и других гематологических заболеваний среди ликвидаторов в Украине вследствие Чернобыльской аварии (обзор основных результатов исследования за 2000–2004 гг.) / А. Е. Романенко, В. Г. Бебешко, Д. А. Базыка и др. // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: Зб. наук. праць. / НЦРМ АМН України. — 2005. — Вип. 11. — С. 307–313.
4. A case-control analysis of leukemia in accident emergency workers of Chernobyl / A. P. Konogorov, V. K. Ivanov, S. Y. Chekin et al. // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. — 2000. — Vol. 19. — P. 143–151.
5. Gudzenko N.A. Ledoshchuk B.A. Leukemia Risk Analysis in Chernobyl Accident Clean-up Workers in Ukraine // Proceed. of the 5th Internat. Conf. Probabilistic Safety Assessment and Management held. Osaka, Japan, November 27–December 1, 2000. — Osaka, 2000. — P. 2589–2594.
6. Гематологія: посібник / А. Ф. Романова, Я. І. Виговська, В. Є. Логінський та ін. За ред. А. Ф. Романової. — К.: Медицина, 2006. — 456 с.

7. *Mehlman M. A.* Dangerous and cancer-causing properties of products and chemicals in the oil refining and petrochemical industries. Part XXX: Causal relationship between chronic myelogenous leukemia and benzene-containing solvents // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2006. — Sep., 1076. — P. 110–119.
8. Risk of chronic myeloid and acute leukemia mortality after exposure to ionizing radiation among workers at four U.S. nuclear weapons facilities and a nuclear naval shipyard / *M. K. Schubauer-Berigan, R. D. Daniels, D. A. Fleming et al.* // *Radiat. Res.* — 2007. — Feb., 167 (2). — P. 222–232.
9. *Natelson E. A.* Benzene-induced acute myeloid leukemia: A clinician's perspective // *Am. J. Hematol.* — 2007. — Vol. 82 (9). — P. 826–830.
10. *Belson M., Kingsley B., Holmes A.* Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review // *Environ. Health Perspect.* — 2007. — Vol. 115 (1); January. — P. 138–145.

РОЛЬ ДЕЯКИХ ХІМІЧНИХ АГЕНТІВ В РЕАЛІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ЛЕЙКЕМІЇ В КОГОРТІ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Н. А. Гудзенко

ДУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, м. Київ

Дослідження було виконано в рамках Українсько-Американського наукового протоколу з вивчення лейкемії та інших гематологічних захворювань серед учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи (УЛНА) в Україні, і його метою було проаналізувати вплив деяких хімічних речовин на ризик розвитку лейкемії. Науковим дизайном було ретроспективне випадок-контроль епідеміологічне дослідження. Спостережувана когорта складалась із 110 645 УЛНА чоловічої статі. Інформація про вплив негативних чинників довкілля накопичувалась шляхом анкетування суб'єктів дослідження. Для аналізу можливого впливу факторів було розраховано співвідношення шансів розвитку лейкемії (Odds Ratio) за допомогою модуля G_{MBO} програмного пакету Epi_{sure}. Для виключення можливого впливу змішуючих або модифікуючих факторів на оцінки ризику, було проведено стандартизацію за віком, регіоном мешкання та дозою опромінення, розрахованою за методом RAD_{RUE}. В результаті аналізу даних, розрахований OR за впливу хоча б одного з хімічних речовин в цілому склав 1,21 (0,67; 2,17), в тому числі за впливу пального 1,70 (0,90; 3,22), інших хімічних агентів за винятком пального — 0,81 (0,33; 2,01). Участь у шкідливому виробництві зумовила OR на рівні 0,63 (0,39; 1,03). Виходячи з вищенаведеного, дослідженням не встановлено значущого додаткового ризику виникнення лейкемії, пов'язаного з впливом хімічних агентів.

Ключові слова: *учасники ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи, лейкемія, пальне, пестициди, органічні розчинники.*

ROLE OF SOME CHEMICALS FOR THE LEUKEMIA RISK REALIZATION IN THE CHORNOBYL CLEAN-UP WORKERS COHORT

N. A. Gudzenko

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

The investigation was performed in the framework of the Ukrainian-American scientific protocol for the study on leukemia and other hematological disorders in Chornobyl clean-up workers in Ukraine. Its goal was to analyze influence of some chemicals to the

leukemia risk. Retrospective case-control epidemiological study was the scientific design. Study cohort included 110 645 male clean-up workers. Data on the negative factors was collected via the study subjects interviewing. Odds Ratios (OR) were calculated using the GMBO module of the Epicure for the analysis of the possible negative agents influence. For the modifying or confounding effects exclusion the indices were adjusted by year of birth groups, residence and dose of the irradiation calculated with the RADRUE method. As a result OR for the chemical influence in total was 1.21 (0.67; 2.17). For the petrol alone it was 1.70 (0.90; 3.22). For the other chemicals excluding petrol OR was 0.81 (0.33; 2.01). Work at the dangerous factory brought the OR at the level of 0.63 (0.39; 1.03). Presented results do not evident for the significant additional leukemia risk, connected to the chemical agents influence.

Key words: *Chornobyl clean-up workers, leukemia, fuel, pesticides, organic solvents.*

УДК: 616.441-006-055.2:616-036.8:616-053.2

РЕЗУЛЬТАТИ РІЧНОГО ПОСТНАТАЛЬНОГО КАТАМНЕЗУ ЖІНОК, ОПЕРОВАНИХ НА ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ З ПРИВОДУ ДОБРОЯКІСНИХ ТА ЗЛОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, ТА ЇХ ДІТЕЙ

Ю. В. Давидова, Т. В. Куріліна, В. О. Бігасєва, Н. В. Кожухар

ДУ “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України”, м. Київ

Ключові слова: щитоподібна залоза, пухлини щитоподібної залози, післяпологовий катамнез, діти раннього віку.

За останні роки значно зросла частота патології щитоподібної залози (ЩЗ), яка потребує хірургічного лікування [2–4]. З огляду на важливу роль тиреоїдного гомеостазу в реалізації репродуктивної функції жінки, хірургічне видалення та наступне комбіноване лікування раку щитоподібної залози призводять до метаболічних порушень, які мають значення в усі періоди життя жінки, особливо в період максимального напруження всіх органів і систем — вагітності та післяпологового періоду. Найвність у матері важкого екстрагенітального захворювання, висока частота ускладнень вагітності у таких жінок (загроза переривання вагітності, плацентарна недостатність, дистрес плода), ускладнений перебіг пологів (слабкість родової діяльності, асфіксія плода), призводять до порушень процесу ранньої неонатальної адаптації, які мають значення для усього наступного життя дитини [1, 2, 4, 5]. Стан здоров'я і розвиток дітей раннього віку залежать від стану здоров'я їх батьків, характеру перебігу вагітності, пологів та факторів зовнішнього середовища.

Мета дослідження — провести аналіз річного постнатального катамнезу жінок, прооперованих на щитоподібній залозі з приводу доброякісних та злоякісних захворювань, розвитку їх дітей.

Матеріал та методи дослідження. Проведено обстеження 24 жінок після хірургічного лікування доброякісних захворювань ЩЗ (1-ша група). 48 жінок після комбінованого лікування раку щитоподібної залози склали 2-гу групу. Крім фізикального обстеження, вивчено їх лабораторні показники: рівень гемоглобіну (Cobos Mira), вміст ТТГ (набір для ІФА, лабораторія “Діла”). Проведено УЗД органів малого

тазу (Aloka-2000, датчик 7,5 МГц). Дітей, народжених цими жінками, було обстежено у віці 3, 6, 9 і 12 міс (відповідно 1А і 2А групи). Діти від матерів з прооперованою ЩЗ були оглянуті в епікризні терміни, проводився аналіз розробленої анкети feed-back. Враховувалися дані антропометрії, клінічного обстеження, консультації спільних фахівців, лабораторних досліджень. Проведено клінічне обстеження, лабораторне дослідження крові, аналізувалися історії розвитку новонароджених і диспансерні карти дітей. Експрес-оцінка неврологічного статусу була проведена в 3, 6, 9 і 12 міс. (Шкала INFANIB, Infant neurological battery) [3]. Шкала дає можливість на основі дослідження 20 ознак провести експрес-оцінку неврологічного стану дитини. При сумі балів до 4 міс життя 49–65 констатуються транзиторні зміни, що викликає необхідність додаткової консультації невролога, при сумі балів менше 48 — проведення нейросонографії з наступним консультуванням у неврологічній клініці. З 4 до 8 міс сума балів становить 55–71 і менше 54, з 8–12 міс — 59–82 і менше 58 відповідно. Групу порівняння склали 20 практично здорових жінок, розроджених у відділенні екстрагенітальної патології ДУ “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України”, котрі були запрошені на огляд в аналогічний термін, та їх діти.

Результати дослідження та їх обговорення. Дані про перебіг післяпологового періоду в обстежених жінок представлені в табл. 1.

З представлених даних видно, що у 2-й групі жінок визначається більша частота ускладнень, ніж в 1-й і контрольній групах. Можливо, це пов'язане з тим, що всім жінкам 2-ї групи проводилося блокування лактації, що сприяло порушенню обміну пролактину і знижувало ско-

Таблиця 1. Показники перебігу післяпологового періоду в жінок обстежуваних груп

Ускладнення	Група					
	1 (n=24)		2 (n=48)		контрольна (n=20)	
	абсолютна кількість	%	абсолютна кількість	%	абсолютна кількість	%
Субінволюція матки	2	8,3*	8	16,7*,**	—	—
Гематометра	1	4,2*	7	14,7*,**	—	—
Лактостаз	2	8,3	16	33,3*,**	1	5,0

Примітки: * — різниця достовірна відносно показників контрольної групи ($p < 0,05$); ** — різниця достовірна відносно показників 2 групи ($p < 0,05$).

рочувальну здатність міометрію за рахунок виключення підвищеного викиду окситоцину у відповідь на гіперпродукцію пролактину. Однак, і в 1-й групі жінок частота ускладнень перевищує показники контрольної групи, що доводить вплив метаболічних порушень на імунну систему породіллі.

Усі жінки 1-ї групи були оглянуті ендокринологом протягом перших 3 міс після пологів. При проведенні УЗД щитоподібної залози з 20 жінок після субтотальної резекції щитоподібної залози в 4 (20,0%) відмічено підвищення гідрофільності тканин. В жодної жінки не виявлено вузлових утворень або кист у ЩЗ, а також значного збільшення тиреоїдного залишку. З огляду на те, що збільшення об'єму ЩЗ до 30% від початкового в динаміці вагітності діагностовано в 21 (30,4%) з 69 вагітних, які були прооперовані на ЩЗ у зв'язку з доброякісними захворюваннями, було проведено УЗД контроль у 6 міс після пологів, який виявив, що інволюція тиреоїдного залишку до початкового рівня відбулася в 9 (45%) з 20 обстежених жінок.

Всім жінкам обстежуваних груп проведено дослідження рівня ТТГ і Т4 вільного через 6 місяців після пологів (табл. 2).

З представлених даних видно, що в 1-й групі через 6 міс після пологів існує тенденція до зниження функції щитоподібної залози, в 5 (20,8%) жінок рівень ТТГ перевищував 4,0 МОд/л, що вимагало корекції дози левотироксину. Такі зміни можуть бути пов'язані з тісним метаболічним зв'язком між рівнем пролактину і ТТГ (за рахунок спільного попередника — тироліберину). Тривалість грудного вигодовування в жінок 1-ї групи склала: до 3 міс — 12 (50,0%), до 6 міс — 8 (33,3%), до 9 міс — 4 (16,7%). У контрольній групі до 6 міс лактація підтримувалася в 18 (90,0%), до 12 міс — у 2 (10,0%) ($p < 0,05$).

Відновлення менструальної функції у всіх жінок 1-ї групи відбулося протягом $(38,6 \pm 6,8)$ днів після припинення лактації, що збігається з показниками контрольної групи $(36,3 \pm 5,6)$. 16 (66,7%) жінок зазначили

Таблиця 2. Рівень ТТГ і вільного тироксину в жінок обстежуваних груп

Група	ТТГ, МОд/л	Т4в, нмоль/л
1	$(3,4 \pm 0,7)$ *	$(124,8 \pm 3,7)$ *
2	$0,6 \pm 0,3$	—
Нормативні показники	$2,7 \pm 0,3$	$143,3 \pm 3,5$

Примітка. * — різниця достовірна відносно нормативних показників ($p < 0,05$).

тривалість першої менструації до $(8,2 \pm 1,2)$ днів і підвищену крововтрату. Надалі порушень менструальної функції виявлено не було. Під час УЗД органів малого тазу, яке було проведене через 12 міс після пологів, у таких жінок об'ємних утворень у малому тазі не виявлено.

З 24 жінок 1-ї групи підвищену стомлюваність після пологів відзначили 19 (79,2%), депресивний стан — 8 (33,3%). У контрольній групі підвищену стомлюваність відзначили 9 (45,0%), депресивних станів не помічено. Показники гемоглобіну в 1-й групі свідчили про наявність анемії I ступеня в 6 (25,0%) жінок і II ступеня — в 1 (4,2%).

Перехід жінок другої групи на супресивні дози левотироксину відразу після пологів дозволив досягти значної супресії вироблення ТТГ гіпофізом, що має принципове значення для прогнозу життя таких жінок.

Усі жінки після комбінованого лікування раку щитоподібної залози були обстежені ендокринологом. У 26 (54,2%) жінок, з урахуванням особливостей онкологічного процесу до вагітності, було проведено діагностичне сканування радіойодом у відповідний термін після пологів. У жодної жінки основної групи в післяпологовому періоді ознак рецидивування онкологічного захворювання не виявлено. Всі жінки 2-ї групи впродовж перших 2 міс після пологів були переведені на супресивні дози левотироксину, тому в них не проводилася підтримка лактації. Відновлення менструальної функції протягом місяця після припинення лактації відбулося в 36 (75%) жінок основної групи, протягом 2 міс в 12 (25%). Привертає увагу часта стомлюваність, слабкість у жінок 2-ї групи (до 75%). В 32 (66,7%) жінок основної групи відмічено зниження гематологічних показників (I–II ступінь анемії). Визначено високу частоту захворювань органів дихання — 41,7% (більше двох разів на рік).

За даними УЗД в 6 міс післяпологового періоду в жодної жінки не було виявлено об'ємних утворень у порожнині малого тазу; УЗ архітектоніка матки та придатків відповідала фізіологічним показникам. В однієї жінки основної групи в терміні 8 міс після пологів після використання засобу пост-коїтальної контрацепції розвинулася фолікулярна кіста, з приводу чого було проведено мікrohrіургічне лікування.

Зроблений аналіз стану здоров'я дітей першого року життя показав, що захворюваність дітей від матерів після комбінованого лікування раку щитоподібної залози значно вища, ніж у дітей практично здорових матерів (табл. 3).

Таблиця 3. Захворювання дітей на першому році життя

Захворювання дітей	Група					
	1А (n=24)		2А (n=48)		контрольна (n=20)	
	абсолютна кількість	%	абсолютна кількість	%	абсолютна кількість	%
Органів дихання	8	33,3*	22	45,8*,**	8	40,0
Анемія	5	20,8*	28	58,3*,**	1	5,0
Рахіт	1	4,2*	16	33,3*,**	—	—
Дисплазія тазостегнових суглобів	2	8,3*	12	25,0*,**	2	10,0
Шкірно-алергічні захворювання	12	50,0*	32	66,7*,**	4	20,0

Примітки: * — різниця достовірна відносно показників контрольної групи ($p < 0,05$);
** — різниця достовірна відносно показників 2А групи ($p < 0,05$).

Всі діти 1А і 2А групи були оглянуті ендокринологом протягом перших трьох місяців життя. В жодній дитини не помічено ознак тиреоїдної дисфункції. До 6 міс всім дітям 1А і 2А групи провели УЗД щитоподібної залози, ознак патології не виявлено. В одній дитини (2,1%) 2А групи у віці 6 міс виявлена лімфангіома лівої кисті, у віці 9 міс проведено хірургічне лікування з позитивним ефектом. Інших уроджених вад розвитку в дітей не виявлено.

У віці 3–6 міс дітям 1А і 2А груп проведено дослідження рівня ТТГ і Т4 вільного (показники порівнювалися з нормативними показниками отриманими раніше в ДУ “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України”). Дані представлені в табл. 4.

Таблиця 4. Показники тиреоїдного гомеостазу у дітей досліджуваних груп віком 6 місяців

Група дітей	ТТГ, МОд/л	Т4 в, нмоль/л
1А	2,7±0,3	132,9±3,7
2А	3,1±0,4	(129,6±3,4)*
Нормативні показники	2,5±0,5	146,2±3,2

Примітка. * — різниця достовірна відносно нормативних показників ($p < 0,05$).

З наведених даних видно, що у жодної дитини не виявлено ознак зниження функції ЩЗ, зменшення рівня вільного тетраїодтироніну в дітей 2А групи відносно середньозваженого нормативного показника не вказує на субклінічний гіпотиреоз, тому що нижньою межею нормативного показника є рівень 120 нмоль/л.

У віці 3 міс в 4 (16,7%) дітей 1А групи відмічені зміни кількісних та якісних характеристик неврологічного статусу. До 6 міс в 18 (75,0%) дітей психомоторний розвиток відповідав нормі. До 9 міс всі діти даної групи були неврологічно здорові.

Найчастіше в дітей 1А групи спостерігалися прояви токсичного дерматиту. Так, до 6 міс подібні прояви реєструвалися в 12 (50,0%) дітей, покращення клінічної картини вдалося досягти лише до 12 міс в 6 (25,0%) дітей. При цьому матері дитини рекомендувалися дієтичні обмеження, графік введення прикормів у таких дітей був змінений. Прояви рахіту помічено в 4 (16,7%) у віці 3 міс, до 6 міс після проведення відповідного лікування в жодної дитини ознак рахіту не виявлено. Слід зазначити, що всім дітям, у яких було виявлено зниження рівня кальцію в крові, призначалась рання профілактика рахіту вітаміном D₃.

У віці 3 міс в 12 (25,0%) дітей 2А групи помічені зміни кількісних і якісних характеристик неврологічного статусу (тремор кінцівок, аномальний м'язовий тонус — гіпотонія, дистонія, зміни характеристик уроджених автоматизмів, підвищення спонтанної рухової активності). До 6-місячного віку психомоторний статус відповідав нормі в 42 (87,5%) дітей. У віці 9–12 міс у жодної дитини не виявлено порушення психомоторного розвитку. Зміни неврологічного статусу в дітей можна пояснити прихованими метаболічними порушеннями та наслідками перенесеної хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода, які виникли внаслідок тривалої загрози переривання вагітності та сформованої плацентарної недостатності. У контрольній групі неврологічні ускладнення помічені лише в 1 дитини віком 3 міс. До 6–12 міс у дітей групи порівняння не виявлено змін неврологічного статусу.

При планових оглядах дітей 2А групи відмічена висока частота розвитку алергічних захворювань (атопічного дерматиту) та інших шкірних проблем (сухість шкіри) в 79,6% дітей у перші 3 міс життя. Незважаючи на проведені відповідні лікувальні заходи, до 12 міс життя в 41,7% дітей зберігалися прояви алергічних захворювань, що вимагало постійного спостереження і корекції порушень імунного статусу, дисбіозу та проявів мальабсорбції різного ступеня тяжкості. Протягом перших 6 міс життя виявлена тенденція до прогресивного

зниження гемоглобіну, гіповітамінозів в 62,5% дітей 2А групи. До 12 міс життя вдалося нормалізувати показники крові у всіх дітей 2А групи. Нормалізація показників червоної крові та корекція гіповітамінозних станів відзначалися лише після проведення лікувальних заходів щодо відновлення кишкового мікробіоценозу.

У половини дітей 2А групи виявлена схильність до паратрофії. В 41,7% — рахіт різного ступеня тяжкості, що вимагало призначення відповідних лікувальних доз вітаміну D. Варто врахувати, що внаслідок необхідності застосування супресивних доз левотироксину у матерів, всі діти основної групи перебували на штучному вигодовуванні із застосуванням сумішей, збагачених вітамінами, мікроелементами. Нормалізація розвитку кісткової системи (за даними УЗД ядер окостеніння) фіксувалася в 9–12 міс, тоді як у контрольній групі — у віці 5–6 міс.

Висновки.

1. Результати спостереження за жінками після комбінованого лікування раку щитоподібної залози протягом року після пологів показало, що в статусі здоров'я жінок у більшості випадків відхилень не виявлено.

2. Однак у дітей, народжених такими жінками, відмічено підвищення захворюваності, що вимагає розробки комплексної системи спостереження в перинатальному періоді та профілактики можливих порушень соматичного здоров'я протягом першого року життя.

3. Враховуючи наявність патології щитоподібної залози у матерів, доцільною є розробка системи диспансеризації таких дітей на період дитинства та підліткового віку, із залученням ендокринолога, невролога, психолога.

ЛІТЕРАТУРА

1. Давыдова Ю. В., Курилина Т. В., Мокрик А. Н. Особенности течения родов и периода постнатальной адаптации у новорожденных от матерей, получивших комбинированное лечение по поводу рака щитовидной железы // Буковинський мед. вісн. — 2001. — № 2–3. — С. 53–55.
2. Особенности эндокринной функции у беременных, оперированных на щитовидной железе / Ю. В. Давыдова, З. Б. Хоминская, В. М. Андреева, В. А. Бутаева // Здоровье женщины. — 2003. — № 3 (15). — С. 25–27.
3. Ellison P., Horn J., Browning C. Construction of an Infant Neurological International Battery (INFANIB) for Assessment of Neurological Integrity in Infancy // Physical Therapy. — 1995. — Vol. 65, N 9. — P. 1326–1331.
4. Total and free thyroid hormone concentrations in the neonatal period / A. Erenberg, R. Phelps, R. Lam, A. Fisher // Pediatrics. — 1999. — Vol. 53, № 211. — P. 234–256.
5. Thyroid function during pregnancy / C. R. Fantz, S. Dagogo-Jack, J. H. Ladenson, A. M. Gronowski // Clin. Chem. — 1999. — Dec. 45 (12). — P. 2250–2258.

6. Mooney C. J., James D. A., Kessenich C. R. Diagnosis and management of hypothyroidism in pregnancy / J. Obstet., Gynecol., & Neonat. Nurs. — 1998. — Vol. 27 (4) Jul.–Aug. — P. 374–380.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ГОДИЧНОГО ПОСТНАТАЛЬНОГО
КАТАМНЕЗА ЖЕНЩИН, ОПЕРИРОВАННЫХ
НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ
И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, И ИХ ДЕТЕЙ**

*Ю. В. Давыдова, Т. В. Курилина,
В. А. Битаева, Н. В. Кожухарь*

*ГУ “Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии АМН Украины”, г. Киев*

В статье представлены данные о результатах годичного послеродового наблюдения за женщинами, оперированными на щитовидной железе в связи с доброкачественными и злокачественными опухолями, а также результаты наблюдения за их детьми в эпикризные сроки. Анализ данных показал отсутствие рецидивов заболевания у матерей, осложнений со стороны репродуктивной функции, а также значительных изменений состояния здоровья детей раннего возраста, их физического и психического развития.

Ключевые слова: *щитовидная железа, опухоли щитовидной железы, послеродовый катамнез, дети раннего возраста.*

**RESULTS OF THE ONE YEAR POSTNATAL
CATAMNESIS OF WOMEN, OPERATED ON THYROID GLAND
DUE TO BENIGN AND MALIGNANT DISEASES,
AND THEIR CHILDREN**

*Yu.V. Davydova, T.V. Kurilina,
V. A. Bitavaeva, N.V.Kozhukhar*

*SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

The data concerning the results of the one year post partum follow-up of women, operated on thyroid gland due to benign and malignant tumors, and the results of the observation of their children in the determined terms are presented in the publication. The analysis of data obtained showed the absence of the recurrence of the thyroid disease and disorders of the reproductive function in mothers, as well as the absence of the significant disorders in health state, physical and nervous development in their children.

Key words: *thyroid gland, thyroid tumors, postnatal catamnesis, children of the early age.*

УДК 616.32/.33-092:612.014.482]-036.869-036.2

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОЦІНКА СТАНУ ТРАВНОГО КАНАЛУ В ЕВАКУЙОВАНОГО НАСЕЛЕННЯ У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ ВПЛИВУ РАДІАЦІЙНОГО ФАКТОРУ

І. В. Дац, Є. Я. Склярів, О. С. Ільчишин

*Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького, м. Львів*

Ключові слова: аварія на Чорнобильській АЕС, травний канал, евакуйовані, патологічна ураженість.

Захворювання травного каналу займають одне з провідних місць серед усіх захворювань у евакуйованого населення (ЕН) [1]. Найбільш поширеними є хронічний гастрит, дуоденіт, ерозивно-виразкові ураження гастро-дуоденальної зони [2]. Всі вони характеризуються хронічним перебігом, частими рецидивами та розвитком ускладнень [3]. З'явилися дані про зростання захворюваності на хронічний холецистит і хронічний гепатит [4, 5].

Мета даної роботи — вивчення в динаміці захворюваності та особливостей стану травного каналу в ЕН у віддалені терміни після впливу радіаційного фактору в 1996–2003 рр.

Для вивчення стану травного каналу в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, використовували фіброгастроуденоскопію (ФГДС) та ультрасонографію (УСГ).

Застосування інструментальних методів дослідження зумовлене тим, що в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, клінічні прояви захворювань були нечіткими, часто мав місце безсимптомний перебіг багатьох захворювань.

Дослідження клінічних проявів комбінованого (зовнішнього і внутрішнього) опромінювання різної щільності іонізації було проведено на контингенті обстежуваних — 118 ЕН з м. Прип'ять.

Усі пацієнти віднесені до категорії евакуйованих із зон з рівнем радіаційного забруднення I–II категорії, яких обстежували в два етапи: I етап — 1996 р., II етап — 2003 р.

Пацієнти здебільшого скаржились на сухість та гіркоту у роті, печію, метеоризм, нудоту, порушення випорожнень та ін. З розвитком

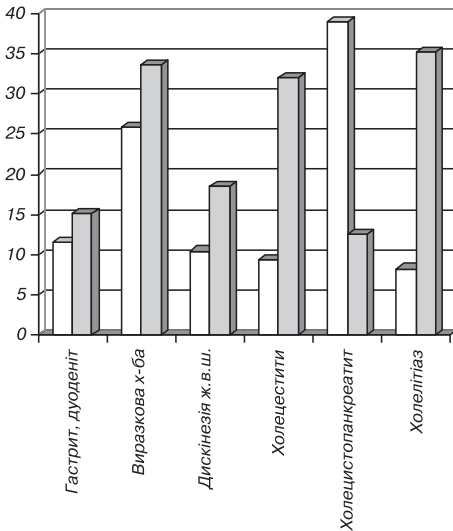


Рис. 1. Зміни рівнів патологічної ураженості хворобами травного каналу евакуйованих чоловіків та жінок за період 1996–2003 рр.: □ — чоловіки; ■ — жінки

основного захворювання збільшувалась кількість патологій в інших системах організму.

За період між медоглядами патологічна ураженість травного каналу у чоловіків зросла на 11,2%, а у жінок — на 22,5% (рис. 1).

За період 1996–2003 рр. найбільший приріст показників патологічної ураженості спостерігався з приводу виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки (на 25,8% у чоловіків і на 33,5% у жінок). Серед чоловіків зросла також захворюваність на холецистопанкреатит (на 38,9%) та холестит (на 9,4%). Серед жінок збільшилася кількість осіб, хворих на гастрит, дуоденіт (на 15,2%), холестит (на 32,0%), дискінезію жовчовивідних шляхів (на 18,5%), холелітіаз (на 35,2%) та холецистопанкреатит (на 12,5%).

Аналіз результатів проведених досліджень показав, що у 60,5% обстежених пацієнтів з діагнозами гастрит, дуоденіт при ФГДС спостерігалися гіперемія слизової оболонки, стійкий набряк, гіперплазія складок, наявність ерозій, рефлюкс дуоденального вмісту в шлунок та поліпоподібні зміни слизової оболонки.

При ФГДС-обстеженні пацієнтів з діагнозом виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки у 18,6% випадків виявлені виразки по малій кривизні округлої або овальної форми, розмірами від 3 до 8 мм, дно їх було гладке, покрите фібрином жовтого кольору.

При обстеженні пацієнтів з холецистопанкреатитом на ехограмі спостерігали нерівномірне потовщення та ущільнення стінок жовчного міхура. У 70% хворих була підвищеною ехогенність тканини підшлункової залози, у 42–48% хворих зазначено хвилястість контуру як результат наявності сполучної тканини. У 27% випадків підшлункова

залоза була зменшеною (стягування внаслідок фіброзу). У 22% хворих структура підшлункової залози була неоднорідною, що зумовлено наявністю осередків підвищеної ехогенності, розміщених хаотично по всій структурі органу. У 43% хворих спостерігалася нечітка контурація підшлункової залози від оточуючих тканин.

При УСГ у 28,9% пацієнтів з хронічним холециститом спостерігали нерівномірне потовщення та ущільнення стінок жовчного міхура, який мав як грушоподібну, так і грушоподібно-овальну форми. У 20–25% випадків виявили зменшення жовчного міхура, циркулярні та напівциркулярні перетинки. У 5–8% випадків спостерігали гіперехогенні включення, які трактували як холестеринові поліпи.

У 39,6% пацієнтів виявлена дискінезія жовчних шляхів, зокрема гіпермоторна дискінезія (15%).

При УСГ пацієнтів з жовчокам'яною хворобою в 48% випадків у жовчному міхурі натрапляли на перетинки та перегини як результати порушення його форми. Жовчеве каміння відображала гіперехогенна рухома структура з чіткими контурами і дистальною акустичною тінню.

Деякі камені виглядали “нещільними” — це трактували як наявність білірубінових та холестеринових солей. Конкременти до 3 мм у 48% пацієнтів не давали акустичної тіні. Доказами того, що це були конкременти, а не поліпи, було зміщення гіперехогенних структур при повертанні пацієнта.

Висновки. За 1996–2003 рр. підвищилась патологічна ураженість травного каналу в ЕН. Найбільше зросла серед чоловіків захворюваність на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки (+25,8%), холецистопанкреатит (+38,9%) та холецистит (+9,4%). Серед жінок найбільший приріст патологічної ураженості охоплював усі виділені нозологічні одиниці. Клінічний діагноз патологічної ураженості органів травного каналу підтверджений виявленням при ФГДС набряку слизової оболонки, гіперплазії складок, рефлюкс-гастриту, поліпоподібних утворів і виразок у шлунку та дванадцятипалій кишці. При УСГ жовчовивідних шляхів виявлене за зазначений період зростання патологічних змін, про що свідчить наявність перетинок та перегинів у жовчному міхурі, потовщення та ущільнення стінок і знаходження в багатьох випадках конкрементів.

За результатами обстеження органів травлення в евакуйованого контингенту можна стверджувати про зростання патології травного каналу та гепатобіліарної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Філіпов Ю. Н., Скурза І. Д. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення // Гастроентерологія. — 2005. — Вип. 36. — С. 9—17.
2. Стан травної системи у осіб, що зазнали радіаційного впливу, у віддалений період після аварії на ЧАЕС / Т. М. Ганич, О. М. Ганич, Н. В. Бабинець, Т. І. Горкавчук // Матер. XV з'їзду тер. України. — К.: СПД Коляда О. П., 2004. — С. 34.
3. Пиманов С. И., Макаренко Е. В. Хронический гастрит: достижения и проблемы последнего десятилетия // Клини. медицина. — 2005. — № 1. — С. 54—58.
4. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / Под ред. И. В. Маева. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 96 с.
5. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Что это такое? Как часто встречается? Как диагностируется и лечится? В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачам и пациентам / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, А. С. Ларин, С. В. Скопиченко. — К.: Твиса, 2005. — 193 с.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ЭВАКУИРОВАННОГО НАСЕЛЕНИЯ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ВЛИЯНИЯ РАДИАЦИОННОГО ФАКТОРА

И. В. Дац, Е. Я. Скляр, О. С. Ильчишин

Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, г. Львов

Изучено клинично-функціональне стан органів травлення у евакуйованих внаслідок аварії на ЧАЕС через 10–17 років після облучення. Використовано комплексне обстеження 118 пацієнтів в віці від 26 до 50 років і старше з патологією: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, дуоденит, холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, холелитиаз, холецистопанкреатит. При проведенні клінічно-інструментального обстеження відзначається збільшення патології органів травлення на 11,2% у чоловіків і на 22,5% — у жінок, що свідчить про зростання патології органів травлення і гепатобіліарної системи.

Ключевые слова: авария на Чернобыльской АЭС, пищеварительный канал, эвакуированные, патологическая пораженность.

CLINICAL AND FUNCTIONAL ASSESSMENT OF DIGESTIVE SYSTEM STATE OF EVACUEE POPULATION AT THE DISTANT PERIOD AFTER RADIATION FACTOR INFLUENCE

I. V. Dats, Y. Y. Skliarov, O. S. Ilchyshyn

Lviv National Medical University named by Danylo Galysky, Lviv

Clinical and functional state of digestive system of evacuee population due to Chornobyl NPP accident in 10–17 years after the exposure to radiation was studied. The complex investigation was performed in 118 patients at the age from 26 to 50 years and older with stomach and duodenal ulcer, gastritis, duodenitis, cholecystitis, biliary duct dyskinesia, cholelithiasis, cholecystopancreatitis. After carrying out the clinical and instrumental investigations an increase of digestive system pathology was registered by 11.2% (males) and by 22.5% (females), testifying to the increase of digestive and hepatobiliar system pathology.

Key words: the Chornobyl NPP accident, digestive channel diseases, evacuees, pathologic damage.

УДК 618.3:616.441-006.6:612.017.1

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ВАГІТНИХ, ОПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

В. Є. Дашкевич, С. В. Бабенко, Н. А. Вашенко

ДУ “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України”, м. Київ

Ключові слова: вагітність, рак щитоподібної залози, імунітет.

В 1986 році із зруйнованого атомного реактору Чорнобильської АЕС в каскаді викиду радіонуклідів була велика кількість радіоактивного йоду, що і призвело в післяаварійний період до збільшення частоти тиреоїдної патології, а головне — до неухильного зростання числа хворих на рак щитоподібної залози (ЩЗ) серед дітей та підлітків [1, 2]. Сьогодні питання щодо збереження репродуктивного здоров'я жінок після комбінованого лікування раку ЩЗ є надзвичайно актуальним. Причини зростання у цих жінок таких ускладнень вагітності і пологів, як невиношування, анемія, дистрес плода та затримка його росту, порушення ранньої постнатальної адаптації новонароджених залишаються недостатньо встановленими. Перспективним напрямком пошуку і визначення їх патогенезу виявилось вивчення ролі імунологічних реакцій, адже порушення їх функціонування є патогенетичним субстратом формування соматичної патології [3, 5]. Імунна система найбільш чутлива до дії іонізуючої радіації, вплив Чорнобильської катастрофи в усій своїй багатогранності позначився на імунологічних показниках [4]. Динаміка цих показників відразу після аварії і через 20 років має свої особливості, обумовлені дозою опромінення, хоча й не завжди з чіткою кореляцією, наявністю супутньої соматичної патології, соціальних та економічних факторів. В літературі відсутні роботи, які висвітлювали б стан імунної системи протягом вагітності у жінок, оперованих на щитоподібній залозі з приводу раку (РЩЗ).

Метою даної роботи було вивчення особливостей імунологічного статусу жінок, оперованих з приводу раку щитоподібної залози.

Матеріали та методи дослідження. Під нашим наглядом знаходились 38 жінок, оперованих з приводу раку ЩЗ, із них у 3 хворих тиреоїдектомія виконана під час вагітності, а радіойодтерапія — після пологів.

У 37 (97,37%) — тиреоїдектомія, у 1 (2,63%) — часткове видалення щитоподібної залози.

Контрольну групу склали 30 соматично здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Вік вагітних основної і контрольної груп коливався від 20 до 36 років. Тривалість післяопераційного спостереження складала від 1 до 14 років. Слід відмітити, що перші пологи мали відбутися у 29 вагітних, в тому числі у 1 хворої після тривалого лікування неплідності, не пов'язаного з РЩЗ. У 9 хворих після комбінованого лікування РЩЗ мали бути повторні пологи.

Проведено вивчення вмісту тиреотропіну (ТТГ), трийодтироніну (Т3) та тироксину (Т4) в крові матері радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів “Immunotech” (Чехія).

Оцінка імунного статусу включала визначення субпопуляцій лімфоцитів методом двокольорової проточної флюорометрії за допомогою наборів моноклональних антитіл фірми “Сорбент” (Москва). Визначали Т-лімфоцити (CD3), В-лімфоцити (CD19), природні кілери (CD16-56), Т-хелпери (CD3 CD4), Т-кілери-супресори (CD3 CD8). Рівні Ig A, M, G визначали за Mancini et al. (1969). Групу порівняння склали 20 соматично здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз отриманих даних показав, що відсутність щитоподібної залози — це патологічний фон, який спричиняє розвиток різноманітних ускладнень. Найбільш частим ускладненням була загроза переривання вагітності (76,3%), анемія супроводжувала вагітність у 55,2% випадків, привертає увагу й висока частота плацентарної недостатності, єдиними проявами якої є дистрес плода (34,2%) і затримка його росту (23,6%). Серед ускладнень пологів слід відмітити несвоєчасне відтікання навколоплодових вод (26,3%).

Результати вивчення тиреоїдного гомеостазу у вагітних після комбінованого лікування РЩЗ демонструють явища гіпотиреозу, особливо в другому триместрі вагітності, що може бути пов'язано зі збільшеною продукції естрогенів, які збільшують вміст транспортних білків, що зв'язують екзогенний тироксин [5]. Тому лікування левотироксином у вагітних повинно проводитися під старанним контролем лабораторних показників [3].

Результати вивчення стану лімфоцитарних субпопуляцій при фізіологічній вагітності свідчать про деяке зниження кількості Т- і В-лімфоцитів (Т-лімфоцити — $(61,3 \pm 3,1)$ в першій половині вагітності і

($59,8 \pm 3,7$)% — в другій та В-лімфоцити — ($15,8 \pm 2,36$) і ($14,83 \pm 1,56$)% відповідно), що, можливо, зумовлено гормональним впливом фетоплацентарного комплексу з імунодепресивною дією, що є важливим для створення оптимальних умов нормального розвитку плода.

У жінок, оперованих з приводу раку щитоподібної залози, зазнають суттєвих змін субпопуляції лімфоцитів, відбувається пригнічення генерації основних субпопуляцій CD4 та CD8. Так, рівень CD4 хелперних лімфоцитів достовірно знижений уже в першій половині вагітності — ($29,8 \pm 2,65$)% порівняно з даними жінок з фізіологічною вагітністю — ($44,9 \pm 2,89$)% клітин, ($p < 0,05$). Для другої половини вагітності також характерно зменшення кількості CD4 лімфоцитів.

Дещо інші зміни в кількісному складі другої важливої субпопуляції лімфоцитів, а саме: CD8, рівень яких як в першій, так і в другій половині вагітності знижений порівняно з показниками контрольної групи (($23,28 \pm 2,32$) і ($39,9 \pm 3,68$)%, відповідно, ($p < 0,05$), що має велике значення, враховуючи роль даної субпопуляції в реалізації пологів та захисту від вірусної інфекції. Суттєвих змін зазнає і кількісний вміст В-лімфоцитів (CD19), особливо в першій половині вагітності ($8,32 \pm 2,63$) і ($15,8 \pm 2,36$)% відповідно, $p < 0,05$), в другій половині їх рівень такий, як у жінок з фізіологічною вагітністю, що пояснюється компенсаторною активацією генерації В-клітинної ланки імунітету.

Для розвитку вагітності та перебігу пологів велике значення має субпопуляція натуральних кілерів (NK-клітини). В першій половині вагітності у жінок основної групи рівень їх зростає, на відміну від перебігу фізіологічної вагітності ($14,61 \pm 3,15$)% і ($11,8 \pm 1,6$)%. Це може свідчити про те, що при порушенні тиреоїдного гомеостазу відбувається активація NK-клітин, як компенсаторна реакція імунної системи на зменшення рівня інших популяцій лімфоцитів, про що повідомлялось раніше. Подальший перебіг вагітності супроводжується стабілізацією і наближенням до рівня клітин, який характерний для здорових вагітних. Цей факт можна пояснити тим, що хворі з РЩЗ до вагітності отримували надмірні (супресивні) дози тироксину, що компенсувало типову для гіпотиреозу відносну гіпотироксинемію першої половини вагітності та позитивно впливало на імунітет, що має важливе значення в нормальному перебізі вагітності.

Таким чином, у даного контингенту вагітних відбувається пригнічення Т- і В-клітинного імунітету в першій половині вагітності, Т-клітинного — в другій половині та збереження NK-клітинної ланки впродовж вагітності.

Вивчення показників гуморального імунітету показало, що концентрація IgG знижена як в першій половині вагітності — $(8,13 \pm 1,23)$ і $(14,34 \pm 1,03)$ г/л відповідно ($p < 0,05$), так і в другій — $(8,55 \pm 2,51)$ і $(12,06 \pm 0,81)$ г/л ($p < 0,05$).

Можливо припустити, що відзначене нами зниження IgG у таких хворих обумовлено порушенням процесів антитілоутворення, змінами перфузійної та синтезуючої функції плаценти, підвищеним переходом через плаценту імуноглобулінів цього класу та збільшенням екскреції їх з сечею. Крім того, оскільки IgG належить до основного класу імуноглобулінів і відповідальний за антибактеріальний імунітет, зниження його рівня у хворих з порушеним тиреоїдним гомеостазом, може свідчити про пригнічення імунологічної реактивності організму таких вагітних. Концентрація IgA, навпаки, дещо підвищена в першій половині вагітності — $(1,55 \pm 0,41)$ і $(1,18 \pm 0,05)$ г/л відповідно, а в другій відзначається тільки деяка тенденція до зниження по відношенню до здорових вагітних — $(1,61 \pm 0,35)$ і $(1,9 \pm 0,5)$ г/л. Рівень IgM також знижений, але недостовірно — $(1,21 \pm 0,35)$ і $(1,6 \pm 0,28)$ г/л. Таким чином, у вагітних, оперованих з приводу раку щитоподібної залози, не лише клітинний, а й гуморальний імунітет зазнає суттєвих змін, а саме: розвивається дизімуноглобулінемія, відбувається гальмування синтезу IgG, незначне підвищення IgA, зменшення рівня IgM, що залежить від взаємодії T- і B-лімфоцитів, кількість яких зменшується у такого контингенту вагітних.

Показники рівнів імунних комплексів коливались від $(0,65 \pm 0,06)$ до $(3,18 \pm 0,43)$ мг/мл в першій половині вагітності та від $(1,17 \pm 0,21)$ до $(3,89 \pm 0,52)$ мг/мл — в другій половині, що свідчить про наявність порушень в білковому складі сироватки крові. Слід підкреслити, що підвищення імунних комплексів супроводжувалось збільшенням частоти ускладнень вагітності.

Висновки.

1. У вагітних, оперованих з приводу раку щитоподібної залози, виявляються виражені порушення в клітинному та гуморальному імунітеті, про що свідчить достовірне зменшення як кількості субпопуляцій лімфоцитів, так і зменшення рівня B-лімфоцитів та імуноглобулінів класу IgG при зростанні рівня натуральних кілерних клітин.

2. Отримані дані вказують на необхідність корекції імунних порушень та ліквідації дисбалансу в складі як лімфоцитів, так і імуноглобулінів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богданова Т. Н. Статистика и морфологическая характеристика рака щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС // Эндокринология. — 1997. — №1. — С. 49-63.
2. Дашкевич В. Е., Давыдова Ю. В. Рак щитовидной железы и беременность // Международный мед. журн. — 2006. — Т. 12, № 3. — С. 70-75.
3. Дифференцированный рак щитовидной железы: беременность и роды / Е. В. Епштейн, В. Э. Дашкевич, В. А. Олейник и др. // Здоровье женщины. — 2004. — № 3. — С. 63-67.
4. Чумак А. А., Базыка Д. А. Взаимодействие иммунной и нервной системы при формировании отдаленных последствий облучения // Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле. — К., 1995. — С. 80-81.
5. Lewy-Trenda I. Estrogen and progesterone receptors in neoplastic and non-neoplastic thyroid lesions // Pol. J. Pathol. — 2002. — N 53 (2). — P. 67-72

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Е. Дашкевич, С. В. Бабенко, Н. А. Ващенко

ГУ “Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины”, г. Киев

В работе представлены результаты изучения показателей системы иммунитета у 38 женщин, оперированных на щитовидной железе по поводу рака. Выявлены достоверные изменения иммунологических реакций у беременных с данным видом патологии. Полученные результаты позволяют объяснить осложненное течение беременности с иммунных позиций, а также указывают на необходимость включения в патогенетическую терапию таких больных иммунотропных препаратов.

Ключевые слова: *беременность, рак щитовидной железы, иммунитет.*

THE PECULIARITIES OF IMMUNE SYSTEM OF PREGNANT, OPERATED FOR THYROID CANCER

V. E. Dashkevich, S. V. Babenko, N. A. Vashenko

*SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

The immune system indices in 38 women, operated because of thyroid gland cancer were studied. The reliable changes of immune responses in pregnant with this pathology were revealed. The results obtained allow to consider the complicated period of pregnancy from immune positions, and show the necessity of including the immune medications into the pathogenic therapy in these patients.

Key words: *pregnancy, thyroid cancer, immunity.*

УДК 57:51-76; 57.02.001.57

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕГУЛЯЦИИ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗА В ЭРИТРОЦИТАХ ПРИ АДАПТАЦИИ К ДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

Г. А. Долинский

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев*

Ключевые слова: *ионизирующая радиация, антиоксидантный гомеостаз, электрон-транспортные процессы, эритроциты, математическое моделирование.*

Адаптивные реакции биологических систем различных уровней организации — от молекулярно-генетического до организменного — неразрывно связаны с процессами окислительного метаболизма, в ходе которых постоянно образуются высокоактивные свободнорадикальные продукты, способные легко вступать в реакции со множеством внутриклеточных веществ, в том числе, в жизненно важных макромолекулами нуклеиновых кислот и белков [1]. Динамическое равновесие активности прооксидантов и антиоксидантов достигается как за счет многоступенчатости и разветвленности самой системы их реакций, так и за счет специальных механизмов, нивелирующих транзиторные сдвиги этого баланса внутри клеток, тканей, а также организма в целом [2]. По современным представлениям, биохимические механизмы антиоксидантной защиты (АОЗ) составляют сложную систему, которая поддерживает концентрацию активных интермедиатов кислорода, оксида азота, продуктов перекисного окисления липидов и других свободных радикалов на стационарном, безопасном уровне, а также мобилизуется в ходе развития долговременной адаптации к экстремальным воздействиям. Однако, несмотря на пристальное внимание, уделявшееся изучению этих процессов в последние десятилетия, существующие методические подходы все же не дают возможности системной оценки антиоксидантного ресурса организма [3]. В этой связи особый интерес вызывают исследования роли эритроцитов в обеспечении редокс-гомеостаза, поскольку, обладая превышающим собственные физиологические потребности антиоксидантным потенциалом, они вносят существенный вклад в поддержание окислительно-восстановительного

равновесия в тканях [4]. Очевидно, что эритроцитарное звено АОЗ должно реагировать и на облучение организма, так как при воздействии ионизирующей радиации в малых дозах на эукариотические клетки основная часть энергии излучения, передаваемой биомолекулам, идет на образование окислительных радикалов [5].

С учетом изложенного, целью нашей работы было построение обобщенной математической модели регуляции электрон-транспортных процессов в эритроцитах, отражающей динамические характеристики системы АОЗ в ходе адаптации к действию стрессоров малой силы, в том числе ионизирующей радиации.

Методика исследования. Метаболизм окислительных радикалов и антиоксидантов в клетках и тканях организма происходит в соответствии с их концентрационными градиентами [6]. Следовательно, образующиеся при этом потоки редокс-метаболитов через клеточную мембрану можно описать при помощи системы дифференциальных уравнений [7]. Рассматривая поддержание антиоксидантного гомеостаза как биологическую систему управления, для отображения основных ее свойств мы использовали передаточную функцию и отыскивали переходную характеристику при скачкообразном возмущающем воздействии [8].

Результаты исследования и их обсуждение. Предположим, что под действием облучения в тканях смещается прооксидантно-антиоксидантное равновесие и возникает избыточная концентрация окислительных радикалов C_{ox} . Трансмембранный перенос окислительно-восстановительных эквивалентов, для характеристики которого введем коэффициент μ , приводит к тому, что в цитоплазме эритроцита объемом V_{er} создается эффективная концентрация прооксидантов C_{er} , для нейтрализации которых необходимо затратить соответствующее количество восстановительных эквивалентов C_{red} за счет использования их внутриклеточного ресурса Q_{red} (рис. 1).

Тогда потенциальную антиоксидантную активность эритроцита можно рассчитать, используя выражение:

$$Q_{red} = V_{er} \cdot \alpha \frac{dC_{red}}{dt}, \quad (1)$$

где dC_{red}/dt — скорость, с которой расходуются восстановительные эквиваленты; α — обобщенный коэффициент, характеризующий активность антиоксидантной системы и определяемый ее ресурсами.

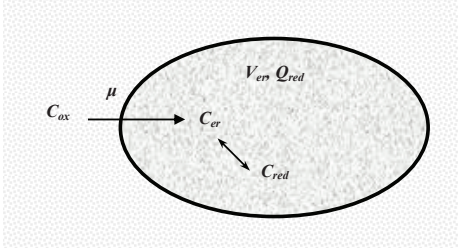


Рис. 1. Схема потоков окислительно-восстановительных эквивалентов между эритроцитом и облученной тканью: C_{ox} — концентрация окислительных радикалов в ткани; μ — коэффициент трансмембранного переноса; V_{er} — объем эритроцита; Q_{red} — общий ресурс восстановительных эквивалентов в эритроците; C_{er} — концентрация окислительных радикалов в эритроците; C_{red} — концентрация восстановительных радикалов в эритроците

Таким образом, создаются потоки окислительно-восстановительных эквивалентов, суммарно описываемые уравнением:

$$V_{er} \frac{dC_{er}}{dt} = \mu \cdot (C_{ox} - C_{er}) + V_{er} \cdot \alpha \frac{dC_{red}}{dt}, \quad (2)$$

которое преобразуется к стандартному виду, устанавливающему связь между входными (C_{ox} , Q_{red}) и выходными (C_{er}) параметрами системы управления первого порядка, имеющей постоянную времени $T=V_{er}/\mu$:

$$H(s) = k \cdot \frac{\alpha Ts + 1}{Ts + 1}. \quad (3)$$

Воспользовавшись методом преобразования Лапласа, запишем передаточную функцию этой системы:

$$T \cdot \frac{dC_{er}}{dt} + C_{er} = C_{ox} + \alpha T \cdot \frac{dC_{red}}{dt}, \quad (4)$$

где k — коэффициент, зависящий от содержания эритроцитов в единице объема.

Рассматривая облучение как ступенчатое воздействие и произведя обратное преобразование, получим переходную характеристику вида:

$$y(t) = k \cdot [1 - (1 - \alpha) \cdot e^{-t/T}], \quad t > 0. \quad (5)$$

График этой функции в координатах $y(t)/k - t/T$ может отличаться, в зависимости от значения коэффициента α (рис. 2).

Проведенные нами ранее исследования позволяют интерпретировать полученные результаты следующим образом [9]:

- 1) если $\alpha=1$, ресурсы системы АОЗ эритроцитов достаточны и реакция на вызванную облучением свободнорадикальную нагрузку адекватна;

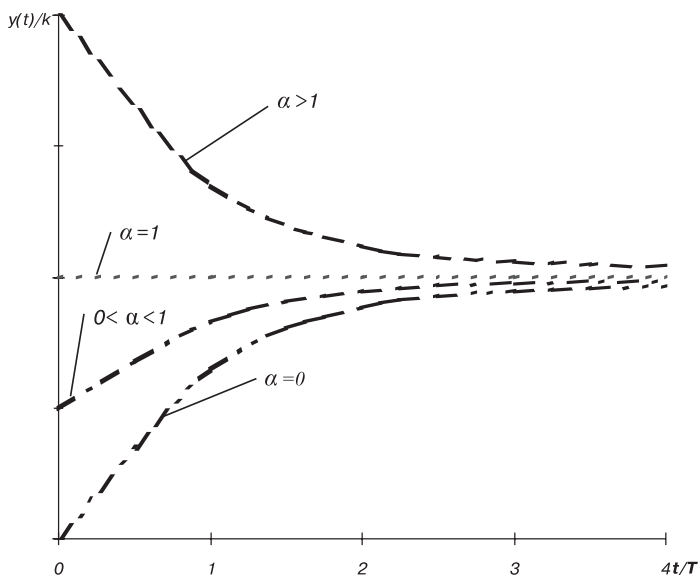


Рис. 2. Зависимость динамики реакции на облучение от состояния системы АОЗ эритроцитов: α — обобщенный коэффициент, характеризующий антиоксидантную активность; T — постоянная времени системы; k — коэффициент, зависящий от содержания эритроцитов в единице объема

- 2) если $\alpha > 1$, система АОЗ эритроцитов находится в активированном состоянии и проявляет гиперреакцию на свободнорадикальную нагрузку;
- 3) если $0 < \alpha < 1$, то ресурс антиоксидантной системы эритроцитов недостаточен, хотя она все еще реагирует на окислительную нагрузку;
- 4) если $\alpha = 0$, то антиоксидантная система эритроцитов находится в декомпенсированном состоянии.

Выводы. Поскольку подобные зависимости можно выявлять при клинико-экспериментальном исследовании крови, использование предложенной модели представляется перспективным для оценки адаптационных ресурсов облученного организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В. А. Роль перекисного окисления в механизме стресса // Физиол. журн. — 1989. — Т. 35, № 5. — С. 85–97.

2. Чекнев С. Б. Активные метаболиты кислорода в обеспечении и контроле естественных цитотоксических реакций // Вестн. Российской Академии мед. наук. — 1999. — № 2. — С. 10–15.
3. Величковский Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестн. Российской Академии мед. наук. — 2001. — № 6. — С. 45–52.
4. Siems W. G., Sommerburg O., Grune T. Erythrocyte free radical and energy metabolism // Clin. Nephrol. — 2000. — Vol. 53, № 1 (Suppl). — P. S9–S17.
5. Кудряшов Ю. Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). — М.: Физматлит, 2004. — 448 с.
6. Свободные радикалы в живых системах / Ю. А. Владимиров, О. А. Азизова, А. И. Деев и др. // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. — М.: ВИНТИ, 1991. — Т. 29.
7. Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях: Пер. с англ.— М.: Мир, 1983. — 400 с.
8. Милсум Дж. Анализ биологических систем управления: Пер. с англ. — М.: Мир, 1968. — 504 с.
9. Використання екстракорпорального опромінення еритроцитів для прогнозування індивідуальної реакції на радіотерапію / С. В. Антипова, Г. А. Долинський, Л. П. Чибісов та ін. // Укр. радіол. журн. — 2004. — Т. XII, вип. 2. — С. 140–141.

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ РЕГУЛЯЦІЇ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ В ЕРИТРОЦИТАХ ПРИ АДАПТАЦІЇ ДО ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ

Г. А. Долинський

*Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ*

Розглянута реакція біологічної системи управління, яка описана на основі математичної моделі редокс-гомеостазу еритроцитів впродовж адаптації до впливу іонізуючої радіації. Запропонована оцінка функціональних ресурсів цієї системи в залежності від динаміки її відгуку на дію стресора.

Ключові слова: іонізуюча радіація, антиоксидантний гомеостаз, електрон-транспортні процеси, еритроцити, математичне моделювання.

MATHEMATICAL MODELING OF REDOX-HOMEOSTASIS CONTROL IN ERYTHROCYTES DURING ADAPTATION TO IONIZING IRRADIATION

G. A. Dolytsky

*R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

The adaptive response of biological control system, which had been formulated on the base of the erythrocytes redox-homeostasis mathematical model was considered concerning to ionizing irradiation. The system's functional capability estimation depending on the dynamics of its response to a stressor was proposed.

Key words: ionizing radiation, antioxidant homeostasis, electron transport, erythrocytes, mathematical modeling.

УДК [57 + 61]: 599: 539.1.047: 577.334

СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ — СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ НА ФОНЕ ЭУ- И ГИПЕРТЕРМИИ

Г. А. Долинский¹, Р. Ф. Федорцева², Н. К. Родионова¹,
А. П. Бурлака¹, И. И. Ганусевич¹, Н. А. Дружина¹

¹ *Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев, Украина*

² *Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Ключевые слова: *ионизирующая радиация, гипертермия, периферическая кровь, сосудистый эндотелий, антиоксидантная защита, структурно-метаболический гомеостаз.*

Многочисленные клинико-эпидемиологические исследования, проводимые среди участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС и проживающего в прилегающих районах населения, указывают на крайне высокую распространенность общесоматической патологии, связанной с дисфункцией нервной, эндокринной и сосудистой систем [1]. Эти расстройства вполне обоснованно могут быть отнесены к отдаленным последствиям низкодозового облучения, хотя некоторые авторы отвергают их радиационную природу, ссылаясь на канонические положения классической радиобиологии [2]. Главными аргументами, приводимыми в таких случаях, служат отсутствие четкой зависимости “доза—эффект” в диапазоне малых доз, а также представления о высокой радиочувствительности клеток лишь в быстро обновляющихся тканях. Однако именно ткани с низким уровнем клеточного обновления (нервная, мышечная, сосудистый эндотелий и др.) являются критическими при развитии соматических радиационных последствий. В неоднократно воспроизводимых исследованиях на клетках разных малообновляющихся тканей млекопитающих, в частности, на эндотелиоцитах кровеносных сосудов, обнаружены особого рода радиационные эффекты, не зависящие от митоза. Они длительно персистируют, не имеют специфических качественных отличий, но количественно усиливаются на фоне других воздействий, например тепловых, либо

повышенной функциональной нагрузки и, по-видимому, связаны с триггерной сменой установки гомеостаза в сторону преобладания дистрофических процессов [3].

Учитывая вышеизложенное, **целью** настоящей работы было изучение механизмов, обуславливающих взаимозависимость реакций периферической крови и сосудистого эндотелия на облучение организма ионизирующей радиацией.

Материалы и методы исследования. Использовали экспериментальные модели однократного внешнего облучения (40 животных) и длительного внутреннего облучения (120 животных).

Первую серию экспериментов проводили на мышах близких по радиочувствительности линий С₃Н (n=19) и Balb/cJ (n=21), которых содержали в стандартных условиях вивария при 22–25°C либо при гипертермии 30–33°C. Общее внешнее облучение в сублетальной дозе осуществлялось на аппарате для глубокой рентгенотерапии РУМ-17: напряжение на трубке 200 кВ, ток 10 мА, фильтры 0,5 мм Cu + 1 мм Al, кожно-фокусное расстояние 40 см, мощность экспозиционной дозы 0,15 мА/кг, экспозиционная доза 129 мКл/кг.

Определяли количественный и качественный состав форменных элементов, на основании показателей хемилюминесценции и каталазной активности крови оценивали ресурсы системы антиоксидантной защиты [4–6].

Вторую серию экспериментов проводили на крысах линии Wistar: 60 животных ежедневно получали с кормом по 5 кБк ⁹⁰Sr, 60 интактных животных, содержавшихся в аналогичных условиях, служили для контроля. На 30-й день, когда суммарная поглощенная в тканях доза достигала 5 сГр, измеряли скорость генерирования супероксидных радикал-анионов (O₂⁻) и содержание оксида азота (NO) в стенке аорты методом электронного парамагнитного резонанса при использовании спиновых ловушек, а также активность матриксных металлопротеиназ (ММП) методом зимографии [7].

Результаты обрабатывали на персональном компьютере при помощи пакета анализа данных Microsoft Excel с использованием методов вариационной статистики [8].

Результаты исследования и их обсуждение. После общего внешнего облучения на фоне эутермии в периферической крови мышей наблюдались лейкопения и лимфопения, появление значительного числа нейтрофилов с признаками внутриклеточной дегенерации (кариолизис, кариорексис, кариопикноз, вакуолизация цитоплазмы).

Гемограма на фоні гіпертермії отличалась лишь некоторым лимфоцитозом. Последующее облучение сопровождалось несколько большей лейкопенией, но менее выраженной лимфопенией, чем при обычном температурном режиме, и почти полным отсутствием морфологически измененных клеток. В целом комплекс изменений со стороны периферической крови, как при изолированном, так и при сочетанном воздействии обоих стрессоров, соответствовал основным отличительным признакам внутриклеточной репаративной регенерации лейкоцитарного звена, наблюдаемым у облученных млекопитающих и человека [9, 10].

Обнаружена также взаимосвязь между популяционной динамикой форменных элементов крови и состоянием системы антиоксидантной защиты (рис. 1), которая, по современным представлениям, играет важную роль в развитии адаптационных реакций [11]. Исходя из этого, можно предполагать, что степень депопуляции определялась эффективностью компенсаторно-восстановительных процессов, а не пролиферативной гибелью клеток.

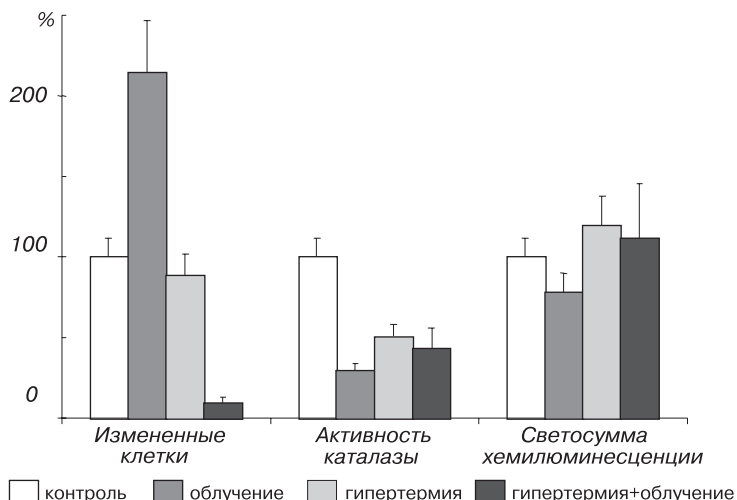


Рис. 1. Реакция лейкоцитарного звена и системы антиоксидантной защиты, наблюдаемая в периферической крови мышей через 1 сутки после изолированного и сочетанного действия стрессоров

О механизмах межтканевой интеграции в обеспечении структурно-метаболического гомеостаза можно судить на основании наблюдений в ходе длительного внутреннего облучения при поступлении в организм ^{90}Sr .

Гематологические показатели отличались лабильностью, в совокупности носили, как и при внешнем облучении, компенсаторно-приспособительный характер: наблюдалась выраженная гиперпролиферативная реакция, лейкоцитоз за счет лимфоцитарной и гранулоцитарной фракции, увеличение числа патологически измененных клеток.

Одновременно в стенке аорты обнаружено повышение скорости генерирования O_2^- и концентрации NO , а также активности MMP (рис. 2).

Очевидно, истощение антиоксидантного ресурса периферической крови при непрерывном действии малых доз ионизирующей радиации существенно увеличивает вероятность флуктуаций метаболических потоков, создающих условия для формирования клеточной гипоксии в сосудистом эндотелии, ее аутокаталитического углубления и активации

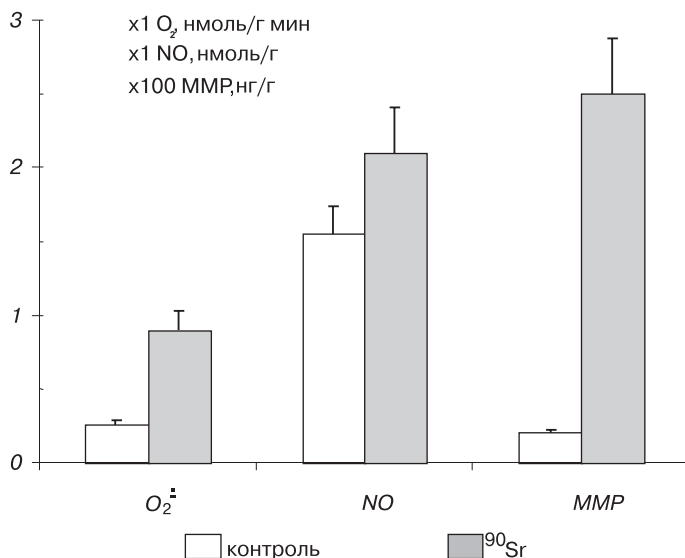


Рис. 2. Скорость генерирования O_2^- , концентрация NO и активность MMP в стенке аорты крыс после внутреннего облучения ^{90}Sr

латентних форм матричних металлопротеїназ. Поскольку все типы NO-синтаз при повреждении радикальными формами кислорода приобретают способность генерировать супероксидные радикал-анионы, происходит ремоделирование стенки сосудов вследствие непосредственного влияния O_2^- , атакующих ее структурные компоненты, и опосредованно — за счет повышения активности MMP [12]. Этим вполне объясняется наибольшая выраженность депопуляции в сосудистом эндотелии по сравнению с другими малообновляющимися тканями, где пострadiационное повышение уровня смертности клеток не может компенсироваться за счет клеточной пролиферации.

Вывод. Таким образом, при действии на организм ионизирующего излучения периферическая кровь и сосудистый эндотелий реагируют как единая система, в которой протекают взаимозависимые компенсаторно-восстановительные процессы, направленные на поддержание структурного и антиоксидантного гомеостаза, а недостаточная их эффективность может быть одним из ведущих факторов в патогенезе пострadiационных циркуляторных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Чернобыльская атомная электростанция — Славутич: медицинские аспекты* / В. Г. Бешко, А. В. Носовский, Д. А. Базыка и др. — К.: Вища школа, 1996. — 368 с.
2. *Международный симпозиум “Хроническое радиационное воздействие: медико-биологические эффекты”* // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2006. — Т. 51, № 2. — С. 23–35.
3. *Особые клеточные эффекты и соматические последствия облучения в малых дозах* / И. Б. Бычковская, Р. Ф. Федорцева, П. В. Антонов и др. — С-Пб: “СПИКС”, 2006. — 152 с.
4. *Руководство по клиническим лабораторным исследованиям* / Осн. В. Е. Предтеченским / Под. ред. Л. Г. Смирновой, Е. А. Коста. — М.: Медгиз, 1960. — 963 с.
5. *Хемилуминесценция крови при радиационном воздействии* / Я. И. Серкиз, Н. А. Дружина, А. П. Хриенко и др. — К.: Наук. думка, 1989. — 176 с.
6. *Метод определения активности каталазы* / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
7. *Effects of radical oxygen species and NO: formation of intracellular hypoxia and activation of matrix metalloproteinases in tumor tissues* / A. P. Burlaka, E. P. Sidorik, I. I. Ganusevich, S. P. Osinsky // Exp. Oncol. — 2006. — Vol. 28, No. 1. — P. 49–53.
8. *Лакин Г. Ф.* Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
9. *Тимошевский А. А., Гребенюк А. Н., Калинина Н. М.* Реакция нейтрофилов периферической крови у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС на дополнительное радиационное воздействие in vitro // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2001. — Т. 46, № 4. — С. 28–32.
10. *Антонишкис Ю. А.* Сегментация ядер нейтрофилов как компенсаторная реакция системы крови на воздействие ионизирующего излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2006. — Т. 51, № 6. — С. 5–10.

11. *Величковский Б. Т.* Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестн. Российской Академии мед. наук. — 2001. — № 6. — С. 45–52.
12. *Бурлака А. П., Сидорук Е. П.* Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі. — К.: Наук.думка, 2006. — 228 с.

СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В СИСТЕМІ ПЕРИФЕРИЧНА КРОВ — ЕНДОТЕЛІЙ СУДИН ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ НА ТЛІ ЕУ- ТА ГІПЕРТЕРМІЇ

*Г. А. Долинський¹, Р. Ф. Федорцева², Н. К. Родіонова¹,
А. П. Бурлака¹, І. І. Ганусевич¹, М. О. Дружина¹*

¹ *Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р. Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна*

² *Всеросійський центр екстреної та радіаційної медицини МНС Росії,
м. Санкт-Петербург, Російська Федерація*

Проведено дослідження радіаційних ефектів, притаманих тканинам, які повільно оновлюються. Продемонстровано, що за дії на організм іонізуючого випромінювання та інших стресорів, зокрема гіпертермії, периферична кров і ендотелій судин реагують як єдина система, де здійснюються взаємозалежні компенсаторно-відновлювальні процеси спрямовані на підтримання структурного й антиоксидантного гомеостазу, а недостатня їх ефективність може бути одним з головних чинників в патогенезі післярадіаційних порушень.

Ключові слова: *іонізуюча радіація, гіпертермія, периферична кров, ендотелій судин, антиоксидантний захист, структурно-метаболический гомеостаз.*

STRUCTURAL AND METABOLIC ALTERATION IN THE PERIPHERAL BLOOD — VESSELS ENDOTHELIUM SYSTEM FOLLOWING AN EXPOSURE TO IONIZING RADIATION UPON EUTHERMIA AND HYPERTHERMIA

*G. A. Dolynskyy¹, R. F. Fedortseva², N. K. Rodionova¹,
A. P. Burlaka¹, I. I. Ganusevitch¹, M. O. Druzhyna¹*

¹ *R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

² *Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine,*

Ministry of Emergency of Russia, Sankt-Petersburg, Russian Federation

Radiation effects in the slowly renewing tissues have been studied. The systemic reaction of peripheral blood and vessels endothelium to irradiation as well as the other stressors, hyperthermia in particular has been demonstrated, which reflects interfering compensatory and reparative processes. The low effectiveness of this interference proposed to be one of the major factors at the postradiation circulatory disorders pathogenesis.

Key words: *ionizing radiation, hyperthermia, peripheral blood, vessels endothelium, anti-oxidant defense, structural and metabolic homeostasis.*

УДК 616.831:614.876:616.12-073.7:574

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ

І. С. Дягіль¹, Т. Ф. Любарець¹, Ж. А. Мішаріна¹,
В. Г. Федоренко¹, І. В. Дмитренко¹, Т. В. Каднікова¹,
З. В. Мартіна¹, Є. Є. Павловський¹, М. М. Ткаченко²,
Р. П. Матюшко², Г. М. Поперека²

¹ ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”

² Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, периферична кров, дизгемопоєз, цитогенетичні аномалії, *Bcr/Abl* транскрипт.

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є єдиним онкогематологічним захворюванням з характерною цитогенетичною ознакою — Ph-хромосою, яка утворюється в результаті транслокації між 9q34 та 22q11 — t(9;22)(q34;q11). В клітинах кісткового мозку та периферичної крові Ph-хромосома виявляється приблизно в 95% випадків. У 5% пацієнтів ця аномальна хромосома відсутня, але діагностується химерний ген *Bcr/Abl*, який розташований на вкороченій 22-й хромосомі [1, 2]. *Bcr/Abl* утворюється внаслідок розриву в M-Csg області (b1-b5) 9-ї хромосоми та розриву в a2 екзоні гену c-Abl, який локалізований на 22-й хромосомі [3]. Серед лейкемій частота виявлення ХМЛ становить 14–20% [4].

Мета дослідження: виявити клініко-морфологічні та молекулярно-генетичні особливості перебігу хронічної мієлоїдної лейкемії у осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Матеріал та методи дослідження. Проведене обстеження 59 пацієнтів з ХМЛ, 28 жінок і 31 чоловіка, віком від 20 до 68 років. Частина пацієнтів (16 осіб) були віднесені до категорії постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС (9 — учасники ЛНА, 7 — жителі контрольованих територій). Тривалість захворювання до обстеження становила 4–108 міс. У 43 осіб на момент обстеження захворювання відповідало хронічній фазі перебігу, у 16 була діагностована фаза акселерації. Обстеження включало стандартні клініко-лабораторні методи (визначення показників периферичної крові, кісткового мозку, УЗД органів черевної порожнини), цитогенетичне та молекулярно-генетичне дослідження.

Проведення цитогенетичного дослідження культури кісткового мозку відбувалось в день забору біоматеріалу і проводилося за стандартною методикою. Аналіз хромосомних препаратів проводили під масляною імерсією (збільшення $\times 900$) за допомогою мікроскопу Nikon (Японія). Ідентифікацію кожної пари хромосом та їх змін проводили відповідно до критеріїв ISCN (1995). Клоновими вважали однакові аномалії, знайдені в 2 різних клітинах, числовими — в 3 різних клітинах.

Молекулярні дослідження проводилися для виявлення наявності онкогену *Bcr/Abl* та його транскриптів b2a3 та b2a2. Визначення експресії химерних генів *Bcr/Abl* проводили за допомогою двоетапного “гніздового” ЗТ-ПЛР.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати обстеження виявили, що скарги пацієнтів були зумовлені інтоксикаційним та анемічним синдромами різного ступеня тяжкості і включали: загальну слабкість, задишку, серцебиття, головний біль, дискомфорт в черевній порожнині, пов'язаний з органомегалією, болі в кістках, підвищення температури тіла до субфебрильного, іноді до фебрильного рівня, втрату маси тіла (у пацієнтів в фазі акселерації).

При об'єктивному обстеженні органомегалія мала місце у 46 пацієнтів (гепатомегалія — у 28, спленомегалія — у 46 осіб, у 21 мало місце поєднання гепато- та спленомегалії) (табл. 1). Збільшення периферичних лімфовузлів було виявлено у 29 хворих, розміри їх не перевищували 0,7–1,5 см. У 24 осіб відмічались прояви геморагічного синдрому: носові, ясневі кровотечі, поодинокі петехіальні висипи на шкірі та видимих слизових оболонках на тлі зниження кількості тромбоцитів до 76–95 Г/л.

В периферичній крові у 51 пацієнта виявляли анемію, кількість еритроцитів становила 2,76–2,93 Т/л, рівень гемоглобіну — 88–119 г/л. Лейкоцитоз варіював в широких межах: від 14,5 Г/л до 232,6 Г/л, мав місце зсув лейкоцитарної формули вліво до мієлоцитів та поодиноких бластних елементів, базофільно-еозинофільна асоціація виявлялась у 34 пацієнтів. Вміст лімфоцитів не перевищував 19–28,5%. У пацієнтів з акселерацією захворювання в периферичній крові виявлявся підвищений вміст бластних клітин, який сягав 35,5–43,0%. Кількість тромбоцитів становила 76,0–352,0 Г/л.

В хронічній фазі захворювання кількість лейкоцитів в групі пацієнтів — учасників ЛНА була достовірно нижчою (14,5 \pm 0,11 Г/л) у порівнянні з пацієнтами з групи порівняння (48,1 \pm 4,81 Г/л) ($p < 0,05$) (табл. 1). Також суттєва різниця була виявлена при порівнянні рівня

Таблиця 1. Порівняльна характеристика клініко-лабораторних показників пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

Показники	Хронічна фаза		Фаза акселерації	
	Учасники ЛНА, n=12	Не постраждали, n=31	Учасники ЛНА, n=4	Не постраждали n=12
<i>Клінічні ознаки</i>				
Спленомегалія	+ (n=7)	+ (n=23)	+ (n=4)	+ (n=12)
Гепатомегалія	+ (n=3)	+ (n=13)	+ (n=4)	+ (n=8)
Збільшення лімфовузлів	+ (n=3)	+ (n=14)	+ (n=3)	+ (n=9)
<i>Периферична кров</i>				
Еритроцити, Т/л	3,98±0,19	3,84±0,14	2,76±0,18	2,93±0,15
Гемоглобін, г/л	123±5,62	119±4,21	88±4,67	97±4,88
Тромбоцити, Г/л	352±43,75*	312±27,14**	76±21,56	95±20,68
Лейкоцити, Г/л	14,5±0,11*.*	48,1±4,32*.*	232,6±38,24	183,6±23,51
<i>Кістковий мозок</i>				
Клітинність	193±37,24	208±25,37	314±41,53	268±31,27
Бластні клітини	3,25±0,63	2,5±0,24	43,25±2,38	35,5±1,83
Еозинофільні гранулоцити	0,5±0,06	2,25±0,02	5,75±0,27	6,25±0,19
Базофільні гранулоцити	0,25±0,02	1,75±0,01	7,25±0,41	6,75±0,34

Примітки: 1) n — кількість осіб з даним показником; 2) * — достовірна відмінність між показниками постраждалих і не постраждалих осіб, $p < 0,05$; 3) ** — достовірна відмінність між показниками хронічної фази і фази акселерації, $p < 0,05$.

лейкоцитів постраждалих з хронічною фазою захворювання і постраждалих у фазі акселерації між собою, а також груп не постраждалих пацієнтів в хронічній фазі і фазі акселерації між собою.

В групі учасників ЛНА вміст еозинофілів (0,45±0,06 Г/л) та базофілів (0,25±0,02 Г/л) був нижчим у порівнянні з групою неопромінених пацієнтів (2,25±0,02 Г/л та 1,75±0,01 Г/л) (табл. 1).

В формулі периферичної крові опромінених пацієнтів встановлено достовірне зниження кількості як незрілих гранулоцитів (промієлоцитів, мієлоцитів, метамієлоцитів), так і зрілих гранулоцитів (паличкоядерних та сегментоядерних). Така ж закономірність виявлена щодо лімфоцитів та моноцитів ($p < 0,05$).

В мієлограмах рівень бластних елементів варіював в залежності від фази захворювання і становив 2,5–43,25%, мієлоїдний паросток був розширений (співвідношення лейко/еритро — 5/1–7/1) із збільшенням вмісту незрілих клітин, переважно мієлоцитів (в основному за рахунок нейтрофільних і поодиноких еозинофільних гранулоцитів). Базофільні мієлоцити були виявлені у 21 пацієнта, їх кількість не перевищувала 0,5–1,5%. Еритроїдний паросток був звужений помірно у пацієнтів з хронічною фазою захворювання, більш суттєво — в групі пацієнтів у фазі акселерації. Затримки дозрівання еритроїдних елементів виявлено не було, переважали поліхроматофільні та оксифільні нормоцити. Кількість мегакаріоцитів в середньому становила 7–11 в препараті і переважали молоді елементи без відшнуровування цитоплазми. Мегакаріоцити, що продукували тромбоцити, були відмічені у 19 осіб. На тлі нормально функціонуючих мегакаріоцитів зустрічалися поодинокі мікромегакаріоцити, що свідчить про наявність диспластичних порушень в мегакаріоцитарному паростку гемопоєзу при цьому захворюванні. Скупчення тромбоцитів в кістковому мозку виявлялись у 9 пацієнтів, при цьому рівень їх в периферичній крові знаходився на верхній межі норми.

Для периферичної крові хронічної фази ХМЛ характерним було підвищення кількості зрілих та незрілих, як нейтрофільних так і еозинофільно-базофільних гранулоцитів (мієлоцитів, промієлоцитів). Ціла низка якісних відмінностей при ХМЛ була зареєстрована в кровотворних елементах. Оскільки в основі захворювання лежить проліферація гранулоцитарного паростка, в гранулоцитарних клітинах всіх пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією виявлялись явища дизгранулоцитопоезу з різним ступенем їх вираженості. Якісні зміни включали: фрагментацію ядер нейтрофілів, токсогенну зернистість цитоплазми еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів, вакуолізацію їх ядер і цитоплазми та дегрануляцію цитоплазми (рис. 1, 2).

Аналіз якісних особливостей гранулоцитів у пацієнтів з ХМЛ з групи постраждалих (табл. 2) показав достовірне збільшення клітин з фрагментацією ядер, токсогенною зернистістю цитоплазми, вакуолізацією ядра і цитоплазми та дегрануляцією цитоплазми в порівнян-

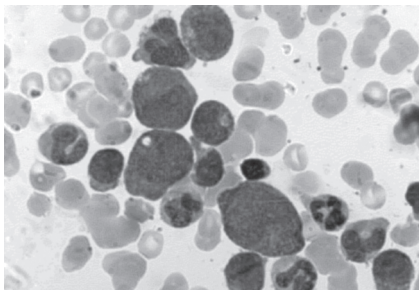


Рис. 1. Мікрофотографія хворого на ХМЛ. Вакуолізація ядра та цитоплазми міелоцита та гранулоцитів. Забарвлення за Романовським. $\times 1000$

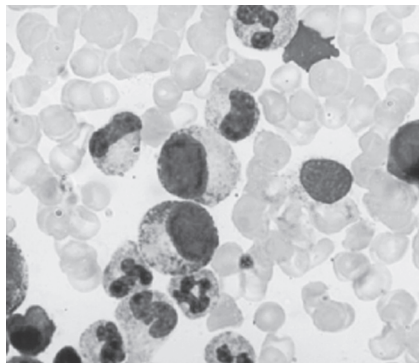


Рис. 2. Мікрофотографія хворого на ХМЛ. Гіпер- та гіпогрануляція нейтрофільного гранулоцита. Забарвлення за Романовським-Гімза. $\times 1000$

ні з групою неопромінених осіб ($p < 0,05$).

Був встановлений прямий зв'язок між опроміненням та ступенем виявлення псевдопельгероїдності в сегментоядерних нейтрофілах ($r = 0,98$, $p < 0,05$), зворотній зв'язок між фрагментацією цих же клітин та опроміненням ($r = -0,87$, $p < 0,05$). Проаналізовані залежності між кількістю лейкоцитів та наявністю фрагментації ядер в сегментоядерних нейтрофілах в групі УЛНА. Виявлено, що існує прямий зв'язок між цими показниками ($r = 0,39$, $p < 0,05$), зворотній зв'язок з токсогенною зернистістю в цитоплазмі ($r = -0,61$, $p < 0,05$) і відсутність такого зв'язку в дегранульованих нейтрофілах ($r = -0,05$, $p < 0,05$).

Гістологічне дослідження трепанобіоптатів хворих на ХМЛ встановило підвищення ступеня фібротизації кісткової тканини в групі

Таблиця 2. Якісні зміни в гранулоцитах при хронічній мієлоїдній лейкемії

Показники	Група постраждалих, $n=12$	Опозитна група, $n=47$
Фрагментація ядер, %	$3,12 \pm 0,02^*$	$1,77 \pm 0,02$
Токсогенна зернистість, %	$4,36 \pm 0,02^*$	$2,65 \pm 0,02$
Вакуолізація ядра та цитоплазми, %	$3,73 \pm 0,02^*$	$2,65 \pm 0,02$
Дегрануляція цитоплазми, %	$5,6 \pm 0,03^*$	$3,54 \pm 0,03$

Примітка: * — статистично достовірна різниця, $p < 0,05$.

постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС у порівнянні з групою неопромінених хворих.

Каріотип кісткового мозку було досліджено у 54 пацієнтів з ХМЛ. Результати обстеження виявили наявність характерної цитогенетичної ознаки — Ph-хромосоми, що є наслідком транслокації t(9;22)(q34;q11), в клітинах кісткового мозку та периферичної крові всіх обстежених хворих з основної та опозитної груп. У жодному випадку не виявлено додаткових транслокацій в каріотипі.

Проведене молекулярно-генетичне обстеження постраждалих осіб (12 хворих з основної групи) і пацієнтів опозитної групи (32 хворих) дозволило виявити 2 типи транскрипту химерного гену *Bcr/Abl*, який розташований на вкороченій 22-й хромосомі — b3a2 та b2a2 (табл. 3).

Висновок. У пацієнтів, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, встановлені особливості перебігу ХМЛ: наявність гіперпластичного синдрому, сублейкемічний лейкоцитоз в хронічній фазі захворювання (до 14,5 Г/л), численні якісні порушення в гранулоцитах та підвищений ступінь фібротизації кісткової тканини. Такі зміни можуть впливати на формування особливостей перебігу захворювання, відповідь на лікування та терміни виживання. Цитогенетичне обстеження постраждалих і не постраждалих внаслідок аварії осіб підтвердило клоновий характер захворювання і не виявило суттєвої різниці між обома групами пацієнтів. Результати молекулярно-генетичного дослідження дозволили встановити, що для обох груп характерним є наявність транскрипту з молекулярною масою 210 і тільки в декількох випадках (4 особи) був виявлений транскрипт з молекулярною масою 190, який може бути прогностичним критерієм незадовільного перебігу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Misyurin A., Surin V., Tagiev A.* Genomic breakpoints of t(9;22) in CML patients // *Acta Haematologica.* — 1998. — Vol. 100, Suppl. 1. — P. 9.
2. Молекулярно-генетическая характеристика хронического миелолейкоза у лиц, облученных в результате аварии на ЧАЭС / *И. В. Абраменко, Н. И. Белоус, А. А. Чумак и др.* // *Укр. журн. гематол. та трансфузіології.* — 2004. — № 3 (4). — С. 19–22.
3. The type of BCR/ABL junction does not predict the survival of patients with Ph⁺positive chronic myeloid leukemia / *A. Zaccaria, G. Martinelli, M. Buzzi et al.* // *Br. J. Haematol.* — 1993. — Vol. 84. — P. 265–268.
4. *Дягель И. С., Выговская Я. И.* Лейкемоидные реакции и симптоматические эритроцитозы // *Клиническая гематология* / Под ред. А. Ф. Романовой. — К.: Медицина, 2006. — С. 260–288.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

*И. С. Дягиль¹, Т. Ф. Любарец¹, Ж. А. Мишарина¹,
В. Г. Федоренко¹, И. В. Дмитренко¹, Т. В. Кадникова¹,
З. В. Мартина¹, Е. Е. Павловский¹, М. М. Ткаченко²,
Р. П. Матюшко², Г. М. Поперека²*

¹ *ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”,*

² *Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца,
г. Киев, Украина*

Проведено обстеження 59 пацієнтів з ХМЛ, в том числі — 28 жінок і 31 чоловік, із них — 9 учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і 7 жителів контролюваних територій. Встановлено особливості клінічних і молекулярно-генетических ознак перебігу захворювання. Виявлено достовірне різниця кількості лейкоцитів і тромбоцитів при порівнянні їх в хронічній фазі і фазі акселерації. Цитогенетическе дослідження постраждалих і не постраждалих внаслідок аварії осіб підтвердило наявність маркерної хромосоми і не показало суттєвого різниці між двома групами пацієнтів. Наявність транскрипта b2a2 *Bcr/Abl* в каріотипі являється прогностически небагатоприятним ознакою.

Ключевые слова: *хроническая миелоидная лейкемия, периферическая кровь, дисгемопоз, цитогенетические аномалии, Bcr/Abl транскрипт.*

CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA

*I. S. Dyagil¹, T. F. Liubarets¹, J. A. Mischarina¹,
V. G. Fedorenko¹, I. V. Dmytrenko¹, T. V. Kadnikova¹,
Z. V. Martina¹, E. E. Pavlovsky¹, M. M. Tkachenko²,
R. P. Matiuschko², G. M. Popereka²*

¹ *SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”,*

² *National Medical University named by O. O. Bogomolets, Kyiv*

CML patients (59) including 28 female and 31 male, among them — 9 emergency workers of Chernobyl NPP accident and 7 persons living in contaminated areas were investigated. Peculiarities of clinical and molecular-genetic features of disease were revealed. In chronic phase and acceleration phase the number of leukocytes and thrombocytes were significantly different. Cytogenetic study confirmed the existence of Ph¹ chromosome and the absence of significant changes in both groups of patients. b2a2 *Bcr/Abl* transcript is being the bad prognostic feature in karyotype.

Key words: *chronic myelogenous leukemia, peripheral blood, dishemopoiesis, cytogenetic abnormalities, Bcr/Abl transcript.*

УДК 614.1:313.1+616.1/9-02.614.876

ДОСЛІДЖЕННЯ ДОЗОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ В ГРУПІ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Е. А. Дьоміна

*Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ*

Ключові слова: злоякісні новоутворення, малі дози, лінійні сплайни.

Злоякісні новоутворення (ЗН) залишаються актуальною проблемою охорони здоров'я населення України. Підвищення канцерогенного навантаження на населення сприяє збільшенню кумулятивного ризику захворіти на рак, який, за даними національного канцер-реєстру, в останні роки перевищує 28% для чоловіків та 18% — для жінок [1]. Це означає, що протягом життя кожен четвертий чоловік і кожна шоста жінка можуть захворіти на ЗН. Численні експериментальні та ретроспективні епідеміологічні дослідження свідчать про те, що іонізуюче випромінювання є бластомогенним фактором, що підвищує як частоту, так і швидкість розвитку ЗН багатьох локалізацій. Радіаційний фактор Чорнобильської катастрофи у вигляді зовнішнього опромінення, інкорпорації нуклідів та радіаційного забруднення території чинить негативний, в т.ч. канцерогенний, вплив на здоров'я людей. Встановлено підвищення рівня ЗН в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС, частина яких може бути радіаційно-індукованою [2, 3]. Дози, отримані УЛНА за відносно короткий проміжок часу (до 1–2 міс), в цілому перевищують довічні дози для населення, що проживає на радіаційно забруднених територіях. Внаслідок цього, динаміка прояву віддалених стохастичних ефектів радіації у УЛНА очікується більш інтенсивною, ніж для населення, що проживає на радіаційно забруднених територіях [4]. Тому визначення ролі радіації, впливу якої зазнали учасники відновних робіт в зоні аварії, у виникненні ЗН є актуальним та обумовило мету даного дослідження.

Матеріали і методи. Вивчено спектр і частоту поширення захворюваності в групі УЛНА (близько 18 тис.), серед яких 9,5% склали особи з ЗН. У всіх випадках діагноз онкологічного захворювання ве-

рифікований морфологом. У роботі використано метод внутрішнього порівняння, який дозволяє досліджувати епідеміологічні показники в залежності від дози опромінення, у даному випадку в діапазоні доз 1–85 сГр. З метою виявлення характеру дозових залежностей розподілу захворювань групу УЛНА розділили на дев'ять підгруп у відповідності з дозовими діапазонами. Математичні основи обробки отриманих даних включали модель лінійної регресії; апроксимацію модифікованих полігонів лінійними сплайнами.

Результати дослідження. Для оцінки характеру дозової залежності частоти ЗН у групі УЛНА використана модель лінійної регресії, в якій незалежною змінною X є величина дози, а відгук Y — частота захворювань ($Y\%$). Встановлено, що для ЗН спостерігається тенденція до зменшення частоти захворювань зі збільшенням дози опромінення для обох вікових груп. В моделі лінійної регресії $Y=A+Bx$ отримані оцінки кутового коефіцієнта B прямої регресії: для груп віком до 40 років $B=-0,031$, а для груп віком старше 40 років $B=-0,089$. Використання модифікованих полігонів та апроксимація їх лінійними сплайнами дозволили визначити точку переходу 7,024, після якої ймовірність виникнення онкологічних захворювань знижується і найбільш небезпечними для здоров'я УЛНА слід вважати малі дози радіації в інтервалі від 3 до 15 сГр.

Відомо, що статистична точність оцінки величини ефекту, який спостерігається, виражається довірчим інтервалом, що дозволяє встановити, в яких межах може знаходитися дійсне значення параметра. Виконано обчислення верхніх і нижніх меж довірчих інтервалів, що відповідають 5% рівню значущості. Довірчі інтервали у даному випадку також зменшуються зі збільшенням дози, тобто зі збільшенням дози зменшується варіабельність частоти злоякісних новоутворень, і тому їх частоту можна прогнозувати з великою точністю (рис. 1, 2).

Досліджено узгодженість отриманих даних щодо частоти ЗН з гіпотезою H , відповідно до якої ймовірність розвитку захворювань у двох різних дозових діапазонах однакова (тобто між відповідними частотами немає значущих відмінностей). Вирішення даної проблеми було отримано за допомогою критерію χ^2 з 5% рівнем значущості. При порівнянні ймовірностей виникнення ЗН в діапазонах доз 1–10 та 25–85 сГр в групі УЛНА віком до 40 років гіпотезу H слід відхилити, оскільки між відповідними частотами спостерігається статистично значуща різниця. Відмітимо також, що серед осіб віком старше 40 років цей ефект виражений більш переконливо: ймовірність виникнення ЗН

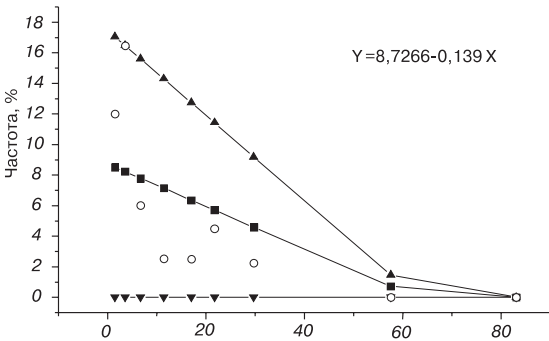


Рис. 1. Графік лінійної регресійної залежності частоти злоякісних новоутворень від дози в групі ліквідаторів молодше 40 років

в діапазоні доз 1–10 сГр статистично значуще відрізняється від ймовірності виникнення ЗН в діапазонах 10–25 та 25–85 сГр. Таким чином, малі дози опромінення є не менш небезпечними для здоров'я опроміненних осіб, ніж середні та високі дози (від 25 до 85 сГр). Інші аргументи на користь гіпотези Н були приведені нами раніше [5, 6].

Іонізуючу радіацію відносять до повних канцерогенів, оскільки вона здатна реалізовувати свій неопластичний потенціал на всіх етапах канцерогенного процесу. Її участь може виражатися у здійсненні лише одного з етапів канцерогенезу. Тобто, іонізуюча радіація може ініціювати і викликати появу нових злоякісних новоутворень і/або прискорити вихід попередніх пухлинних зачатків, їхню канцерогенну еволюцію. Обидва процеси розглядають як віддалені наслідки Чорнобильської катастрофи.

Прогнозувалося, що протягом перших післячорнобильських десяти

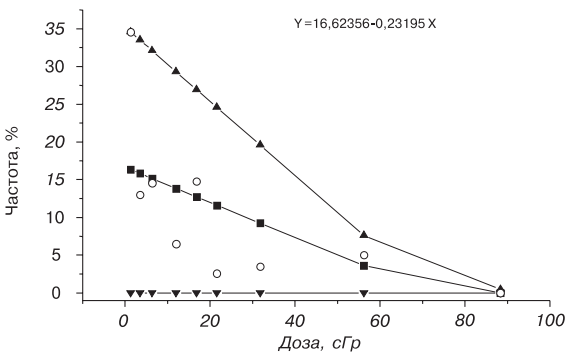


Рис. 2. Графік лінійної регресійної залежності частоти злоякісних новоутворень від дози в групі ліквідаторів старше 40 років

років слід очікувати 5% радіогенних пухлин, в наступні двадцять років — близько 60%, і нарешті, у заключний період — 35% [7].

Існують роботи, де встановлено зв'язок між частотою раку легень у населення і вмістом радону в житлових приміщеннях. У Китаї протягом одного року виконано ретельні вимірювання рівнів

радону в будинках, де проживає декілька сотень жінок, хворих на рак легенів, і в будинках з такою ж кількістю здорових жінок. Результати з 95%-ним рівнем вірогідності демонструють, що у будинках з високим рівнем радону (понад 350 Бк/м³) ризик захворювання на рак легенів був на 30% нижчий, ніж для тих, хто мешкає у будинках з низьким рівнем радону (від 4 до 70 Бк/м³) [8].

Отримані нами дані можуть бути основою гіпотези, згідно з якою низькі рівні радіації є статистично значущими факторами ризику виникнення злоякісних новоутворень. Це обумовлено недостатньою інтенсивністю антиканцерогенного захисту організму при дії радіації у вказаному діапазоні доз, який включає елімінацію аберантно змінених клітин системою імунного нагляду за антигенною сталістю внутрішнього середовища організму, процеси індукцибельної репарації, апоптоз, нормалізацію функцій і т. д.

Зауважимо, що класичний епідеміологічний підхід недостатньо коректний у випадку визначення індивідуального радіогенного онкоризику. Будь-яка популяція є генетично гетерогенною, що зумовлює у свою чергу різну чутливість індивідуумів до іонізуючого випромінювання. Тому за однакової дози опромінення канцерогенний ризик для індивідуумів може варіювати в достатньо широких межах. Індивідуальний підхід до оцінки радіогенного онкоризику став можливий в наш час в зв'язку з розробкою цитогенетичного методу (G₂-assay) оцінки індивідуальної радіочутливості людини [9]. Це зумовлено тим, що хромосомні аберації є біомаркерами передклінічних ефектів, в тому числі підвищення ймовірності злоякісної трансформації клітин.

Автор статті висловлює вдячність проф. Ю. І. Петуніну та доценту Д. А. Ключину за плідну співпрацю при інтерпретації даних виконаного радіаційно-епідеміологічного дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шалімов Р. О., Федоренко З. П. Стан та перспективи розвитку онкологічної допомоги населенню України // Матер. XI з'їзду онкологів України. — К., 2006. — С. 3.
2. Radiation medicine in an assessment of the consequences of the Chernobyl disaster / A. Ye. Romanenko, A. I. Nuagu, K. N. Loganovskiy, D. A. Bazyka // Int. J. Radiat. Med. — 2000. — № 1 (5). — P. 3-25.
3. Дьоміна Е. А. Радіогенні цитогенетичні ефекти у учасників ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. — К., 2002. — 36 с.
4. Медицинские последствия Чернобыльской аварии, результаты пилотных проектов АЙФЕКА и соответственных национальных программ // Науч. отчет ВОЗ. — Женева, 1996. — 560 с.

5. *Djomina E., Klyushin D., Petunin Yu.* Ocena wplywu promieniowania na czestosc zachorowan na nowotwory zlosliwe u likwidatorow skutkow katastrofy w Czarnobylu // *Polski Przegląd Radiologii.* — 2001. — Vol. 66, № 2. — P. 62-63.
6. Оценка влияния величины дозы на вероятность развития злокачественных новообразований на основе сплайновой регрессии / *Ю. И. Петунин, Э. А. Демина, Д. А. Ключин, М. Ю. Савкина* // *Кибернетика и системный анализ.* — 2006. — № 3. — С. 168-176.
7. *Присяжнюк А. Ю., Позмогов А. И.* Эпидемиология и профилактика злокачественных новообразований // *Врачеб. дело.* — 1991. — № 6. — С. 3-8.
8. *Blot W.* Indoor radon and lung cancer in China // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1990. — Vol. 82, № 12. — P. 1025-1030.
9. *Дьоміна Е.А., Дружина М.О., Рябченко Н.М.* Індивідуальна радіочутливість людини. — К.: Логос, 2006. — 126 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЗОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ГРУППЕ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧОРНОБЫЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Э. А. Демина

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев*

Выполнено радиационно-эпидемиологическое исследование в группе участников ликвидации аварии на ЧАЭС с применением модели сплайновой регрессии. Получены факты канцерогенной опасности низких уровней облучения, которые могут быть основой гипотезы о том, что малые дозы поглощенной радиации являются статистически значимыми факторами риска возникновения злокачественных новообразований.

Ключевые слова: *злокачественные новообразования, малые дозы, линейные сплайны.*

STUDY OF MALIGNANT FORMATIONS DOSE DEPENDENCE IN THE GROUP OF CLEAN-UP WORKERS OF THE CHORNOBYL CATASTROPHE

E. A. Dyomina

*Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology
of NAS of Ukraine, Kyiv*

Radiation-epidemiological research in the group of clean-up workers of the Chornobyl accident with the application of spline regression model was carried out. The facts of cancerogenic danger of low dose radiation, which can be the basis of the hypothesis that low doses of absorbed radiation are statistically significant risk factors of cancer development, were received.

Key words: *malignant formations, low doses of ionizing radiation, linear splines.*

УДК 336.744:621.039.586:314.82:351.862.2

МІЖНАРОДНІ ТА ВІТЧИЗНЯНІ ПРАВОВІ АСПЕКТИ РАДІАЦІЙНИХ ІНЦИДЕНТІВ

М. В. Дьоміна

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, м. Київ

Ключові слова: *Конвенції, радіаційні аварії, населення, правовий захист.*

Відомо, що аварія на ЧАЕС значно ускладнила екологію в Україні на ґрунті вже існуючого техногенного навантаження та сприяла розширенню контакту населення з потужним радіаційним чинником. Забруднення окремих територій радіонуклідами обумовлює тривале хронічне опромінення людей і, таким чином, створює небезпеку для здоров'я населення не тільки країни, де відбулася аварія, але й інших. У зв'язку із глобальним транскордонним характером впливу аварії на ЧАЕС на населення і природні об'єкти вона одержала статус Чорнобильської катастрофи [1]. Тільки в Україні 8% населення виявилось залученим у найбільшу радіоекологічну катастрофу ХХ ст., яка не має аналогів у світі і відрізняється від інших відомих випадків масового опромінення людей (Японія, США, Бразилія, Росія). Саме тому створена складна система, яка має забезпечити сукупність заходів, необхідних для зведення до мінімуму наслідків радіаційних надзвичайних ситуацій. У зв'язку з цим доцільно репрезентувати міжнародну систему, спрямовану на здійснення усього спектру відповідних дій у випадку радіаційної аварії.

Міжнародна система із надання захисту країнам у разі радіаційних інцидентів є складовою частиною системи, яка створена під егідою ООН та координується Міжнародною агенцією з атомної енергії (МАГАТЕ) у межах Конвенції про радіаційні надзвичайні ситуації для надання населенню допомоги, в першу чергу медичної, а також евакуаційної, психологічної, соціальної та економічної. Ця система включає: міжнародні юридичні документи; відповідні організації; методичні документи; координаційний орган.

Міжнародні юридичні документи, покладені в основу міжнародної системи, включають дві Конвенції з надзвичайних ситуацій та Конвенцію про цивільну відповідальність за ядерну шкоду [2]. До Конвенцій з надзвичайних ситуацій належать: Конвенція про оперативне опові-

шення про ядерну аварію (Конвенція про оповіщення) та Конвенція про допомогу у випадку ядерної аварії чи радіаційної аварійної ситуації (Конвенція про допомогу).

Конвенція про оповіщення визначає механізм оперативного сповіщення та обміну інформацією у зв'язку з радіаційною аварійною ситуацією. У відповідності до цієї Конвенції МАГАТЕ є першою міжнародною організацією, що повинна бути сповіщена у випадку ядерної аварії або будь-якої іншої радіаційної ситуації країною, у якій відбулася ця подія, або ж постраждалою країною (постраждала фізично, або ж може постраждати). При цьому повинна бути надана відповідна інформація відносно характеру аварії, що відбулася. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) та інші учасники Конвенції про оповіщення повинні негайно отримати таку інформацію через МАГАТЕ.

Конвенція про допомогу сприяє швидкому наданню допомоги у випадках виникнення радіаційної аварії з метою мінімізації наслідків.

Сьогодні вкрай важливо систематизувати законодавчий потенціал нормативно-правового забезпечення захисту населення України з огляду на гарантії права громадян на особисту екологічну безпеку з позицій наявних природно-технічних ризиків поширення екологічних загроз та надзвичайних екологічних ситуацій — радіаційних інцидентів. Аналіз чинного законодавства України дозволяє класифікувати захист права людини на екологічну безпеку у двох основних напрямках:

1. Захист права громадян та населення на зовнішню екологічну безпеку. Він базується на правовому статусі громадянина — праві на захист від впливу іонізуючих випромінювань та захист від надзвичайних екологічних ситуацій природного і технічного характеру.

2. Захист права громадян на особисту внутрішню екологічну безпеку.

Поширення екологічного потенційного ризику техногенного характеру потребує прискореного розвитку та удосконалення законодавства України, спрямованого на заходи щодо захисту права на особисту екологічну безпеку.

Серед вже існуючих актів законодавства у цій сфері слід відзначити Закон України “Про захист людини від впливу іонізуючих випромінювань” та Закон України “Про захист населення і територій від надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру” від 8 червня 2000 року [3], який передбачає:

- забезпечення і використання засобів колективного та індивідуального захисту, призначених для охорони населення у разі виникнення радіаційних інцидентів;

- отримання інформації про надзвичайні ситуації радіаційного характеру, що виникли або можуть виникнути, та про заходи необхідної безпеки;
- компенсацію за роботу у зонах надзвичайної ситуації;
- соціально-психологічну підтримку та медичну допомогу, в тому числі за висновками Державної служби медицини катастроф;
- відшкодування відповідно до чинного законодавства шкоди, заподіяної здоров'ю і майну громадян внаслідок радіаційного інциденту.

Залежно від характеру зростання та поширення надзвичайної екологічної ситуації, обсягу ризику та реальних обставин проводиться загальна або часткова евакуація населення на певний термін або без його обмеження, тобто остаточно [4]. Загальна евакуація здійснюється за рішенням Кабінету Міністрів України для всіх категорій населення, якщо виникає безпосередня загроза здоров'ю та життю людей. Часткова евакуація передбачає завчасне вивезення дітей, вихованців дитячих будинків, учнів навчальних закладів, студентів, пенсіонерів та інвалідів, які утримуються в будинках для осіб похилого віку, спільно з обслуговуючим персоналом і членами їх сімей.

Важливого значення у системі захисту населення від різних джерел іонізуючого випромінювання набуває регулятивний механізм встановлення рівнів втручання у разі радіаційних аварій, що зумовлюється необхідністю захисту життя та здоров'я людини. Чільне місце в післячорнобильський період у системі радіаційного захисту посідає забезпечення захисту людини від впливу радіонуклідів, що обумовлюють внутрішнє опромінення.

Декларацією про державний суверенітет України від 16 липня 1990 р. передбачено, що держава дбає про екологічну безпеку громадян, про генофонд українського народу, його молодого покоління [5]. Конституція України встановлює обов'язок держави щодо забезпечення радіаційної безпеки і підтримання екологічної рівноваги на території України, подолання негативних наслідків планетарної Чорнобильської катастрофи та збереження генофонду українського народу [6]. З огляду на вищезазначене кожному громадянину України гарантується екологічно безпечне довкілля та визнається пріоритетність вимог екологічної, в тому числі радіаційної, безпеки.

На наш погляд, з метою вдосконалення правового забезпечення захисту населення від радіаційних аварій та їх наслідків доцільно враховувати, як показав досвід Чорнобильської катастрофи, особливості характеру конкретного радіаційного інциденту (зовнішнє та внутрішнє,

тотальне або локальне опромінення, щільно- або рідкоіонізуюче випромінювання, променеві реакції або гостра променева хвороба тощо) з метою індивідуалізації захисту прав людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ильин Л. А.* Мифы и реалии Чернобыля. — М.: Ahara ltd, 1994. — 446 с.
2. *Андрейцев В. І.* Право екологічної безпеки. — К.: Знання-Прес, 2002. — 332 с.
3. Урядовий кур'єр. — 2000. 16 серпня.
4. Відомості Верховної Ради України. — 1998. — № 22. — С. 115.
5. Відомості Верховної Ради України. — 1990. — № 31. — С. 429.
6. Відомості Верховної Ради України. — 1991. — № 41. — С. 546.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ РАДИАЦИОННЫХ ИНЦИДЕНТОВ

М. В. Дёмина

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ, Україна

Декларация о государственном суверенитете Украины (1990) предусматривает, что государство заботится об экологической безопасности граждан и сохранении генофонда украинского народа, его молодого поколения. Для совершенствования правового обеспечения защиты населения от радиационных аварий и их последствий целесообразно учитывать, как показал опыт Чернобыльской катастрофы, особенности характера конкретного радиационного инцидента (внутреннее или внешнее, тотальное или локальное облучение, плотно- или редкоизионизирующее излучение, лучевые реакции или острая лучевая болезнь) с целью индивидуализации защиты прав человека.

Ключевые слова: конвенции, радиационные аварии, население, правовая защита.

THE INTERNATIONAL AND UKRAINIAN LEGAL ASPECTS OF RADIATION INCIDENTS

M. V. Djomina

Kyiv Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine

The Declaration of the Ukrainian Independence (1990) states that the country should guarantee the ecological safety for everyone. It also points out that Ukraine should provide all necessary conditions to save the gene pool of its citizens, especially of young people. With aiming at the development of the legal assistance of the defense of Ukrainian people from radiation accidents and their consequences the specialty of the concrete radiation incident with references to the Chornobyl catastrophe should be taken into account.

Key words: conventions, radiation incidents, population, legal assistance.

УДК 612.017.1:617.735:621.039.353.5

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЛЕЗЫ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

Г. Д. Жабоедов¹, В. М. Фролов², А. М. Петруня²,
Язид Абу Эбейд Мухамед²

¹ *Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев*

² *Луганский государственный медицинский университет, г. Луганск*

Ключевые слова: УЛПА на ЧАЭС, макулярная дегенерация, цитокины ФНО α , IL-1 β и IL-4.

У участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на ЧАЭС наблюдается повышение частоты встречаемости офтальмопатологии по сравнению с лицами аналогичной возрастной группы, не подвергши-ся ионизирующему облучению [1, 3, 6]. При этом поражения сетчатой оболочки глаза преобладают среди всех заболеваний органа зрения у УЛПА [1, 5–7]. Ранее в наших работах установлено, что дистрофическая патология сетчатки достоверно чаще (в 6,7 раза) встречалась у УЛПА на ЧАЭС, нежели у лиц аналогичной половой и возрастной группы, не принимавших участие в ликвидационных работах, при этом средний возраст ее возникновения был на 12 лет меньше [2–4, 7].

В патогенезе глазных заболеваний у УЛПА существенное значение придают патологическим изменениям в перикапиллярных структурах хориоидеи, нарушениям микрогемодикуляции глаза, иммунным сдвигам [2, 4, 7]. Ранее показана роль микроциркуляторных и метаболических расстройств, активации процессов ПОЛ, синдрома “метаболической интоксикации” в патогенезе дистрофических изменений сетчатки у УЛПА на ЧАЭС [2, 7]. В то же время изучение иммунных механизмов возникновения поражений органа зрения у УЛПА требует дальнейшего изучения.

Целью настоящей работы явилось изучение частоты встречаемости офтальмопатологии и цитокинового профиля слезы при заболеваниях органа зрения у УЛПА на ЧАЭС.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением в период с 1998 по 2004 гг. находились 387 (774 глаза) мужчин из числа УЛПА на

ЧАЭС в возрасте от 33 до 57 лет. Все обследованные пациенты принимали участие в ликвидационных работах на ЧАЭС в 1986–1988 гг. на протяжении 2–4 месяцев. Доза полученного внешнего облучения у УЛПА, которая была документально подтверждена, составила от 14 до 25 сГр. Контрольную группу для выработки показателей нормы составили 137 практически соматически здоровых лиц того же возраста и пола, не подвергавшихся воздействию радиации и проживающих в том же экологическом регионе.

Офтальмологическое обследование больных осуществляли традиционными методами: исследовались острота зрения, поле зрения, рефракция, аккомодация, цветоощущение, проводилась тонометрия, тонография, адаптометрия, офтальмоскопия в прямом и обратном видах, скиаскопия. Проводили исследование электрофизиологических показателей — порога электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ), критической частоты исчезновения мельканий по фосфену (КЧИМФ), критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) с помощью диагностического модуля стимулятора офтальмологического КНСО2-91 “Фосфен”. Иммунологические методы исследования включали изучение содержания в слезе цитокинов ФНО α , IL-1 β и IL-4 на лабораторном оборудовании Sanofi Diagnostic Pasteur (Франция). Исследование проводили с помощью сертифицированных в Украине тест-систем производителя “ProCon” (Протеиновый контур, СПб, Россия). Забор слезы осуществляли с помощью микропипетки из одного глаза. Математическая обработка полученных данных осуществлена на компьютере Pentium II Seleron с использованием программы Statistica, ориентированной на обработку клинической и иммунологической информации.

Результаты исследования. Из 387 УЛПА при офтальмологическом обследовании двусторонняя склеротическая макулярная дегенерация (МД) диагностирована у 36 (9,3%), двусторонняя периферическая хориоретинальная дегенерация (ПХРД) — у 31 (8,0%), двусторонняя гипертоническая ретинопатия — у 15 (3,9%), двусторонняя начальная катаракта — у 41 (10,6%) УЛПА. Не выявлено офтальмопатологии у 264 (68,2%) УЛПА. Следовательно, у УЛПА на ЧАЭС офтальмопатология выявлена у 123 (31,8%) лиц, при этом преобладали дистрофические поражения органа зрения, преимущественно сетчатой оболочки — у 82 (21,2%) больных.

При изучении цитокинового профиля слезы у УЛПА без глазной патологии установлено его нарушение. Так, наблюдалось повышение

концентрації провоспалительного цитокину ФНО α до (176 \pm 2,5) пг/мл ($p < 0,01$), ІЛ-1 β — до (154 \pm 2,8) пг/мл ($p < 0,01$). Уровень противовоспалительного цитокину ІЛ-4 в слезній рідині зберігався в межах нижньої межі норми — (32,6 \pm 2,2) пг/мл ($p > 0,05$) (табл. 1). Следователно, у УЛПА без офтальмопатології уже виявлялись умеренні порушення показателів цитокинового профіля слези.

При дослідженні цитокинового профіля слези у всіх УЛПА с офтальмопатологією виявлено суттєве збільшення рівня провоспалительних цитокинів ФНО α і ІЛ-1 β . При МД рівень ФНО α збільшувався до (203 \pm 3,4) пг/мл ($p < 0,001$), или в 1,8 рази вище норми; при ПХРД — до (200 \pm 3,6) пг/мл ($p < 0,001$), или в 1,8 рази вище норми; при початковій катаракті — до (207 \pm 2,4) пг/мл ($p < 0,001$), или в 1,9 рази вище норми; при гіпертонічеській ретинопатії — до (218 \pm 2,8) пг/мл ($p < 0,001$), или в 2,0 рази вище норми (табл. 1).

Уровень ІЛ-1 β слези при МД збільшувався до (187 \pm 2,7) пг/мл ($p < 0,001$), или в 1,9 рази вище норми, при ПХРД — до (181 \pm 3,2) пг/мл ($p < 0,001$), или в 1,8 рази вище норми, при початковій катаракті — до (191 \pm 2,3) пг/мл ($p < 0,001$), или в 1,9 рази вище норми. Максимальний рівень цитокину ІЛ-1 β виявлявся у більших гіпертонічеській ретинопатією — (200 \pm 2,6) пг/мл ($p < 0,001$), что было в 2,0 рази вище норми (табл. 1).

Уровень противовоспалительного цитокину ІЛ-4 в слезній рідині знизався умеренно и в групі УЛПА с МД он составил

Таблиця 1. Показатели цитокинов слезы у УЛПА на ЧАЭС с офтальмологической патологией (M \pm m)

Офтальмопатология	Количество людей	ФНО α , пг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-4, пг/мл
Контрольная группа	137	110,3 \pm 7,2	100,0 \pm 2,8	34,8 \pm 2,3
Отсутствие офтальмопатологии у УЛПА	264	176 \pm 2,5**	154 \pm 2,8**	32,6 \pm 2,2
Макулярная дегенерация	36	203 \pm 3,4***	187 \pm 2,7***	26 \pm 1,5**
ПХРД	31	200 \pm 3,6***	181 \pm 3,2***	28 \pm 2,1**
Начальная катаракта	41	207 \pm 2,4***	191 \pm 2,3***	25 \pm 1,9**
Гипертоническая ретинопатия	15	218 \pm 2,8***	200 \pm 2,6***	19 \pm 1,2***

Примечание. Достоверность различий показателя по отношению к норме: * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$; *** — при $p < 0,001$.

($26 \pm 1,5$) пг/мл ($p < 0,01$); при ПХРД — ($28 \pm 2,1$) пг/мл ($p < 0,01$); при начальной катаракте — ($25 \pm 1,9$) пг/мл ($p < 0,01$); при гипертонической ретинопатии — ($19 \pm 1,2$) пг/мл ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таким образом, у УЛПА с офтальмопатологией выявлены существенные нарушения показателей цитокинового профиля слезы в виде повышения концентрации провоспалительных и снижения уровня противовоспалительных. Более выраженные нарушения отмечены у УЛПА с гипертонической ретинопатией. У УЛПА без офтальмопатологии наблюдались умеренные расстройства цитокинового профиля слезы. Следовательно, иммунные нарушения, в частности, соотношение уровня цитокинов, играют существенную роль в патогенезе заболеваний органа зрения у УЛПА на ЧАЭС. Полученные данные являются основанием для разработки иммунокорректирующей терапии офтальмопатологии у УЛПА на ЧАЭС.

Выводы. 1. Из 387 УЛПА на ЧАЭС офтальмопатология выявлена у 123 (31,8%) лиц, при этом преобладали дистрофические поражения органа зрения, преимущественно сетчатой оболочки — у 82 (21,2%) больных.

2. У 264 УЛПА на ЧАЭС без офтальмопатологии уже выявлялись умеренные нарушения показателей цитокинового профиля слезы.

3. У УЛПА с офтальмопатологией выявлены существенные нарушения показателей цитокинового профиля слезы в виде повышения концентрации провоспалительных и снижения уровня противовоспалительных. Более выраженные нарушения отмечены у УЛПА с гипертонической ретинопатией.

4. Иммунные нарушения, в частности, соотношение уровня цитокинов, играют существенную роль в патогенезе заболеваний органа зрения у УЛПА на ЧАЭС. Полученные данные являются основанием для разработки иммунокорректирующей терапии офтальмопатологии у УЛПА на ЧАЭС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бузунов В. А., Федирко П. А., Прикащикова Е. Е. Особенности структуры и распространенность офтальмопатологии у эвакуированных из зоны отчуждения ЧАЭС в различном возрасте // Офтальмол. журн. — 1999. — № 2. — С. 65–69.
2. Жабоедов Г. Д., Фролов В. М., Петруня А. М. Иммунные и метаболические нарушения у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с дистрофическими заболеваниями сетчатки // Журн. АМН України. — 2002. — Т. 8, № 3. — С. 608–618.
3. Жабоедов Г. Д., Фролов В. М., Петруня А. М. Поражения органа зрения у лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС, и принципы их лечения // Укр. мед. альманах. — 2005. — Т. 8, № 3. — С. 68–71.

4. Жабосдов Г. Д., Фролов В. М., Петруня А. М. Морфологічні порушення стану мікроциркуляції та їх корекція у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС з макулярною дегенерацією // Укр. морфологічний альманах. — 2006. — Т. 4, № 4. — С. 22–27.
5. Клинические особенности поражения макулярной области у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС / М. А. Пеньков, С. Ф. Зубарев, Н. В. Панченко, И. Г. Дурац // Офтальмол. журн. — 1999. — № 2. — С. 77–80.
6. Федирко П. А. Катастрофа на ЧАЭС и орган зрения: некоторые результаты долгосрочного клинико-эпидемиологического исследования // Офтальмол. журн. — 1999. — № 2. — С. 69–73.
7. Язід Абу Ебейд Мухамед. Дистрофічні ураження сітківки у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС і оптимізація методу їх лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.18 / Ін-т очн. хвороб ім. В. П. Філатова. — Одеса, 2000. — 20 с.

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ СЛЬОЗИ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНА ЗОРУ

Г. Д. Жабосдов¹, В. М. Фролов², А. М. Петруня², Язід Абу Ебейд Мухамед²

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

² Луганський державний медичний університет, м. Луганськ

З 387 УЛНА на ЧАЕС офтальмопатологія виявлена у 31,8% осіб, при цьому переважали дистрофічні ураження органа зору, переважно сітківки – у 21,2% хворих. В УЛНА без офтальмопатології виявлено помірні порушення показників цитокінового профілю сльози. В УЛНА з офтальмопатологією спостерігалось суттєве підвищення концентрації прозапальних і зниження рівня протизапальних цитокінів. Більш виражені порушення відмічені в УЛНА з гіпертонічною ретинопатією. Імунні порушення, зокрема, співвідношення рівня цитокінів, відіграють суттєву роль в патогенезі захворювань органа зору в УЛНА на ЧАЕС.

Ключові слова: УЛНА на ЧАЕС, макулярна дегенерація, цитокіни, ФНО α , ІЛ-1 β , ІЛ-4.

CYTOKINE PROFILE OF TEAR IN THE CLEAN-UP WORKERS OF CHORNOBYL NPP ACCIDENT WITH DISEASES OF EYE

G. D. Zhaboedov¹, V. M. Frolov², A. M. Petrunya², Yazid Abu Ebeyd Muhamed²

¹ National Medical University named by O. O. Bogomolets, Kyiv

² Lugansk State medical university, Lugansk

Among 387 clean-up workers of Chornobyl NPP accident the ophthalmopathology was found in 31.8% of persons, the dystrophic damages of eye predominated, mainly those of retina in 21.2% patients. In clean-up workers without ophthalmopathology moderate violations of indexes of cytokine profile of tear came to light. In clean-up workers with ophthalmopathology there was a substantial increase of concentration of proinflammatory and decline of antiinflammatory cytokines levels. More expressed violations are marked in clean-up workers with hypertensive retinopathy. Immune violations, in particular, the ratio of cytokine level, play substantial part in pathogenesis of eye diseases in clean-up workers of Chornobyl NPP accident.

Key words: clean-up workers of Chornobyl NPP accident, central degeneration, cytokines, TNF α , IL-1 β , IL-4.

УДК 577.334:577.151.4

АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА ДІЇ РЕНТГЕНІВСЬКОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ В РІЗНИХ ДОЗАХ

Я. Г. Іванушко¹, Г. М. Чоботько², Ю. П. Гриневич³

¹ Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці

² ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

³ Інститут ядерних досліджень НАН України, м. Київ

Ключові слова: щури, печінка, рентгенівське опромінення, антиоксидантна система.

Дія іонізуючої радіації переважно ініціюється проміжними продуктами радіолізу внутрішньоклітинної води і утвореними внаслідок цих процесів біорадикалами [1]. За цих умов змінюється рівень ліпідних перекисів, які є показниками цілісності мембран. Активність окисних реакцій за нормальних умов обмежується внаслідок функціонування антиоксидантної системи (АОС), до складу якої входить неферментативна (аскорбінова кислота, токоферол, ретинол, убіхінон, каротинοїди) і ферментативна (СОД, каталаза, церулоплазмін, глутатіонпероксидаза та ряд інших ферментів) [2]. На сьогодні накопичений великий експериментальний матеріал з вивчення впливу радіації у сублетальних і летальних дозах на АОС. Проблема впливу радіації малої інтенсивності набула особливої гостроти після аварії на ЧАЕС, коли значна кількість людей і тварин зазнала радіаційного впливу.

Завдяки участі печінки у депонуванні, синтезі та перерозподілі ендогенних антиоксидантів, детоксикації продуктів ПОЛ вона може впливати на рівень активності і характер перебігу ПОЛ в організмі. Разом з цим, дані літератури щодо впливу іонізуючої радіації в малих дозах на стан АОС у печінці є суперечливими [2]. Недостатньо уваги приділено вивченню змін антиоксидантної системи за дії тривалого фракціонованого опромінення в динаміці після курсу опромінення.

Мета роботи: вивчити особливості впливу фракціонованого рентгенівського опромінення в різних дозах на стан АОС печінки в різні терміни після його дії.

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проводили на 126 білих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 120–150 г, яких утримували на звичайному харчовому раціоні віварію. Фракціоноване тотальне рент-

генівське опромінення здійснювали впродовж 30 діб з інтервалом 24 години на рентгенівській діагностичній установці 12 П6. Потужність дози — 0,258 мКл/с, напруга — 90 кВ, сила струму — 40 мА, алюмінієвий фільтр, шкірно-фокусна відстань — 48 см. Сумарні дози — 0,3 Гр (група 1), 0,6 Гр, (група 2), 0,9 Гр (група 3) та 1,2 Гр (група 4) відповідно. Декапітацію шурів проводили через 1, 10, 20 і 30 діб після закінчення курсу опромінення. У гомогенаті печінки визначали вміст відновленого глутатіону (GSH) [3], глутатіонпероксидази (ГПО) [4], активність супероксиддисмутази (СОД) [5] та каталази (КТ) [6]. Результати досліджень обробляли за критерієм Ст'юдента [7].

Результати досліджень та їх обговорення. У детоксикації ендогенних токсинів, радіотоксинів, інактивації утворених вільних радикалів істотне значення відіграє печінка. Дія токсичних агентів супроводжується пошкодженням молекулярної організації мембран гепатоцитів і функціонування мембранозв'язаних ферментів [8]. За дії радіації в низьких дозах можливі порушення у збалансованості АОС.

Супероксиддисмутаза (КФ 1.15.1.1) — фермент, що знешкоджує супероксидні аніон-радикали [9]. У гепатоцитах мідьвмісна СОД знаходиться в цитозолі та міжмембранному просторі мітохондрій, а цинквмісна — в матриксі мітохондрій [10]. По закінченні опромінення супероксиддисмутазна активність гомогенату печінки знижувалась у всіх дослідних групах тварин (рис. 1) на 11, 9, 16 та 22%, відповідно. Максимальна супероксиддисмутазна активність спостерігалась в усіх групах через 20 діб (160, 128, 124 і 142%). Найбільша активність СОД спостерігалась в 1-й групі — 160%.

Подальше знешкодження перекису водню здійснюється каталазою [11] або пероксидазами різної субстратної специфічності

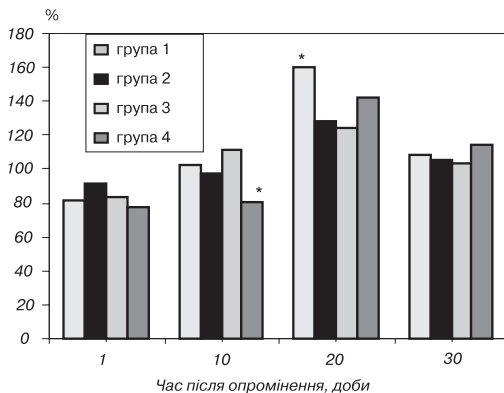


Рис. 1. Динаміка активності супероксиддисмутази у печінці по закінченні 30-добового фракціонованого рентгенівського опромінення шурів у різних сумарних дозах (% від контролю).

Примітка: * — вірогідна різниця відносно контролю ($p < 0,05$).

[9, 11]. Каталаза прискорює реакції двох типів: каталазну та пероксидазну. Найбільша активність каталази спостерігається в гепатоцитах, в пероксисомах останніх фермент становить до 40% наявного білка [12]. Каталазна активність гомогенату печінки по закінченні курсу опромінення вірогідно знижувалась у всіх дослідних групах на 16, 15, 22 і 31%, відповідно. Через 10 діб активність каталази залишалась зниженою у 2, 3 і 4-й групах (82, 71 і 81%). Через 20 і 30 діб каталазна активність майже не відрізнялась від контролю, крім 1-ї групи, де вона зростала на 12%.

Глутатіонпероксидаза (ГПО) — селенвмісний білок, що каталізує реакцію відновлення гідроперекисів за допомогою відновленого глутатіону. На цитоплазму клітини припадає 2/3 активності ГПО, на мітохондрії — 1/3. У гепатоциті фермент локалізований переважно в перипортальних клітинах [10]. ГПО дуже чутлива до закиснення середовища, при зменшенні рН з 7,5 до 6,75 її активність знижується в 10 разів [13; 14]. За нестачі активності ГПО і наявності іонів змінної валентності із ліпоперекисів можуть утворюватись нові вільні радикали, внаслідок чого відбувається продовження і розгалуження ланцюгових процесів ПОЛ [14]. По закінченні курсу опромінення вміст ГПО знизився в усіх дослідних групах на 19, 12, 23 і 21%, відповідно. Через 10 діб вміст не відрізнявся від контролю в 1-й групі і залишався зменшеним в інших групах на 14, 16 і 16%, відповідно. Збільшення вмісту ГПО спостерігалось через 30 діб в 1-й групі (111%). В інших групах вміст ГПО коливався близько до контролю. Аналогічні зміни активності СОД, каталази та глутатіонпероксидази за опромінення в щоденній дозі 0,01 Гр впродовж 30 діб відмічали Г. Я. Клевета з співавт. [15]. Зниження активності глутатіонзалежної системи і каталази спостерігалось при тривалому опроміненні гризунів за доз понад 1 сГр/добу [16].

SH-сполукам належить провідна роль у захисті клітин від гідроксил-радикала, що утворюється в реакції Фентона або внаслідок радіолізу води під впливом іонізуючого випромінювання [17]. Відновлений глутатіон є інгібітором активних кисневих метаболітів і стабілізатором мембран [18]. 30-добове рентгенівське опромінення тварин призвело до змін вмісту відновленого глутатіону (рис. 2). Так, опромінення в дозі 0,3 Гр (група 1) не призвело до змін у вмісті відновленого глутатіону в печінці щурів по закінченні опромінення і через 10 діб. Найменший вміст відновленого глутатіону відмічався в 3-й групі по закінченні курсу опромінення — 46%. Зниження вмісту відновленого глутатіону

за фракціонованого опромінення в низьких дозах у всіх органах відмічено В. І. Федоровим [19]. По закінченні опромінення в 4-й групі відмічалось збільшення вмісту відновленого глутатіону на 23%, з подальшим зменшенням через 10 діб майже до контрольних показників (107%). У всіх групах спостерігалось збільшення вмісту відновленого глутатіону в гомогенаті печінки через 20 діб. Максимальний вміст спостерігався через 30 діб — 156, 187, 174 і 174% відповідно.

Існує думка, що взаємодія відновленого глутатіону з радикалами ефективна тільки за умов видалення O_2^- . Саме тому глутатіон утворює з СОД своєрідну антиоксидантну систему, інакше розвиваються реакції з утворенням пероксиду водню і реакційних тіолових радикалів. Відновлені тіоли всередині клітини є захисниками, а поза клітиною — потенційно небезпечні, здатні генерувати АКМ сполуки, індукувати ПОЛ, викликати окисне руйнування пептидних зв'язків [20].

Таким чином, дослідження показали, що фракціоноване рентгенівське опромінення за сумарних доз 0,3; 0,6; 0,9 та 1,2 Гр призвело до зменшення супероксиддисмутазної, каталазної та глутатіонпероксидазної активності гомогенату печінки у всіх дослідних групах тварин по закінченні опромінення (1-а доба) з наступною нормалізацією до 30-ї доби. Вміст глутатіону відновленого в досліджуваних групах на 1-шу добу по закінченні експозиції змінювався різноспрямовано. В подальшому, тобто у віддалений період, у всіх групах спостерігали збільшення вмісту відновленого глутатіону в печінці з досягненням максимального його вмісту на 30-ту добу.

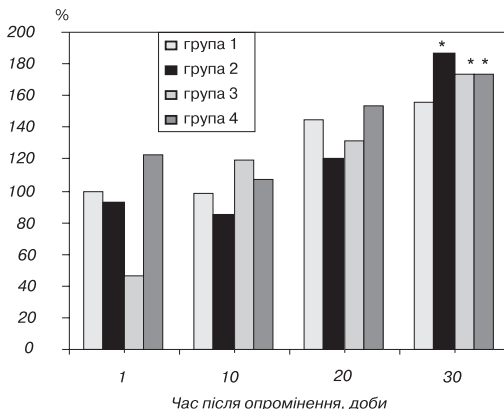


Рис. 2. Динаміка вмісту глутатіону відновленого у печінці по закінченні 30-добового фракціонованого рентгенівського опромінення шурів у різних сумарних дозах (% від контролю).

Примітка: * — вірогідна різниця відносно контролю ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бяков В. М., Степанов С. В.* О механизме первичного радиобиологического действия // Радиационная биология. Радиозоология. — 1997. — Т. 37, вып. 4. — С. 469–474.
2. *Барабой В. А., Сутковой Д. А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. акад. АМН Украины Ю. А. Зозули. — К.: Черныбыльинтеринформ. — К.: Наук. думка, 1997. — 420 с.
3. *Мешишен И. Ф., Петрова И. В.* Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония // Укр. биохим. журн. — 1993. — Т. 55, № 5. — С. 571–573.
4. *Мешишен И. Ф.* Метод определения активности глутатион-S-трансферазы // Применение ферментов в медицине. — Симферополь, 1987. — С. 135–136.
5. *Чевари С., Чаба И., Секкей Й.* Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. — 1985. — № 11. — С. 678–681.
6. Метод определения активности каталазы / *М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова и др.* // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
7. *Стентон Гланц.* Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
8. *Гусев В. А., Брусов О. С., Панченко Л. Ф.* Супероксиддисмутазы — радиобиологическое значение и возможности (обзор) // Вопр. мед. химии. — 1980. — Т. 26, вып. 3. — С. 291–301.
9. Пероксидне окиснення ліпідів і його регуляція у крові та печінці шурів за умов експериментального радіонуклідного впливу / *Ю. В. Нікітченко, М. Е. Романько, В. М. Дзюба, П. П. Фукс* // Укр. біохім. журнал. — 2001. — Т. 73, № 5. — С. 43–47.
10. Гепатоцит. Функционально-метаболические свойства / *Под. ред. П. В. Гулак, А. М. Дудченко, В. В. Зайцева и др.* — М.: Наука, 1985. — 272 с.
11. Биохимический справочник / *Н. Е. Кучеренко, Р. П. Виноградова, А. Р. Литвиненко и др.* — К.: Вища школа, 1979. — 304 с.
12. Purification and characterization of rat liver cytosol catalase / *T. Sando, K. Konno, M. Takei et al.* // Cell structure and function. — 1986. — Vol. 9, No. 2. — P. 125–133.
13. *Абрамова Ж. И. Оксенгендлер Г. И.* Человек и противокислительные вещества. — Л.: Наука, 1985. — 230 с.
14. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
15. *Клевета Г. Я., Чайка Я. П., Старикович Л. С.* Активність ферментів антиоксидантної системи ентероцитів тонкого кишечника шурів за хронічного впливу рентгенівського опромінювання низької інтенсивності // Укр. біохім. журнал. — 2002. — Т. 74, № 46 (додаток 2). — С. 223.
16. Динамика глутатиона и ферментов метаболизма в органах и крови крыс в разные сроки после хронического рентгеновского облучения в малых дозах / *А. Д. Рева, А. И. Лукьяненко, О. Б. Живалюк и др.* // Радиобиологический съезд: Тез. докл. Киев, 20–25 сент. 1993 г. — Пушино, 1993. — Ч. 3. — С. 859.
17. *Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б.* Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. — М.: МАИК “Наука / Интерпериодика”, 2001. — 343 с.
18. *Uclupiv V., Rice Evans C.* Thiol compounds as protective agents in erythrocyte under oxidative stress // Free Radical Res. Commun. — 1992. — Vol. 16. — P. 315–323.
19. *Федоров В. І.* Вивчення вмісту відновленого глутатіону в тканинах при дії малих рівнів іонізуючої радіації та стресу // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: М-ли симпоз. — К., 1997. — С. 259–261.

20. Heinecke J. W. Superoxide-mediated oxidation of low density lipoprotein by thiols // Оху — Radicals in Molecular Biology and Pathology. — 1988. — N. 4. — P. 443–457.

АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В РАЗНЫХ ДОЗАХ

Я. Г. Иванушко¹, Г. М. Чоботко², Ю. П. Гриневич³

¹ Черновицкий национальный университет им. Ю. Федьковича, г. Черновцы

² ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

³ Институт ядерных исследований НАН Украины, г. Киев

Исследовали влияние 30-дневного фракционированного рентгеновского облучения в суммарных дозах 0,3; 0,6; 0,9 и 1,2 Гр на антиоксидантную систему печени крыс, которую оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО) и содержанию восстановленного глутатиона. СОД, каталазная и ГПО активности гомогената печени снижались во всех исследованных группах животных по окончании облучения с последующей нормализацией к 30-м суткам. Содержание восстановленного глутатиона по окончании облучения изменялось разнонаправлено, с последующим увеличением его содержания в печени крыс к 30-м суткам.

Ключевые слова: крысы, печень, рентгеновское излучение, антиоксидантная система.

RAT HEPATIC ANTIOXIDANT SYSTEM AFTER THE IMPACT OF DIFFERENT DOSES OF X-RAY IRRADIATION

Ya. G. Ivanushko¹, G. M. Chobotko², Yu. P. Grinevich³

¹ Chernivtsi National University named by Yu. Fedkovych, Chernivtsi

² SI “Research Centre for Radiation Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv

³ SI :Institute for Nuclear Research, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

The authors have studied the influence of 30-day fractional x-ray irradiation in total doses of 0.3; 0.6; 0.9 and 1.2 Gy on antioxidant system of the rat liver, estimated by the activity of superoxidisedismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPO) and the content of reduced glutathion. SOD, catalase and GPO activities of the liver homogenate lowered in all the animal groups under study upon the termination of irradiation with a subsequent normalization by the 30th 24-hour period. The content of reduced glutathione changed in different directions with a subsequent increase in the rat liver at the 30th 24-hour period.

Key words: liver, rats, X-ray, antioxidant system.

УДК 613.62-482-577.158.001.6

ИЗУЧЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ОРГАНИЗМА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ В ДОЗЕ 2 ГР И ЦЕМЕНТНОЙ ПЫЛИ

О. З. Ильдербает, Б. А. Жетписбаев,
Н. А. Базарбаев, О. Т. Ерменбай

Семипалатинская государственная медицинская академия, Казахстан

Ключевые слова: *ионизирующее излучение, пневмокониоз, свободнорадикальное окисление.*

Отдаленными эффектами облучения чаще всего являются возникновение лейкозов и злокачественных опухолей. Выяснилось также, что действие радиации на здоровье может зависеть от продолжительности воздействия: одна и та же доза радиации, получаемая за короткий промежуток времени, вызывает меньше поражений, чем доза, полученная за длительный период [1]. Исследования отдаленных последствий воздействия ионизирующих излучений на здоровье населения являются актуальными в Казахстане. Это определяется тем, что значительная часть территории республики, прежде всего Семипалатинская, Восточно-Казахстанская, Павлодарская и Карагандинская области подвергались выпадению локальных радиоактивных осадков вследствие проведения ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, а проживающее на этих территориях население подвергалось воздействию внутреннего и внешнего облучений [2]. Биологическое действие радиации заключается в ионизации и возбуждении атомов и молекул в органах и тканях с последующим образованием высокоактивных радикалов и перекисей. Первые 3 фазы протекают на молекулярном уровне за ничтожно малые промежутки времени и вызывают химические изменения молекул в органах и тканях. В 4-й фазе (биологической) эти изменения трансформируются в нарушения в клетках, органах и организме в целом. Указанные процессы, разумеется, имеют место при любой дозе облучения и могут быть обусловлены не только облучением, но и действием многих других нерадиационных факторов [3].

В основе ряда патологических состояний, в том числе облучения, лежит выраженная инициация процессов свободнорадикального окисления (СРО) [4]. В настоящее время изучены механизмы срочной системы неспецифической адаптации на клеточном и субклеточном уровнях после радиационного поражения. При этом нарушение регуляции метаболических процессов в клетках, может быть не только следствием, но и важнейшим звеном патогенетических механизмов лучевого поражения [5]. Воздействие ионизирующего излучения характеризуется значительной активацией процессов СРО. Было установлено, что ионизирующая радиация приводит к увеличению концентрации свободных радикалов в различных органах и тканях [6, 7]. Исследования последних лет показывают важную роль процессов СРО в развитии профпатологии. Профессиональная патология органов дыхания у рабочих, контактирующих с цементной пылью, проявляется преимущественно в виде пневмокониозов [8, 9]. Несмотря на большое число экспериментальных и клинических исследований, нет ясного представления об изменении состояния свободнорадикального окисления, что свидетельствует о необходимости изучения биохимических аспектов адаптационного процесса, в частности, биохимии иммунокомпетентных органов. В физиологических условиях ПОЛ ограничивается антиоксидантной защитой, срыв которой может происходить при воздействии вредных факторов [10].

Учитывая важность данной системы в формировании патологического процесса нам представляется интересной ее роль в формировании патологического процесса у животных в отдаленном периоде при комбинированном воздействии.

Цель исследования — изучить в эксперименте роль СРО в тканях надпочечников и иммунокомпетентных органах и клетках в отдаленном периоде при комбинированном воздействии фракционированной дозы гамма-излучения (2Гр) и цементной пыли в эксперименте.

Материал и методы исследования. Для решения поставленной цели нами выполнены эксперименты на 40 беспородных половозрелых белых крысах самцах весом 180 ± 20 г, которые были подразделены на 3 группы: I группа — интактные ($n=10$), II группа — затравленные цементной пылью ($n=15$) и III группа — затравленные + облученные ($n=15$). Во II и III группах у животных моделировали пневмокониоз методом Е.Н. Городенской, в модификации В.И. Парашиной [12]. Животных III группы облучали за 90 суток до исследования на радиотерапевтической установке АГАТ-РМ Co^{60} по 2 Гр в течение трех недель

(1 раз в неделю). У всех животных определяли состояние перекисного окисления липидов в различных органах и клетках. Для исследования выделяли лимфоциты из периферической крови и готовили гомогенаты из печени, селезенки, тимуса, лимфатических узлов тонкого кишечника и надпочечников. В них определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) по методу В.Б. Гаврилова, М.И. Мешкорудной (1983); С.Г. Конюховой и соавт. (1989). Полученные результаты исследования обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики с вычислением критериев Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение. Как показали исследования при воздействии цементной пыли концентрация ДК увеличивается в лимфоцитах периферической крови с $0,29 \pm 0,03$ до $1,02 \pm 0,12$ ($p < 0,001$) и в тимусе с $0,49 \pm 0,04$ до $1,76 \pm 0,27$ ($p < 0,01$). У животных после пылерадикационного воздействия концентрация ДК в лимфоцитах периферической крови значительно, почти 2,5 раза, превышала контрольные значения ($p < 0,001$). При сравнении со II группой отмечено достоверное снижение в 1,4 раза. В тимусе отмечена тенденция к увеличению ($p > 0,05$) по сравнению с контрольным показателем. При сравнении со II группой отмечено снижение в 3,4 раза ($p < 0,01$). Уровень ДК в надпочечниках у животных после запыления достоверно не изменяется, но имеется тенденция к увеличению концентрации с $1,19 \pm 0,11$ до $1,45 \pm 0,11$ ($p > 0,05$), а в селезенке содержание ДК почти соответствовало контрольным величинам. У животных III группы, подвергавшихся комбинированному воздействию, концентрация ДК в селезенке увеличивалась с $1,28 \pm 0,20$ до $1,85 \pm 0,12$, т.е. почти в 1,5 раза по сравнению с показателем I группы ($p < 0,05$), в надпочечниках уровень ДК снижался с $1,19 \pm 0,11$ до $0,57 \pm 0,03$ ($p < 0,001$). Исследование первичных продуктов ПОЛ в печени и лимфоузлах показало, что содержание диеновых конъюгатов в печени увеличено с $0,69 \pm 0,05$ до $1,18 \pm 0,17$ ($p < 0,05$), в лимфоузлах с $0,35 \pm 0,03$ до $1,09 \pm 0,12$, примерно в 3 раза ($p < 0,001$). Концентрация ДК в печени у животных III группы увеличена на 36,7% ($p < 0,05$), в лимфоузлах повышена на 55% ($p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при воздействии пылерадикационного и пылевого факторов активируется свободнорадикальное окисление, возможно это связано со снижением активности антиокислительных ферментов в большинстве изучаемых органов. Как известно, в основе активации перекисного окисления липидов лежит чрезмерная генерация активных форм кислорода, превышающая фи-

зиологические возможности антиоксидантных систем, наступающая после истощения ферментных систем, а также сочетание этих механизмов в случае действия лучевого фактора, определяемое, с одной стороны, массивной гибелью радиочувствительных клеток организма и потерей антиоксидантов, а с другой — активной генерацией инициаторов ПОЛ [11–13]. При воздействии цементной пыли в клетках лимфоузлов тонкого кишечника и в тканях надпочечников содержание МДА оставалось на уровне контрольных величин, но наблюдалась некоторая тенденция к повышению в клетках лимфоузлов на 19% ($p > 0,05$), в тканях надпочечников — на 29% ($p > 0,05$). При комбинированном воздействии в клетках лимфоузлов уровень МДА увеличен на 53,6% ($p < 0,001$), а в тканях надпочечников — почти в 6,5 раза ($p < 0,001$), по сравнению со II группой уровень МДА в лимфоузлах увеличивается на 44,5% ($p < 0,01$), в тканях надпочечников на 80% ($p < 0,001$).

Достоверное повышение содержания данного показателя отмечается в лимфоцитах периферической крови с $0,072 \pm 0,003$ до $0,081 \pm 0,003$ ($p < 0,05$) во II группе, до $0,12 \pm 0,01$ ($p < 0,01$) в III группе; в тканях печени с $0,14 \pm 0,01$ до $0,19 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) во II группе, в III группе существенные изменения не наблюдались; в тканях тимуса отмечено увеличение содержания МДА с $0,031 \pm 0,003$ до $0,047 \pm 0,004$ ($p < 0,05$) во II группе, в III группе до $0,045 \pm 0,003$ ($p < 0,05$). Со стороны селезенки существенных изменений нами не наблюдалось, но показатель III группы достоверно снижался, т.е. с $0,32 \pm 0,03$ до $0,22 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Первичные продукты СРО, присутствующие в норме в организме в невысоких концентрациях оказывают физиологическое действие, заключающееся в обратимых гидрофильно-гидрофобных превращениях жирнокислотных остатков мембранных фосфолипидов и изменении функционального состояния биомембран, обратимой инактивации мембрано-связанных ферментов, что нами наблюдалось при действии пылевого фактора в тканях селезенки и надпочечников, при комбинированном воздействии в отдаленном периоде в тканях тимуса и надпочечников. Вторичные продукты свободнорадикального окисления оказывают более повреждающее действие, что нами было отмечено в лимфоцитах периферической крови и в тканях лимфоузлов, надпочечников и тимуса.

Вывод. Через 90 дней, которые соответствуют периодам отдаленного последствия, у крыс при комбинированном воздействии гамма-облучения 2 Гр и цементной пыли повышается содержание ДК и МДА в лимфоцитах периферической крови и в клетках лимфоузлов

тонкого кишечника, тимуса, печени. Возможно, за счет временных компенсаторных механизмов идет нормализация вторичного продукта в некоторых тканях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яблоков А. В. Атомная мифология. Заметки эколога об атомной индустрии. — М., 1995.
2. Розенсон Р. И. Особенности иммунопатогенеза респираторных аллергозов у населения региона, подвергнувшегося выпадению локальных радиоактивных осадков. — Автореф. дисс. док. — СПб.: 1997. — 34 с.
3. Радионуклидное загрязнение окружающей среды и здоровье населения / Под ред. И. Я. Василенко, Л. А. Булдакова. — М., 2004.
4. Москалев Ю. А., Стрельцова В. Н. Отдаленные последствия радиационного поражения: Неопухольевые формы // Итоги науки и техники. Сер. Радиационная биология. — 1987. — Т. 6.
5. Мусажалиева Г. М., Утешев А. Б. Катехоламины и радиация // Наука, Казахская ССР. — 1988. — 120 с.
6. Барабой В. А., Чеботарев Е. Е. // Радиобиология. — 1986. — № 5. — С. 591–597.
7. Журавлев А. И. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. — М., 1982. — С. 3–36.
8. Rao P. S., Mueller H. S. Lipid peroxidation and acute myocardial ischemia // Adv. Exp. Med. Biol. — 1993. — Vol. 161. — P. 347–363.
9. Воскресенский О. Н., Туманов В. А. // Ангиопротекторы. — Киев, 1982. — С. 35–60.
10. Перекисное окисление и радиация / Под ред. В. А. Барабой. — Киев, 1991.
11. Гадаскина И. Д. Методы изучения экспериментальных пневмокозиозов // Воспроизводство заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований. — Л., 1954.
12. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 150 с.
13. Особенности состояния перекисного окисления липидов в отдаленном периоде после фракционированного гамма-облучения / О. Усенова, Б. Жетписбаев, А. Сайдахметова и др. // Астана медициналык журналы. — 2006. — № 2. — С. 114–117.

ВИВЧЕННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ВІЛЬНОРАДІКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ В ОРГАНІЗМІ У ВІДДАЛЕННОМУ ПЕРІОДІ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ВПЛИВІ ГАММА-ОПРОМІНЕННЯ В ДОЗІ 2 ГР І ЦЕМЕНТНОГО ПИЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

О. З. Ильдербаев, Б. А. Жетписбаев, Н. А. Базарбаев, О. Т. Ерменбай

Семипалатинська державна медична академія, Казахстан

Показники вільнорадикального окиснення досліджували в експерименті на щурах при комбінованій дії іонізуючого випромінювання і цементного пилу. Виявлено підвищений вміст дієнових кон'югатів (ДК) у крові та лімфатичних вузлах, ДК у селезінці та печінці МДА — в тимусі та наднирниках.

Ключевые слова: іонізуюче опромінення, пневмокозіоз, вільнорадикальне окиснення.

**EXAMINATION OF EXPERIMENTAL STUDY OF FREE RADICAL
OXIDATION IN ORGANISMS IN COMBINE INFLUENCE
OF GAMMA-RADIATION AND UNDER DUST**

O. Z. Ilderbayev, B. A. Zhetpisbayev, N. A. Bazarbayev, O. T. Ermenbay

Semipalatinsk State Medical Academy, Kazakhstan

We have received results of role of free radical oxidation at combine influence of cement dust and gamma-radiation in experiment. Increasing of dienes conjugates and malone dialdehydes in lymphocytes of blood, lymph nodes, DC in spleen, liver, MD in thymus, adrenal medulla.

Key words: *ionizing radiation, pneumoconios, free radical oxidation.*

УДК 612.616.2+614.876

ЗАПОБІГАННЯ РАДІАЦІЙНО ІНДУКОВАНИМ ПОРУШЕННЯМ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ У ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ БІОПОЛІМЕРУ ЗІ СПІРУЛІНИ

Н. О. Карпенко, М. Ю. Алесіна, Л. Я. Поліщук
ДСНВП “Екоцентр” МНС України, м. Чорнобиль, Україна

Ключові слова: *хронічне внутрішнє опромінювання, малі дози, сперматозоїди, біополімер зі спіруліни, щури.*

Соціально-економічна та екологічна криза в Україні обумовила швидку депопуляцію через зростання смертності на фоні падіння народжуваності [1]. Певний внесок у цей процес вносять радіаційно індуковані порушення стану здоров'я населення після аварії на ЧАЕС. Через це в країні гостро стоїть питання розробки ефективних засобів профілактики та послаблення наслідків хронічного радіаційного впливу, зокрема, на репродуктивну систему за допомогою засобів, що посилюють власні захисні системи організму. Препарати, отримані з морепродуктів або водоростей (МІГІ-К, біполан, зостерин, еламін, спіруліна), займають особливе місце через їх імуномодуючі, антиоксидантні, репаративні та інші властивості [2–4]. Розроблений у НДІ південних морів та океанографії НАН України (м. Керч) похідний препарат із спіруліни (її біополімер, БС) [5] має більш виражену антиоксидантну активність у порівнянні з нативною спіруліною (50–51 ум. од. проти 8,4 ум. од.).

Тому метою дослідження стало визначення спроможності БС коригувати порушення у репродуктивній системі самців щурів за умов хронічного комбінованого (внутрішнього та зовнішнього) радіаційного навантаження різного рівня.

Матеріали та методи дослідження. Експеримент виконано на 75 статевих активних самцях щурів популяції Вістар віком 3–3,5 міс. та масою 180–220 г на початку досліду, які були випадковим чином розподілені на три групи: Контроль, Д2 та Д3. Тварин утримували у віварії ДСНВП “Екоцентр” (м. Чорнобиль) згідно з національними “Загальними етичними принципами експериментів на тваринах” [6]. У групах Д2 та Д3 120 днів моделювали комбіноване опромінювання різної потужності за

рахунок вживання радіоактивних кормів (зерно, м'ясо й риба з 30-км зони відчуження) та питної води з 4-го блоку ЧАЕС, що містила різну концентрацію радіонуклідів. Потужність зовнішнього опромінення у центрі кліток становила 40–60 мкГр/год. З 24-го по 45-й день досліду половина щурів груп Д2 та Д3 отримували з кормом БС у дозі 0,4 г/кг маси тіла (групи Д2+БС і Д3+БС). На 45-й та 120-й день досліду половину тварин груп Контроль, Д2, Д2+БС, Д3 та Д3+БС декапітували, брали зразки м'язів та кісток для радіометричних досліджень та епідидимиси для визначення сперматогенної функції сім'яників.

При розрахунку сумарних поглинутих доз (ПД) враховували дозові навантаження від зовнішнього та внутрішнього опромінення від основних дозоутворюючих радіонуклідів, а саме: $^{134}\text{Cs}+^{137}\text{Cs}$ та $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$ [7], опромінювання від трансуранових елементів не враховували через те, що їх кількість у розведеній воді та тканинах тварин перебувала за межами чутливості приладів. Через 45 днів ПД у групах Д3 та Д2 становили 3 та 9 мГр відповідно, а через 120 днів — 7 та 21 мГр відповідно.

Стан сперматогенної функції сім'яників досліджували за показниками спермограм за методом Мелованова [8] у суспензії епідидимальних сперматозоїдів (Сп); рухливість виражали як процент нерухомих клітин, відсоток морфологічно аномальних форм Сп визначали при підрахунку 500 клітин. Контрольна група тварин знаходилась у віварії Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України (м. Київ), та одержувала “чисті” корми і воду, потужність опромінювання становила 12–18 мкГр/год.

Дані представлені як середня арифметична (М) та її похибка ($\pm m$). Після перевірки характеру розподілу даних у групах оцінку достовірності відмінностей між групами одного терміну спостереження проводили множинним порівнянням за Шеффе. Порівняння даних у різні терміни дослідження проводили за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу при нерівній кількості спостережень з використанням можливостей програми Excel 7.0 [9].

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі одержаних спермограм враховували принципові відмінності статевих клітин у тварин, яких опромінювали 45 або 120 днів. Так, у випадку коротшого променевого впливу у спермограмах виявлялися Сп, які проходили перші етапи диференціації в умовах природного радіаційного фону та зазнавали більш істотного опромінювання на стадіях пізніх сперматогоніїв або сперматоцитів. У щурів цих груп концентрація Сп не

Таблиця 1. Показники спермограм шурів через 45 днів після опромінення, (M±m)

Показники/група	Контроль n=6	Д2 n=7	Д2+БС n=8	Д3 n=7	Д3+БС n=9
Рухливість, %	19,5±1,7	27,8±3,5	26,5±1,2 ¹	27,3±1,7 ¹	22,0±4,3
Концентрація, млн/мл	89,6±5,7	86,8±3,7	99,3±11,0	88,0±4,2	88,3±10,5
Клітин, %:					
з патологією голови	3,8±0,5	4,3±0,5	3,0±1,0	4,2±0,6	4,7±0,7
з патологією тіла	15,8±1,3	24,9±2,1 ¹	20,8±1,6	19,8±1,2	19,3±2,4
з патологією хвоста	26,7±1,7	35,7±1,8 ¹	31,7±1,9	34,1±1,3 ¹	28,2±2,6 ²
Усього патологічних форм, %	46,0±2,3	64,9±3,7 ¹	55,5±3,1 ²	58,1±2,0 ¹	51,5±4,1
Нормальних спермійв, млн/мл	48,7±4,6	30,7±3,6	44,8±6,0	37,3±3,1	51,0±1,6

Примітки: ¹ — достовірні відмінності до групи контролю ($p < 0,05$); ² — достовірні відмінності до групи відповідного радіологічного контролю ($p < 0,05$).

знижувалась відносно вікового контролю (табл. 1). Тобто, радіаційний вплив з ПД на гонади в діапазоні 3–9 мГр не призводив до загибелі клітин, що вже розпочали цикл гаметогенезу, але викликав статистично достовірне збільшення частки нерухомих Сп (Д3), Сп з патологією тіла (Д2), хвоста (Д2, Д3) та загальної кількості патологічних форм.

У цей же період для шурів, які щойно закінчили курс БС, визначено, що при більшому радіаційному навантаженні (група Д2+БС) статистично достовірно зросла частка нерухомих Сп, але відносно радіаційного контролю зменшилась сумарна частка їх патологічних форм. При слабкішому радіаційному навантаженні застосування БС повністю запобігало виникненню радіаційно індукованих порушень.

Через 120 днів після опромінювання аналізували гамети, котрі утворювалися із сперматогенного епітелію, який зазнавав дії радіації до початку циклу сперматогенезу, що розглядається (табл. 2). Крім того, й диференціація цієї популяції клітин відбувалася під впливом опромінення з поступовим підвищенням ПД. За таких умов при ПД 21 та 7 мГр у шурів дещо зменшувалась концентрація Сп, статистично достовірно зростала кількість аномальних клітин, серед яких переважну більшість становили гамети з патологією тіла та хвоста. Збільшення кількості патологічних форм у групах Д2 та Д3 становило 66,0 та 47,4%.

Таблиця 2. Показники спермограм шурів через 120 днів після опромінення, (M±m)

Показник/група	Контроль n=7	Д2 n=8	Д2+БС n=8	Д3 n=7	Д3+БС n=8
Рухливість, %	17,6±2,8	21,1±,5	24,4±3,8	23,9±4,3	20,9±2,9
Концентрація, млн/мл	107,0 ±2,5	95,4±11,5	75,0±3,9 ¹	97,8±4,2	83,3±3,3 ^{1,2}
Клітин, %:					
з патологією голови	3,2±0,6	4,3±0,7	4,3±0,5	3,7±0,2	4,1±0,5
з патологією тіла	13,3±3,1	26,7±5,4 ¹	18,9±2,7	24,3±4,3	16,6±2,2
з патологією хвоста	22,4±1,0	35,0±1,8 ¹	28,7±1,8 ²	31,8±1,6	28,2±2,3
Усього патологічних форм, %	41,8±2,6	71,2±4,2 ¹	50,7±2,4 ^{1,2}	64,0 ±2,1 ¹	47,8 ±2,6 ²
Нормальних спермійв, млн/мл	61,6±1,8	28,2±6,1 ¹	34,4±3,0	35,9±3,0 ¹	42,8±3,3

Примітки: ¹ — достовірні відмінності до групи контролю (p<0,05); ² — достовірні відмінності до групи відповідного радіологічного контролю (p<0,05).

У разі подовження опромінювання відмічена післядія препарату, яка полягала в тому, що у спермограмах самців незалежно від ступеня дозового навантаження значно зменшувалась концентрація статевих клітин. Рухливість сперматозоїдів дорівнювала такій у шурів радіологічного контролю, хоча й статистично достовірно не відрізнялась від показників інтактних самців. Поряд з цим частка патологічних форм Сп достовірно зменшувалась відповідно до радіологічного контролю, а у випадку меншої ПД (група Д3+БС) дорівнювала інтактному контролю. За показником концентрації морфологічно нормальних спермійв знайдено, після проведення курсу БС вміст повноцінних гамет також дорівнював такому у інтактних шурів. Через 4 міс. опромінювання адаптоген запобігав зменшенню концентрації морфологічно нормальних Сп, яке у групах радіологічного контролю Д2 та Д3 становило 55 та 41% відповідно (табл. 2).

Припустимо, що зростання питомої ваги повноцінних гамет може компенсувати олігоспермію і підвищувати запліднюючу здатність сперми, що є відбитком стабілізації структури нуклеїнових кислот за рахунок надходження амінів, які представлені у спіруліні великою і різноманітною групою, а також хромопротеїду фікоціану, який забезпечує спіруліні адаптогенні, імуномодулюючі та антиоксидантні властивості [10]. Результати проведеного експерименту доводять перспективність

використання БС для коригування радіаційно індукованих порушень чоловічої репродуктивної системи.

Висновки. 1. В умовах дії постійного слабкого радіаційного чинника застосування біополімеру зі спіруліни нормалізує морфологічні показники Сп у найближчий термін спостереження.

2. Позитивна дія препарату на процес сперматогенезу простежувалась у віддалений період часу у вигляді зменшення частки патологічних форм гамет. Останнє компенсувало зменшення загальної кількості сперматозоїдів, підтримуючи концентрацію морфологічно повноцінних клітин на рівні контрольних показників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глушок Т. И. Демографическая проблема — глобальная проблема человечества // Бесплодие: вспомогательные репродуктивные технологии. — К., 1999. — С. 25–28.
2. Пищевые продукты и добавки, минимизирующие отрицательные эффекты радиации / М. И. Руднев, Л. А. Порожняк-Гановская, П. П. Чаляло и др. // Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. Кн. 3. Радиобиологические аспекты Чернобыльской катастрофы / Под ред. М. И. Руднева. — К.: МЕДЭКОЛ МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. — С. 173–199.
3. Стан ендокринної системи за умов хронічної дії малих доз іонізуючого випромінювання та коригування виявлених порушень / Л. П. Дерев'яно, М. І. Руднев, Є. Ю. Чеботарев та ін. // Чернобыль. Зона відчуження: Зб. наук. праць НАНУ. — К.: Наукова думка, 2001. — С. 449–470.
4. The prevention and correction of radiation — induced disturbances in experimental animal's organism under conditions of chronic irradiation in low doses / M. Alesina, N. Arkhipov, N. Karpenko et al. // The effects of low and very low doses of ionizing radiation on human health: Proc. Int. Conf. — Versailles, France, 1999. — P. 17.
5. Биополимер из микроводоросли спирулина (*Spirulina platensis*) и способ его получения. / Л. Я. Полищук, Г. Ю. Виноградова, Н. А. Карпенко, Т. Н. Овсянникова, Н. Г. Миронова, В. Н. Заболотный. Заявка № 96062172 от 04.06.96. Патент № 32658 от 15.02.2001 // Промислова власність. — 2001. — № 1. — С. 1.58.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142–145.
7. Експериментальне моделювання хронічного комбінованого (внутрішнього та зовнішнього) опромінення тварин / Я. І. Серкіз, І. П. Дрозд та ін. // Вплив радіаційного фактора чорнобильської зони відчуження на організм тварин / За ред. М. Ю. Алесіної, Я. І. Серкіза. — К.: Атіка, 2006. — С. 8–26.
8. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию. — М.: Фармакологический комитет МЗ Украины, 1986. — 27 с.
9. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — 2-е изд. // К.: Морион, 2001. — 408 с.
10. Спирулина: перспективы использования в медицине / Е. Н. Горбань, Л. П. Купраш, Н. Е. Горбань // Лік. справа. — 2003. — № 3 — С. 100–110.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАДИАЦИОННО ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У КРЫС С ПОМОЩЬЮ БИОПОЛИМЕРА ИЗ СПИРУЛИНЫ

Н. А. Карпенко, М. Ю. Алесина, Л. Я. Полищук

ГСНПП “Єкоцентр” МЧС України, г. Чернобыль, Україна

Способность биополимера из спирулины (БС) корректировать радиационно индуцированные нарушения спермограмм изучена через 45 и 120 дней хронического внутреннего и внешнего облучения крыс, которые получали с 24-го по 45-й день опыта с кормом препарат в дозе 0,4 г/кг массы тела. Показано, что по окончании курса адаптогена при поглощенной дозе (ПД) на гонады 3 мГр за 45 дней нарушения сперматогенеза отсутствовали, а у крыс с ПД 9 мГр несколько уменьшилась подвижность сперматозоидов и увеличилась доля патологических форм. Через 120 дней облучения у крыс обеих групп, получавших адаптоген (ПД 7 и 21 мГр), уменьшилась концентрация гамет, но за счет уменьшения доли патологических форм концентрация морфологически нормальных сперматозоидов соответствовала таковой у интактных самцов, что может, по-видимому, предотвращать негативное влияние облучения на фертильность самцов. Полученные данные доказывают эффективность использования БС для коррекции нарушений сперматогенеза при облучении в малых дозах.

Ключевые слова: хроническое внутреннее и внешнее облучение. низкие дозы, сперматозоиды, биополимер из спирулины, крысы.

PREVENTION OF RADIATION INDUCED DISTURBANCE OF RAT'S SPERMATOGENESIS BY SPIRULINA BIOPOLYMER

A. Karpenko, M. Yu. Alesina, L. Ya. Polischuk

Radioecological centre, 07270, Chornobyl, Ukraine

The capability for correction of radiation induced disturbances by means of the spirulina biopolymer (SB, 0.4 g per 1 kg of body weight) were studied in 45 and 120 days of chronic external and internal irradiation in rats receiving SB from 24 to 45 days of experiment. In 1.5 month under total absorbed dose in gonads (TAD) 3 mGy the damage of spermogram were absent, but under TAD of 9 mGy reduction of motility and augmentation of pathological forms were observed. In 4-month irradiation (TAD 7 and 21 mGy) and after course of treatment by SB the concentration of gametes and percent of pathological forms were decreased. However, the concentration of morphological normal spermatozoa was at the control level, promoted male fertility. Thus, the data demonstrate the effectiveness of BS for correction of spermatogenesis alterations after irradiation in low doses.

Key words: chronic internal and external irradiation, low doses, spermatozoa, spirulina biopolymer, rats.

УДК 612.014.48:577.164.1

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В СЕМЬЯХ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

В. И. Ковалева, В. Е. Нефидова

*ГУ “Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины”,
г. Харьков*

Ключевые слова: *стабильность генома, дети, хромосомные aberrации, фолиевая кислота.*

Исследование генетической ситуации, возникшей в связи с Чернобыльской катастрофой, требует решения ряда задач, одной из которых является повышение устойчивости генетического аппарата соматических клеток у потомков ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС к неблагоприятным факторам окружающей среды. Вызывает беспокойство тот факт, что загрязнение окружающей среды различными агентами физической и химической природы приводит к увеличению темпов мутационного процесса и генетического груза у потомства: спонтанные аборт, мертворождения, младенческая смертность, врожденные пороки развития, наследственные заболевания и заболевания с наследственной предрасположенностью [1, 2].

В последние годы значительно возрос интерес к проблеме трансмиссивной нестабильности генома, которая выявляется в последующих поколениях организмов и отдаленной генетической нестабильности, которая экспрессируется в пострадиационных клеточных генерациях [3]. Данные, полученные [4], свидетельствуют о том, что у детей, рожденных от облученных лиц, формируется феномен геномной нестабильности. Он характеризуется склонностью к мультифакториальным заболеваниям, формированием морфогенетических вариантов с множественными аномалиями, повышением частоты возникновения хромосомных aberrаций и мутаций микросателитассоциированной фракции ДНК.

В ряде исследований [5, 6] показано, что мутагенный прессинг может модифицировать индивидуальную реакцию генома на действие генотоксических факторов, что может проявиться в виде генетической

нестабильности или адаптационного отклика — в результате повышения или снижения чувствительности генома к дальнейшему воздействию мутагена. Кроме того, получены убедительные данные, указывающие на то, что часть клеток, выживших после облучения, может давать функционально измененное потомство, в котором с высокой частотой на протяжении многих поколений возникают *de novo* аберрации хромосом и генные мутации, в ряде случаев приводящие к повышенной клеточной гибели путем апоптоза. Эти отсроченные проявления радиационного эффекта не имеют клонального характера и получили название радиационно-индуцируемой нестабильности генома [7].

Известно, что снижение генотоксических эффектов осуществляется благодаря развитой в процессе эволюции системы естественной клеточной защиты. Целостность и стабильность наследственных структур поддерживается матричными процессами, среди которых большое значение имеет репарация ДНК [8]. Следует отметить, что уровень поврежденности генома зависит от его способности репарировать непрерывно возникающие в результате внешних воздействий повреждения. При дефектах в этой системе уровень поврежденности будет повышен. Решение проблемы генетических последствий загрязнения окружающей среды возможно при повышении устойчивости генетического аппарата к действию экстремальных стрессовых факторов. Одним из подходов к решению этой задачи является изучение модуляции репарации ДНК с помощью антимутагенов.

С момента открытия антимутагенного действия пуриновых рибонуклеотидов появилось множество гипотез, пытающихся объяснить механизм антимутагенеза. Антимутагены способны стабилизировать структуру ДНК; нейтрализовать мутагены в клетке в результате химической реакции; усилить или ослабить интенсивность процессов ошибочной и безошибочной репарации; ингибировать свободнорадикальные реакции; индуцировать внутриклеточные защитные системы, в том числе и естественные системы антимутагенеза; репрессировать гены, активирующие защитные системы клетки; ослабить трансмембранный транспорт мутагенов; аккумулировать энергию с облученной ДНК [9].

В последнее время особое внимание привлекают антимутагенные и противотератогенные свойства фолиевой кислоты. Хорошо известно, что фолиевая кислота участвует в синтезе пуринов и пиримидинов, основных структурных элементов ДНК, а также выполняет защитную функцию по отношению к воздействию тератогенных факторов.

Учитывая вышеизложенное, повышение устойчивости генетического аппарата детей, рожденных в семьях ликвидаторов аварии на ЧАЭС, к действию неблагоприятных факторов окружающей среды заслуживают на сегодняшний день особого внимания.

Цель работы — изучение влияния фолиевой кислоты на повышение стабильности генома детей, рожденных в семьях ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС.

Материалы и методы исследований. Цитогенетическое обследование выполнено у 15 детей, рожденных в семьях ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Культивирование лимфоцитов периферической крови детей проводили по D. Hungerford (1965) на протяжении 72 часов. На 67-м часу инкубации в культуру вводили митамидин С в конечной концентрации 7,5 мкг/мл на 5 часов. За 3 часа до фиксации добавляли колхицин в конечной концентрации 7,5 мкг/мл. Препараты хромосом окрашивали рутинным методом. Для повышения стабильности генетического аппарата соматических клеток детей, рожденных в семьях ликвидаторов аварии на ЧАЭС, нами использовалась фолиевая кислота (ФК) *per os* по схеме: 0,001 три раза в сутки в течение 15 дней.

Для оценки стабильности хромосомного аппарата лимфоцитов проводили дополнительную обработку полученных культур мутагеном-провокатором (митамидином С) *in vitro* до и после приема ФК. От каждого ребенка анализировали до 100 метафазных пластинок без тестирующего мутагенного влияния и до 100 метафаз с дополнительной мутагенной обработкой культур *in vitro*.

Всего у детей, рожденных в семьях ликвидаторов аварии на ЧАЭС, было проанализировано 2812 метафаз (до мутагенной нагрузки и приема фолиевой кислоты) и 2501 — после обработки культур мутагеном-провокатором и приема фолиевой кислоты.

Результаты исследований и их обсуждение. У детей, рожденных в семьях ликвидаторов аварии на ЧАЭС, уровень хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах, не обработанных митамидином С до и после приема ФК, составил $(3,61 \pm 0,48)\%$ и $(2,25 \pm 0,41)\%$ соответственно ($p < 0,05$). Изучение воздействия ФК на мутагенный эффект митамидина С показало, что уровень aberrантных клеток под влиянием ФК в ответ на действие мутагена-провокатора снизился с $(14,51 \pm 0,97)\%$ до $(4,87 \pm 0,62)\%$ ($p < 0,001$). Анализ спектра ХА показал, что уровень aberrаций хроматидного типа после дополнительной мутагенной нагрузки повысился до $(7,82 \pm 0,74)\%$, а частота aberrаций хромосомного типа, индуцированных митамидином С, составила $(3,81 \pm 0,53)\%$.

Кроме того, у детей регистрировались полиплоидные клетки как в обработанных мутагеном-провокатором ($0,28 \pm 0,15\%$), так и в интактных культурах ($2,07 \pm 0,37\%$).

В некоторых исследованиях [10] при изучении частоты ХА в культурах лимфоцитов периферической крови больных с глиомами головного мозга были выявлены полиплоидные клетки, причем их количество увеличивалось с ростом степени злокачественности. По мнению автора, возможно, это является одной из защитных функций против опухолей.

У обследованных нами детей также были выявлены клетки с преждевременным расхождением хромосом как до мутагенной нагрузки и приема ФК, так и после — ($0,47 \pm 0,18\%$) и ($0,20 \pm 0,12\%$) соответственно. Частота клеток с тотальным повреждением хромосом до приема ФК составила ($0,71 \pm 0,07\%$) в интактных культурах и ($0,27 \pm 0,14\%$) — в обработанных мутагеном-провокатором.

При сопоставлении реакции хромосомного аппарата лимфоцитов периферической крови на тестирующее мутагенное воздействие *in vitro* после приема ФК было установлено снижение частоты aberrаций хромосом. Так, уровень aberrаций хроматидного типа в культурах, обработанных митамизином С, составил ($3,63 \pm 0,54\%$) против ($1,55 \pm 0,34\%$) ($p < 0,001$). Частота aberrаций хромосомного типа, индуцированных митамизином С, составила ($0,74 \pm 0,25\%$) против ($0,47 \pm 0,19\%$) ($p > 0,05$), а число полиплоидных клеток при действии мутагена-провокатора — ($0,50 \pm 0,20\%$) до приема ФК и ($0,25 \pm 0,13\%$) — после приема ($p > 0,05$).

Выводы. 1. Полученные данные подтвердили возможность повышения устойчивости генетического аппарата детей, рожденных в семьях ликвидаторов аварии на ЧАЭС, путем применения фолиевой кислоты.

2. Цитогенетические исследования перспективны для поиска других стабилизаторов, которые могут предотвратить или уменьшить генотоксическое действие внешнесредовых факторов у детей, рожденных отцов — участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Модуляция процессов репарации ДНК на примере действия производных 1,4-ди-гидроизоникотиновой кислоты / О. В. Даливеля, Н. В. Савина, Т. Д. Кузжир, Р. И. Гончаров // Цитология и генетика. — 2005. — Т. 39, № 5 — С. 62–72.
2. Федота А. М., Козлова А. Н. Исследование уровня генетической безопасности городского населения // Цитология и генетика. — 2005. — Т. 39, № 4. — С. 41–44.

3. Виявлення хромосомної нестабільності у нащадків батьків, опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи / М. А. Пліньська, С. С. Дибський, О. Б. Дибська, Л. Р. Педан // Цитология и генетика. — 2005. — Т. 39, № 4. — С. 32–40.
4. Романеско А. Ю., Степанова Є. І. Стан здоров'я дітей які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи // Журн. АМН України. — 2006. — Т. 12, № 2. — С. 296–306.
5. Уровень спонтанных и индуцированных облучением цитогенетических повреждений в лимфоцитах крови детей в зависимости от возраста и условий жизни / И. И. Пелевина, А. В. Алещенко, М. М. Антошина и др. // Радиационная биология. Радиационная экология. — 2001. — Т. 41, № 5. — С. 573–580.
6. Педан Л. Р. Радиоіндукований цитогенетичний ефект і його модифікація in vitro в лімфоцитах периферичної крові осіб, які постраждали від дії факторів Чорнобильської аварії // Автореф. дис. ... канд. біол. наук — К., 2005. — 19 с.
7. Бурако Е. Б., Михайлов Е. Ф., Мазурик В. К. Система окислительно-восстановительного гомеостаза при радиационно-индуцируемой нестабильности генома // Радиационная биология. Радиационная экология. — 2001. — Т. 41, № 5. — С. 489–499.
8. Гончарова Р. И. Антимутагенез как генетический процесс // Вестн. РАМН. — 1993. — № 1. — С. 26–33.
9. Семенов В. В. Мутагенез, антимутагенез и регуляторная система клетки // Вестн. РАМН. — 1995. — № 1. — С. 41–43.
10. Болтина И. В. Частота аберацій хромосом в культурі лимфоцитів периферическої крові больных, страждаючих глиомами головного мозга при действии модельных мутагенов митаминцина и диматифа // Автореф. дис. ... канд. біол. наук — К., 2005. — 18 с.

ЗАСТОСУВАННЯ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ГЕНОМА ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ У СІМ'ЯХ ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБІЛЬСЬКІЙ АЕС

В. І. Ковальова, В. Є. Нефідова

ДУ “Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України”, м. Харків

Досліджено вплив фолієвої кислоти на стабільність хромосомного апарату лімфоцитів периферичної крові дітей, народжених в сім'ях ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС. Одержані дані підтвердили можливість підвищення сталості генетичного апарату обстежених дітей під впливом фолієвої кислоти.

Ключові слова: *стабільність генома, діти, хромосомні аберації, фолієва кислота.*

USE OF FOLIC ACID FOR INCREASE OF GENOME STABILITY OF CHILDREN BORN IN FAMILIES OF THE CHORNOBYL NPP ACCIDENT CLEAN-UP WORKERS

V. I. Kovalyova, V. Ye. Nefidova

*SI “Institute for Protection of Children and Teenagers Health,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv*

The impact of folic acid on stability of the lymphocytes' chromosomal apparatus in the peripheric blood of the progeny of Chernobyl disaster clean-up workers was studied. The data obtained confirmed the possibility to increase the genetic apparatus stability in the examined children using the folic acid.

Key words: *genome stability, children, chromosome aberrations, folic acid.*

УДК: 616.12-053.2-07-08-084:616-001.28:311.21

СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД БАТЬКІВ, ОПРОМІНЕНИХ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

**В. Г. Кондрашова, В. А. Каленская,
Н. С. Кондрашова, Є. І. Степанова**

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Ключові слова: *діти, Чорнобильська катастрофа, електрокардіографія, вегетативна регуляція, синусовий вузол.*

Нині не викликає сумнівів той факт, що формування серцево-судинної патології може починатися в дитячому віці, задовго до її клінічної маніфестації. Попередниками захворювань органів кровообігу можуть виступати порушення метаболізму, енергозабезпечення і скоротливої здатності серцевого м'яза. Профілактика серцево-судинної патології в дитячому та підлітковому віці має важливе значення для покращення стану здоров'я дорослого населення і збільшення очікуваної тривалості життя [1–3]. Важливість вирішення цієї проблеми була сформульована Комітетом експертів ВООЗ в 1992 р. [4].

Стандартне електрокардіографічне обстеження залишається і нині важливим інструментом для характеристики змін діяльності серця дітей. Чутливими показниками початкових проявів несприятливих змін серцево-судинної системи є виявлення виразних ознак вегетативних впливів та гетеротопних порушень ритму серця.

Мета дослідження — дослідити функціональний стан серцево-судинної системи дітей, які народилися від батьків, опроміненних в дитячому віці, за даними електрокардіографії та вегетативної регуляції серцевого ритму.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 233 дітей основних та контрольної груп. З них I основну групу склали 55 дітей, які народилися від батьків, опроміненних в дитячому віці в 30-км зоні аварії на ЧАЕС; II основну групу — 70 дітей, які народилися від осіб — мешканців 2-ї та 3-ї зон радіоекологічного контролю, опроміненних в дитячому віці; III основну групу — 68 дітей, які народилися від осіб — мешканців 4-ї зони радіоекологічного контролю, опроміненних в дитячому віці. Контрольна група — 40 дітей та підлітків, які народилися від осіб

аналогічного віку, що не зазнали впливу іонізуючого опромінення. З урахуванням вікової періодизації діти підрозділялись на вікові підгрупи: діти молодшого шкільного віку (7–10 років); діти середнього шкільного віку (11–13 років) і діти старшого шкільного віку (14–16 років). Робота базувалася на комплексному підході, який включав клінічний огляд, проведення електрокардіографічного дослідження та визначення вегетативної регуляції серцевого ритму за даними кардіоінтервалографії.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз виявленої патології показав, що структура її істотно не відрізнялася у дітей основних та контрольної групи. На першому місці у дітей усіх груп спостереження знаходилася патологія органів травлення, на другому у дітей II–IV основних груп — хвороби органів дихання, а в I основній групі — хвороби серцево-судинної системи, що були представлені, переважно, неревматичними ураженнями мітрального клапану (синдром дисплазії сполучної тканини серця — СДСТС); на третьому місці в II групі знаходилися хвороби серцево-судинної системи, а в III–IV групах — хвороби кістково-м'язової та сполучної тканини. СДСТС в I групі виявлявся у 57,6% дітей, в II — у 50,7%, що вірогідно відрізнялося від показника контрольної групи (22,7%, $p < 0,05$).

За даними електрокардіографічного дослідження встановлено, що середньо-статистична частота серцевих скорочень (ЧСС) у дітей основних груп спостереження відповідала віковим нормативам (у дітей молодшого шкільного віку ($83,55 \pm 3,07$) уд/хв; у дітей середнього шкільного віку — ($74,56 \pm 3,57$) уд/хв і у дітей старшого шкільного віку — ($67,07 \pm 2,29$) уд/хв)). Такі значення вірогідно не відрізнялися від показників дітей контрольної групи, відповідно ($80,07 \pm 5,21$) уд/хв; ($74,23 \pm 3,24$) уд/хв та ($65,21 \pm 3,27$) уд/хв.

При вивченні функції автоматизму за даними ЕКГ-дослідження встановлено наявність високої частоти різних варіантів номотопних порушень ритму серця.

Синусова аритмія реєструвалася у 45–75% дітей I основної групи; у 40,0–56,0% дітей II основної групи; у 44,44 — 77,78% — в III основній групі та у 30,0–41,18% дітей контрольної групи.

Поряд із синусовою аритмією спостерігалися й інші номотопні порушення ритму: синусова тахікардія, брадикардія і синусова тахі- та брадиаритмія.

Синусова тахікардія та тахіаритмія в I основній групі реєструвалися тільки у дітей молодшого шкільного віку і мали частоту 21,74%.

У II основній групі ці порушення серцевого ритму зустрічалися відповідно в 16,66%; 8,0% та 20,0%. В III основній групі синусова тахікардія та тахіаритмія реєструвалися тільки у дітей 7–10 років (21,43%). У контрольній групі вони мали частоту в 7–10 років — 23,07%, в 11–13 років — 23,53% і в 14–16 років — 10,0%. Таким чином, вірогідних відмінностей в основних групах та у порівнянні з показниками контрольної групи не встановлено.

Синусова брадикардія та брадиаритмія реєструвалися в I основній групі з частотою 17,39% в молодшому шкільному віці та 8,33% — в середньому шкільному віці. В II основній групі синусова брадикардія та брадиаритмія визначалися в усіх вікових підгрупах, а саме: в 7–10 років — у 6,66% дітей, в 11–13 років — у 4,0% дітей і в 14–16 років — у 17,33% дітей. В III основній групі з найбільшою частотою синусова брадикардія та брадиаритмія реєструвалися в середньому шкільному віці — 33,33% (в молодшому шкільному віці не зареєстровані, в старшому шкільному віці виявлені у 9,09% дітей). В контрольній групі номотопні порушення ритму серця у вигляді синусової брадикардії та брадиаритмії мали незначну частоту (2,5%). Згідно з даними літератури [5], зниження ритму серця нижче за нормативні значення для даного віку виявляються у 3,5% дітей, тобто у дітей основних груп спостереження має місце збільшення цього рівня.

Відомо, що у розвитку брадикардії значну роль відіграють порушення захисних стрес-лімітуючих систем організму. Одним із патофізіологічних механізмів розвитку дизритмій є зниження адаптаційних впливів симпатичного відділу вегетативної нервової системи на серце та відносно превалювання парасимпатичних впливів. Брадикардія та брадиаритмія можуть слугувати першим проявом такого стану, як синдром слабкості синусового вузла. Нині їх значення у дітей недооцінюється. Показано, що у 56% дітей із синдромом слабкості синусового вузла в анамнезі (за 5–7 років до постановки діагнозу) визначалася брадикардія. У більшості випадків у дітей синусова брадикардія, брадиаритмія і синдром слабкості синусового вузла відображають різний ступінь виразності порушень пейсмежерної активності та є різними стадіями єдиного патологічного процесу [5].

Оцінка вихідного вегетативного тону у дітей основних та контрольної груп показала, що в I основній групі в молодшому шкільному віці, як і в контрольній групі, не зареєстровано жодної дитини із ваготонією. В середньому шкільному віці частота амфотонії коливалася в основних групах в межах 57,17–69,24%; ваготонії — 14,29–33,33 і

симпатикотонії — 15,38–28,57%. В старшому шкільному віці ейтонія рееструвалася з частотою 33,33–47,06% та ваготонія — 52,94–66,67%. Симпатикотонія у вихідному вегетативному тонусі в дітей старшого шкільного віку основних груп не визначалася. Вірогідних відмінностей структури вихідного вегетативного тонусу з контрольною групою не встановлено.

Гетеротопні порушення ритму (міграція водія ритму, екстрасистолія) в I основній групі рееструвалися у 21,74% дітей молодшого шкільного віку та у 25,00% дітей старшого шкільного віку. В II основній групі частота реестрації гетеротопних порушень серцевого ритму була дещо меншою, але відмінності не досягали вірогідної різниці: у дітей 7–10 років — 10,00%; 11–13 років — 12,00% і у дітей 14–16 років — 13,34%. В III основній групі гетеротопні порушення ритму серця рееструвалися тільки в молодшому шкільному віці і мали частоту — 21,43%. У дітей контрольної групи гетеротопні порушення серцевого ритму не виявлялися.

Зубець P відображає процес деполяризації передсердь. Для оцінки P-хвилі має значення зміна її висоти і ширини. В наших дослідженнях висота зубця P у дітей груп спостереження не виходила за межі середньовікових значень. Тривалість P-хвилі у всіх обстежених також була в межах вікової норми.

Інтервал PQ характеризує тривалість атріовентрикулярного проведення, тобто час розповсюдження збудження по передсердях та атріовентрикулярному вузлу (AV-вузлу). У частини дітей всіх груп спостереження виявлялося прискорення атріо-вентрикулярної провідності відповідно до ЧСС спокою (скорочення інтервалу PQ за межі нормального значення, $< 0,12$ с для дітей 7–15 років). Так, в I основній групі скорочення тривалості інтервалу PQ визначалося в молодшому шкільному віці у 39,13% дітей, в середньому — у 33,33% і в старшому — у 35,00%. У дітей II групи відповідно у 43,33%, 48,00 та 26,67%; в III групі — 21,43%, 33,33 та 27,27%. В контрольній групі прискорення AV- проведення спостерігалось у 23,08% дітей 7–10 років, 29,41% дітей 11–13 років та у 20,00% дітей 14–16 років. Аналіз даних свідчить про те, що вірогідних відмінностей частоти прискорення AV-провідності в основних групах та з показниками контрольної групи не встановлено.

Однією з причин зміни тривалості інтервалу PQ є вегетативна дисфункція: ваготонія може призвести до його подовження до АВ-блокади, підвищення симпатичного тонусу — до скорочення. У зв'язку з цим

нами був проаналізований вихідний вегетативний тонус у дітей груп спостереження зі зміною тривалості інтервалу PQ (табл. 1).

Як видно з наведених даних, тільки у дітей контрольної групи з високою частотою у вихідному вегетативному тонусі реєструвалася симпатикотонія (у 50,0% дітей). В основних групах частота вихідної симпатикотонії коливалася в межах 16,67–29,41% (в I групі — 16,67%; в II групі — 29,41% і в III групі — 20,00%). Такий стан вегетативного гомеостазу у дітей основних груп не виключає наявність додаткового аномального шляху проведення електричного імпульсу між передсерддями та нижньою частиною атріовентрикулярного вузла, так званого, атріонодального пучка Джеймса.

Таблиця 1. Показники біоелектричної активності міокарду (за даними ЕКГ) у дітей груп спостереження з синдромом скороченого інтервалу PQ в залежності від вихідного вегетативного тонусу (%)

Показники	Група			
	I	II	III	Контрольна
<i>Вихідний вегетативний тонус:</i>				
Естонія	41,67	41,18	60,00	50,00
Ваготонія	41,67	29,41	20,00	—
Симпатикотонія	16,67	29,41	20,00	50,00
<i>Особливості утворення імпульсу:</i>				
Синусова тахікардія	—	11,76	—	16,67
Синусова брадикардія	33,33	5,89	—	—
Синусова тахіаритмія	—	5,89	20,00	—
Синусова брадиаритмія	8,33	—	—	—
Синусова аритмія	33,33	58,83	40,00	33,33
Всього:	74,99	82,37	60,00	50,00
Міграція водія ритму	16,67	17,65	—	—
<i>Порушення проведення імпульсу збудження:</i>				
Уповільнення проведення за ПГПГ	25,00	23,35	20,00	—
Неповна блокада проведення за ПГПГ	16,67	35,29	—	—
Синдром WPW	—	—	—	—
СРРШ	16,67	29,41	—	16,67

Необхідно також підкреслити наявність синдрому ранньої реполяризації шлуночків (СРПШ) у дітей груп спостереження. В I основній групі СРПШ реєструвався з частотою 12,56%, в II основній групі — 16,89%, в III основній групі — 9,76% і в контрольній групі — 3,92%. Щодо патогенезу виникнення ранньої реполяризації шлуночків існують припущення про значення екстракардіальних факторів — вегетативної дисфункції з переважанням вагусних впливів при наявності електролітних порушень. Можливо, що підґрунтям синдрому є аномалії AV-провідності з функціонуванням додаткових шляхів проведення [6, 7].

Уповільнення атривентрикулярної провідності (більше 0,18 с) не зареєстровано.

Таким чином, аналіз параметрів зубця P та інтервалу PQ не виявив вірогідної різниці їх значень у дітей основних груп спостереження та контрольної групи.

Шлуночковий комплекс QRST відображає складний процес розповсюдження збудження (деполяризації) і припинення цього збудження (реполяризації) в міокарді шлуночків. Ширина початкового шлуночкового комплексу QRS характеризує тривалість проведення збудження по міокарду шлуночків. Він вважається патологічним, якщо його загальна ширина перевищує максимальну нормальну величину (0,085 с), що було встановлено нами у 40,91% дітей I основної групи; 44,93% дітей II основної групи; 51,72% дітей III основної групи та у 25,00% дітей контрольної групи.

Залежності тривалості комплексу QRS від вихідного вегетативного гомеостазу на даному етапі досліджень не встановлено. В основних групах превалювання ваготонії у вихідному вегетативному тонусі не спостерігається. Так, у дітей I основної групи нормотонія визначалася в 40,00%; ваготонія — в 30,00% і симпатикотонія — в 30,00%; у II основній групі відповідно — в 48,39%, 45,16% і 6,45%; в III основній групі — в 43,75%, 37,50 і 18,75%. У дітей контрольної групи нормотонія реєструвалася в 42,86%, ваготонія — в 42,86% і симпатикотонія — в 14,28%.

Необхідно підкреслити той факт, що у дітей всіх груп з високою частотою виявляється уповільнення провідності по правій гілці пучка Гіса та неповна блокада провідності по правій гілці пучка Гіса. Так, уповільнення провідності по правій гілці пучка Гіса у дітей I основної групи в молодшому шкільному віці мало частоту 30,43%, в середньому шкільному віці — 33,33% і в старшому шкільному віці — 15,00%. У дітей II основної групи частота уповільнення провідності по правій

гілці пучка Гіса реєструвалася відповідно у 13,33; 28,00 та 26,67% дітей; в III основній групі — у 7,14; 33,33 і 18,18%. У дітей контрольної групи частота уповільнення провідності по правій гілці пучка Гіса складала — 15,38; 29,41 і 30,00% (відповідно у молодшому, середньому та старшому шкільному віці). Неповна блокада провідності по правій гілці пучка Гіса зустрічалася в I основній групі у 4,35% дітей молодшого шкільного віку, у 25,00% дітей середнього шкільного віку та у 10,10% дітей старшого шкільного віку; у дітей II основної групи — в 6,67; 16,00 і 33,33%; у дітей III основної групи — в 7,14; 11,11 і 18,18%; у контрольній групі — в 7,69; 17,65 та 30,00%.

Залежності уповільнення провідності по правій гілці пучка Гіса та неповної блокади провідності по правій гілці пучка Гіса від вихідного вегетативного гомеостазу не встановлено.

Кінцева частина шлуночкового комплексу представлена сегментом ST і зубцем T. Загально визнаною є характеристика сегмента ST у складі інтервалу QT. Він відповідає тривалості електричної систоли. Подовження інтервалу QT в групах спостереження не реєструвалося.

Висновки. 1. Проведення стандартного електрокардіографічного обстеження показало, що у дітей, які народилися від осіб, опромінених в дитячому віці, частіше виявляються номотопні (синусова брадикардія, брадиаритмія) та гетеротопні порушення ритму серця (міграція водія ритму, екстрасистоля), відмічається тенденція до збільшення частоти уповільнення процесів реполяризації. 2. Прискорення атріо-вентрикулярної провідності у дітей основних груп не пов'язане із симпатикотонією у вегетативному гомеостазі. 3. Наявність широкого спектру функціональних змін діяльності серця за даними ЕКГ у дітей, які народилися від батьків, опромінених в дитячому віці, обґрунтовує необхідність обов'язкового електрокардіографічного дослідження для своєчасного призначення коригуючої патогенетичної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Школьнікова М. А., Леонтьева И. В. Современная структура сердечно-сосудистых заболеваний у детей, лечение и профилактика // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 3. — С. 14–20.
2. Волоосовець О. П., Кривоустов С. П. Стан системи кровообігу у дітей, які мешкають в районах, забруднених внаслідок аварії на ЧАЕС (клініко-експериментальне дослідження) // ПАГ. — 1996. — № 5–6. — С. 11–13.
3. Сухарев А. Г. Формирование адаптационных возможностей организма детей и подростков // Вестн. РАМН. — 2006. — № 8. — С. 15–18.
4. Профилактика в детском и юношеском возрасте сердечно-сосудистых заболеваний, проявляющихся в зрелые годы. Доклад комитета экспертов ВОЗ. — Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1992. — 44 с.

5. Полякова Е. Б., Школьникова М. А. Клиническое значение синусовой брадикардии у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 1. — С. 27–33.
6. Мурашко Е. В. Синдром ранней реполяризации миокарда у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2005. — № 5. — С. 25–27.
7. Мравян С. Р., Федорова С. И. ЭКГ-феномен подъема сегмента S–T, его причины и клиническое значение // Клиническая медицина. — 2006. — № 5. — С. 12–18.

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ РОДИТЕЛЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

В. Г. Кондрашова, В. А. Каленская, Н. С. Кондрашова, Е. И. Степанова

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

Изучено состояние сердечно-сосудистой системы детей, родившихся от облученных в детском возрасте родителей, с помощью электрокардиографии и вегетативной регуляции сердечного ритма. Установлено, что у детей, родившихся от лиц, облученных в детском возрасте, чаще выявляются номотопные (синусовая брадикардия, брадиаритмия) и гетеротопные нарушения ритма сердца (миграция источника автоматизма, экстрасистолия), отмечается тенденция к повышению частоты замедления процессов реполяризации. Ускорение атриовентрикулярной проводимости у детей основных групп не связано с симпатикотонией в вегетативном гомеостазе. Наличие широкого спектра функциональных изменений деятельности сердца по данным ЭКГ у детей, родившихся от лиц, облученных в детском возрасте, обосновывает необходимость динамического обследования с целью своевременного назначения корригирующей патогенетической терапии.

Ключевые слова: *дети, Чернобыльская катастрофа, электрокардиография, вегетативная регуляция, синусовый узел.*

STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CHILDREN BORN FROM PARENTS, IRRADIATED AT THE AGE OF CHILDHOOD

V. G. Kondrashova, V. A. Kalenskaya, N. S. Kondrashova, E. I. Stepanova

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

The state of cardiovascular system in children born from parents irradiated at the age of childhood was studied using electrocardiography and vegetative regulation of cardiac rhythm. It has been established, that nomotopical (synus bradycardia, bradyarrhythmia) and heterotropic disorders of cardiac rhythm (migration of an automatism source, extrasystole), and the tendency to increased frequency of the delayed repolarization processes are more often revealed in children born from the persons, irradiated at the age of their childhood. The acceleration of atrioventricular conductivity in children of the basic groups was not connected with sympathicotony in vegetative homeostasis. The necessity of dynamic examination with the purpose of timely prescription of correction pathogenetic therapy was substantiated by the presence of a wide spectrum of functional changes in cardiac activity according to electrocardiogram in children who had been born from the persons, irradiated at children’s age.

Key words: *children, Chornobyl accident, electrocardiogram, vegetative regulation, synus unit.*

УДК 615.851.4:616-53.2/.5-036.2:614.876

ФОРМУВАННЯ ГРУП РИЗИКУ ПОРУШЕНЬ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я СЕРЕД МОЛОДІ ТА ПІДЛІТКІВ, ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС. ОСНОВНІ КОРИГУЮЧІ ЗАХОДИ

Н. О. Король

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Ключові слова: *Чорнобильська катастрофа, репродуктивне здоров'я, діти, ризик.*

Концепцію Загальнодержавної програми України щодо формування здорового способу життя населення на 2005–2010 роки, обґрунтовано наявною медико-демографічною ситуацією в Україні, яка свідчить про незадовільний стан здоров'я населення, що “проявляється у низькій народжуваності, порівняно високому рівні смертності, від'ємному природному прирості населення, скороченні середньої очікуваної тривалості життя, а також у відносно високому рівні поширеності інфекційних хвороб, у першу чергу соціально зумовлених захворювань, таких як туберкульоз, хвороби, які передаються статевим шляхом (ХПСШ), в тому числі вірус імунодефіциту людини (ВІЛ)”. У Концепції викладено, що у суспільстві досі зберігається споживче ставлення населення до власного здоров'я, не формується відповідальність і мотивація щодо його збереження та зміцнення. Особливою загрозою майбутньому країни є нинішній стан здоров'я і спосіб життя найбільш перспективних у віковому аспекті категорій населення — дітей і молоді [1].

За свідченням міжнародних інституцій щодо прав людини, Україна — одна з країн, в якій явища дискримінації та ігнорування прав людей, життя яких і так спотворено порушеннями репродуктивного здоров'я (небажана вагітність, ХПСШ, нездатність народити здорове потомство) та поведінковими факторами ризику розвитку цих порушень (раннє статеве життя, ігнорування чи відсутність інформації щодо профілактики ХПСШ та запобігання небажаної вагітності, паління, вживання алкоголю та наркотичних речовин, соціально нестабільна сім'я, нехтування правилами соціальної безпеки, працевлаштування поза легітимними нормами, нестабільний емоційний стан) набули значного поширення [2].

Загальносвітовою особливістю більшості вищезгаданих репродуктивних розладів чи наявності поведінкових факторів ризику є значна стигматизація, насамперед сором, підозра в моральній та фізичній нечистоті, пов'язані із значним психологічним напруженням, почуттям провини, бажанням приховати захворювання. Звичайно, що незрілі психологічні реакції підлітка, який захворів чи має поведінковий фактор ризику, можуть спричинити шкоду не тільки психічному, але й фізичному здоров'ю, мати наслідки як фізичні, так і психологічні, впродовж усього подальшого дорослого життя. В цьому сенсі постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС підлітки та молодь несуть “подвійний стрес”, оскільки внаслідок комплексу екологічних та психо-соціальних травмуючих чинників Чорнобильської аварії постраждале населення (особливо підліткового віку та молодь) є групою ризику погіршення загального стану здоров'я, включаючи психоемоційний фон та психосоматичні стани, зниження здатності до соціальної інтеграції.

Аналіз світової тематичної наукової літератури свідчить, що найбільш ефективним методом формування груп ризику вищезгаданих репродуктивних порушень є методика самооцінки поведінкових факторів ризику виникнення цих порушень, яка гарантує повну анонімність [3, 4]. Тобто, формування груп ризику відбувається на основі самовизначення себе як такого, хто формує групу ризику, з подальшим усвідомленням необхідності змінити стиль свого життя, спираючись на поради фахівців.

Мета дослідження: поліпшення стану репродуктивного здоров'я молоді та підлітків, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, за допомогою коригуючих заходів в групах ризику, сформованих на основі самооцінки.

Матеріал і методи дослідження. Об'єктом дослідження було визначено народжених від евакуйованих та учасників ЛНА (251 юнаків та 252 дівчини віком 14–20 років), які проживають в м. Києві (Харківський, Деснянський, Московський та інші райони).

Алгоритм дослідження поведінкових факторів ризику було інтегровано у вже існуючий інформаційний алгоритм наукового реєстру ДУ “НЦРМ АМН України” “Діти”, в підреєстр “Психологічний стан” [5], що забезпечувало сумісність та спадковість отриманих результатів

Відгук становить 93%, що є достатнім для екстраполяції отриманих даних на всю популяцію постраждалих цього віку, які проживають в м. Києві, та свідчить про валідність розробленої та впровадженої методики формування груп ризику порушень репродуктивного здоров'я

на основі анонімної самооцінки щодо поведінкових факторів ризику цих порушень.

Формування груп ризику порушень репродуктивного здоров'я базувалось на основі розробленої для даного дослідження методики з використанням анкети “Самооцінки поведінкових факторів ризику порушень репродуктивного здоров'я” серед молоді та підлітків, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Представлена методика самооцінки поведінкових факторів ризику порушень репродуктивного здоров'я серед молоді та підлітків, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, базувалась на дослідженні міжнародного та національного досвіду. Було враховано результати епідеміологічного дослідження поширеності факторів ризику порушень репродуктивного здоров'я серед підлітків та молоді України [6], та власних попередніх досліджень [5].

Анкета самооцінки включала такі категорії: 1. Соціальний статус (проживання з батьками чи окремо, навчання, працевлаштування та умови праці). 2. Гігієнічні характеристики режиму дня (тривалість нічного сну, тривалість перебування на свіжому повітрі, харчування). 3. Дотримання правил безпеки (перебування в пізній час поза домом). 4. Вільний час (вподобання, заняття спортом). 5. Наявність шкідливих звичок (паління та вживання алкоголю із зазначенням віку початку паління чи вживання, та кількісною характеристикою). 6. Окремо — вживання наркотичних речовин. 7. Стосунки (моногамність, стабільність в стосунках). 8. Обізнаність про хвороби, що передаються статевим шляхом (ХПСШ) та джерела інформації. 9. Використання контрацептивів. 10. Використання презервативів. 11. Сексуальні домагання та насильство. 12. Небажана вагітність. 13. Обізнаність про свою масу тіла, зріст, артеріальний тиск. 14. Обізнаність щодо стану свого здоров'я. 15. Обізнаність щодо офіційних визначень аварії на ЧАЕС. 16. Психологічна напруга в зв'язку з аварією на ЧАЕС [6].

Кожна категорія мала власне ранжування (бальну оцінку) в залежності від відповідей (0 — ні, 1 — ні) чи частоти прояву (0 — ні, 1 — один раз на місяць, 2 — щотижнево, 3 — щоденно). Результатом був загальний підсумок, який дозволяв самооцінки безпеки стилю свого життя [7].

У даному проєкті технологія формування груп ризику втілювалась на базі Поліклініки радіаційного реєстру (ПРР) ДУ “НЦРМ АМН України” на етапах диспансеризації 2005–2007 років. Підліток чи молода людина при медичному обстеженні в ПРР отримували анкету

“Самооцінки поведінкових факторів ризику порушень репродуктивного здоров’я” з поясненнями. Фахівці реєстратури обох відділень (дитячого та дорослого) вказували скриньку на виході з установи, куди просили опустити анкету.

Тобто результатом формування груп ризику стає самовизначення молоді щодо наявності поведінкових факторів ризику порушень репродуктивного здоров’я та усвідомлення необхідності змін, можливо, за допомогою фахівців.

Результати дослідження та їх обговорення. Показники поширеності (таблиця) поведінкових факторів ризику розраховувались без урахування вікових розбіжностей, але окремо за гендерною ознакою, що є достатнім для розробки основних заходів корекції.

Порівняння даних щодо поширеності поведінкових факторів ризику, отриманих при обстеженні постраждалого населення, проводилось методом екстраполятивного зіставлення з даними Українсько-Канадського проекту “Молодь за здоров’я” [5] та даними міжнародних проектів.

Виявлено такі основні фактори ризику: паління та вживання алкоголю, наркотичних речовин, ранній початок статевого життя, ігнорування контрацепції та профілактики хвороб, які передаються статевим шляхом, необізнаність щодо ХПСШ, працевлаштування поза легітимними нормами, ігнорування гігієни робочого місця, недотримання гігієнічних норм розпорядку дня та харчування, порушення правил соціальної безпеки.

Привертає увагу незначний відсоток обстежених, які інформовані щодо офіційних визначень та медичних наслідків аварії, та значний відсоток тих, хто відчуває тривожні очікування щодо наслідків впливу аварії на своє здоров’я.

Основними коригуючими заходами визначено такі:

1. Проведення семінарів для фахівців за такою схемою: 1) Чорнобильська аварія. (пояснення міжнародного та національного поглядів на медичні наслідки аварії, інформація щодо офіційних визначень у зв’язку з аварією на ЧАЕС); 2) Правова інформація (роз’яснення прав і обов’язків при працевлаштуванні: вік працевлаштування, умови, укладання письмової угоди, кримінальна та фінансова відповідальність; шлюбний вік); 3) Шкідливі звички (паління, алкоголь, наркотики); 4) Стосунки (ранній початок статевого життя, правила контрацепції та інформація щодо профілактики ХПСШ та небажаної вагітності); 5) Порушення правил безпеки (перебування в пізній час поза своїм домом); Сексуальні домагання і насильство (безпека на

Таблиця. Поширеність (%) поведінкових факторів ризику порушень репродуктивного здоров'я серед підлітків та молоді, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС

Фактор ризику	Хлопці		Дівчата		Обидві статі	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Проживання окремо від батьків	23	9	28	11	51	10
2. Мають окрему кімнату	171	68	197	78	368	73
3. Працюють	90	36	71	28	161	32
4. Пізно повертаються додому тільки на свята	75	30	45	18	120	24
5. Пізно повертаються додому регулярно	50	20	15	6	65	13
6. Палять	136	54	98	39	234	46
7. Вживають алкоголь на свята	75	30	71	28	146	29
8. Вживають алкоголь регулярно	105	42	76	30	181	36
9. Вживали наркотичні речовини один раз	5	2	3	1	8	2
10. Вживають наркотичні речовини регулярно	3	1	—	—	3	0,5
11. Нічого не знають про ХПСШ	20	8	33	13	53	10
12. Про ХПСШ розповідали батьки	95	38	55	22	150	30
13. Інформація про ХПСШ з науково-популярної літератури	5	2	10	4	15	3
14. Знають масу тіла/зріст	63	25	156	62	219	43
15. Знають артеріальний тиск	40	16	53	21	93	19
16. Знають про хронічні захворювання	126	50	151	60	277	55
17. Знають офіційні визначення постраждалого внаслідок аварії на ЧАЕС	38	15	45	18	83	17
18. Інформовані щодо медичних наслідків аварії	30	12	38	15	68	14
19. Тривога щодо наслідків впливу чинників аварії на стан здоров'я	169	68	196	77	367	73

вечірці); 6) Протистояння психоемоційному напруженню (як протистояти стресу, зобов'язання, почуття провини, як “зняти стрес”); 7) Недотримання гігієнічних норм режиму дня та харчування, основні розлади харчування, нормальна вага, втому при навчанні, правила

віртуальної безпеки; 8) Вільний час (вподобання, заняття спортом); 9) Кризова контактна інформація.

2. *Розповсюдження друкованих матеріалів*, орієнтованих на молодь та підлітків, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС у вигляді звернень. Звернення розповсюджували працівники реєстратури, середній медичний персонал, педагоги та волонтери-підлітки. Такі звернення включають контактну інформацію кризових центрів та соціальних служб.

Висновки. 1. Розроблена методика самооцінки щодо поведінкових факторів ризику порушень репродуктивного здоров'я серед молоді та підлітків, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, базувалась на вивченні міжнародного та національного досвіду та результатах епідеміологічного дослідження поширеності цих факторів серед вказаного населення, та дозволила виявити серед них основні: паління та вживання алкоголю, наркотичних речовин, ранній початок статевого життя, ігнорування контрацепції та профілактики хвороб, які передаються статевим шляхом, необізнаність щодо цих хвороб, працевлаштування поза легітимними нормами, ігнорування гігієни робочого місця, недотримання гігієнічних норм розпорядку дня та харчування, порушення правил соціальної безпеки.

2. Формування груп ризику відбувається на основі самовизначення з подальшим усвідомленням необхідності змінити стиль свого життя, спираючись на поради фахівців, а в деяких випадках звернутись за допомогою.

3. Профілактичні заходи здійснюються через семінари для фахівців та розповсюдження друкованих матеріалів, орієнтованих на молодь та підлітків, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, у вигляді звернень з акцентуацією на основних факторах ризику. Необхідним є також включення психокоригуючих звернень та інформації щодо результатів сучасних наукових досліджень медичних, особливо трансгенеративних, наслідків на ЧАЕС та офіційних визначень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Концепція Загальнодержавної програми щодо формування здорового способу життя населення на 2005–2010 рр. — К., 2005. — 148 с.
2. Human rights watch. Executive summary. — Vienna, 2007. — P. 312.
3. Всемирная политика в отношении молодежи / Всемирный доклад по вопросам молодежи 2003 (A/RES/57/165) — С. 57.
4. Bongaarts J., Cohen B. Adolescent reproductive behavior in the development world/ Studies in family planning/ 29 (2),1998 — P. 99-105.
5. Король Н. О. Чорнобильська аварія. Матерям. Лікарям. Вченим. Монографія. — 2006. — К., — 121 с.

6. *Бойченко Т. Е.* Українсько-канадський проект “Молодь за здоров’я”. Книга 3. Оцінка стану здоров’я та чинників здорового способу життя української молоді (за результатами національного соціологічного опитування). Український інститут соціальних досліджень; К., 2003, — С. 78.
7. Розробити та впровадити методику формування груп ризику порушень стану репродуктивного здоров’я серед молоді та підлітків, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, для проведення коригуючих заходів. Звіт про НДР Шифр 408, 2007. — 51 с.

**ФОРМИРОВАНИЕ ГРУП РИСКА НАРУШЕНИЙ
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У МОЛОДЕЖИ И ПОДРОСТКОВ,
ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЕС.
ОСНОВНЫЕ КОРЕГИРУЮЩИЕ МЕРОПРИЯТИЯ**

Н. А. Король

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

Цель исследования: улучшение репродуктивного здоровья молодежи и подростков, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, с привлечением профилактических мероприятий в группах риска, сформированных на основе самооценки. Объектом исследования определены рожденные от эвакуированных и участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС подростки и молодежь (14–20 лет), которые проживают в г. Киеве (Харьковский, Деснянский, Московский и др. районы). Формирование групп риска нарушений репродуктивного здоровья проводилось на основе разработанной для объекта исследования методики с использованием анонимной анкеты “Самооценка поведенческих факторов риска нарушений репродуктивного здоровья”. Представленная методика базировалась на изучении международного и национального опыта а также на результатах предварительных эпидемиологических исследованиях распространенности поведенческих факторов риска у молодежи и подростков, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, и представляет базную самооценку 15 категорий и общий результат — вывод о безопасности или опасности образа жизни. Выявлены основные поведенческие факторы риска нарушения репродуктивного здоровья у этого населения: курение и употребление алкоголя, наркотических веществ, раннее начало половой жизни, игнорирование контрацепции и профилактики заболеваний, передающихся половым путем, неосведомленность об этих заболеваниях, незаконное трудоустройство, игнорирование гигиены труда, режима дня, питания, нарушение правил социальной безопасности. Основные профилактические мероприятия включают семинары для специалистов и распространения разработанных печатных материалов, ориентированных на пострадавших подростков и молодежь. Необходимым является включение коррегирующих обращений и информации о медицинских последствиях аварии на ЧАЭС и официальных определений.

Ключові слова: *Чернобыльская катастрофа, репродуктивное здоровье, подростки, риск.*

**REPRODUCTIVE HEALTH DISORDERS RISK GROUP
FORMING IN CHERNOBYL ADOLESCENTS AND YOUTH.
THE MAIN CORRECTION STEPS**

N. A. Korol

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

The purpose of the study was reproductive health promotion in Chernobyl adolescents and youth through prophylactic steps in risk groups that were formed through the self-

evaluation method. Subjects: born from evacuated and clean-up workers adolescents and youth aged 14–20, who are Kiev residents (Charkovskiy, Desnianskiy, Moscovskiy and other districts). Risk groups forming were conducted on the base of the developed for the subject of the study method that include anonym questionnaire “Self-evaluation reproductive health disorders risk behaviors”. This method was based on national and international experience and the results of the previous epidemiological study on risk behaviors prevalence in Chernobyl populations. Method includes pointing self-evaluation of 15 categories and the total result-conclusion about save or not save life style. The main reproductive health disorders risk behaviors in Chernobyl adolescents and youth are: smoking, alcohol and drug abuse, early sex live, contraception ignorance, unsafe sex, lack of information about sex transmit diseases, illegal employment, ignorance of the hygiene on work place, nutrition hygiene and security. The main prophylactic steps are: seminars for the specialist and distribution the printed materials targeted to the Chernobyl adolescents and youth. It is necessary to include information about Chernobyl disaster medical consequences and official estimations.

Ключові слова: *Chornobyl NPP catastrophe, reproductive health, adolescents, risk.*

УДК 616-036.2:612.014.481/.482

РИСКИ НЕОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ ПО ДАННЫМ УГЛУБЛЕННОГО КЛИНИКО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

Л. И. Красникова, В. А. Бузунов

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

Ключевые слова: Чернобыльская катастрофа, участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, регистры, неопухолевая патология, радиационные и нерадиационные факторы, риск.

При изучении влияния ионизирующего излучения на здоровье человека основное внимание до недавнего времени уделялось оценке рисков онкологической патологии. В связи с ростом неопухолевой заболеваемости у участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на ЧАЭС [1] актуальным стало исследование влияния малых доз облучения, а также нерадиационных факторов на развитие неопухолевых заболеваний. Данные о возможной дозозависимости неопухолевой заболеваемости, представленные в ряде работ [2–4], свидетельствуют о целесообразности таких исследований.

Целью работы было определение рисков развития неопухолевых заболеваний среди УЛПА с учетом дозы внешнего облучения всего тела, а также нерадиационных факторов (биологических, социально-гигиенических, поведенческих).

Материалы и методы исследований. Исследование проведено на персонализированных данных клинико-эпидемиологического регистра (КЭР). КЭР функционирует на базе поликлиники радиационного регистра ГУ “НЦРМ АМН Украины”.

Анализировалась когорта УЛПА 1986–1987 гг. (7 665 лиц мужского пола, из них 3 380 УЛПА с индивидуализированными документированными, внесенными в БД КЭР дозами внешнего облучения всего тела). Средний возраст на момент облучения в этой когорте — 37,3 года, средняя доза внешнего облучения всего тела — 0,294 Гр. Дозы до 0,05 Гр получили 24% лиц, 0,05–0,099 Гр — 9,3%, 0,1–0,249 Гр — 24,3%, 0,25–0,499 Гр — 24,8%, 0,5–0,99 Гр — 12,2%, дозы 1 Гр

и больше — 5,4% выборки. Средняя доза в диапазоне 1 Гр и больше составляет 1,32 Гр. 17,2% УЛПА начали работать в зоне в апреле 1986 г., 34,6% — в мае; 11,3% — в июне; 10,7% — в июле–августе; 8,8% — в сентябре–декабре 1986 г.

При расчете абсолютного риска (АР), относительного риска (ОР), атрибутивного риска (АТР), эксцессов этих рисков использовались методы для когортных исследований с учетом числа человеко-лет под риском [2, 5]. Контрольной группой при расчете радиационных рисков являлась часть когорты УЛПА с дозами $<0,05$ Гр. При расчетах во внимание приняты результаты всех этапов периодических обследований за 1992–2004 гг. Уточнение оценок радиационных рисков с учетом неоднородности дозовых групп по другим факторам (возрасту на момент установления заболевания и на момент облучения, дате начала участия в ликвидации последствий аварии, времени после облучения, социальному положению, образованию, подгруппе УЛПА (проживавшие и не проживавшие на момент аварии в 30-км зоне и др.) осуществлялись с помощью относительных рисков, определяемых по методу Мантел–Ханзела (ОРМХ).

Результаты исследования и их обсуждение. Радиационные риски неопухолевых заболеваний. Для ряда форм неопухолевой патологии в различных дозовых группах выявлены статистически достоверные “грубые” относительные риски — ОР и скорректированные (с учетом возможной неоднородности по другим факторам) относительные риски — ОРМХ (табл. 1).

В некоторых случаях у УЛПА с более высокими уровнями доз статистически достоверных ОР не зафиксировано, хотя при меньших дозах достоверные ОР были установлены. Это чаще проявляется для дозовой группы 1 Гр и больше, и для которой, при большей ее численности, были бы, вполне вероятно, получены достоверные ОР.

Проявление эффекта смешивания зафиксировано в различиях ОР и ОРМХ по величине, доверительной вероятности, а также по тому и другому. При коррекции по разным факторам в ряде случаев получены разнонаправленные эффекты смешивания. В таком случае в сводной таблице результатов представлялись, как правило, значения рисков с большим уровнем статистической значимости. При контроле того или иного фактора смешивания с помощью ОРМХ радиационное влияние можно было охарактеризовать более отчетливо по сравнению с “грубой” характеристикой при помощи ОР. Достоверным ОР с величиной меньше единицы в диапазоне 0,05–0,09 Гр или 0,1–0,24 Гр соответствовали,

Таблиця 1. Относительные риски развития неопухолевых болезней среди УЛПА 1986–1987 гг. мужского пола с разными дозами внешнего облучения. Контроль — УЛПА с дозами <0,05 Гр (по данным КЭР 1992–2004 гг.)

Наименование заболеваний. (Шифр МКБ-9)	ОР в дозовых группах			
	0,1–0,24 Гр	0,25–0,49 Гр	0,5–0,99 Гр	≥1 Гр
Приобретенный гипотиреоз (244)	2,35* (0,88; 6,29)	2,37* (0,89; 6,35)	3,65 (1,19; 11,2)	5,36 (1,63; 17,7)
Тиреоидит (245)	0,97 (0,6; 1,6)	0,82 (0,6; 1,4)	1,40 (0,98; 2,02)	1,1 (0,60; 2,00)
Невротические расстройства (300–315)	0,95* (0,51; 1,77)	1,47* (0,81; 2,7)	2,48 (1,5; 4,15)	1,19* (0,77; 4,7)
Другие болезни центральной нервной системы (340–349)	6,7* (1,9; 23,7)	6,44* (1,74; 23,8)	5,08* (0,9; 29,1)	6,7* (0,62; 72,7)
Болезни глаза и его придатков (360–379)	1,01 (0,99; 1,02)	1,1 (1,01; 1,13)	1,25 (1,15; 1,37)	1,32 (1,16; 1,51)
Ретинопатии и сосудистые изменения сетчатки (362.1)	1,10 (1,0; 1,21)	1,11 (1,0; 1,23)	1,2 (1,02; 1,41)	1,21 (0,94; 1,56)
Дегенеративные заболевания желтого пятна и заднего полюса (362.5)	0,98 (0,93; 1,04)	0,98 (0,8; 1,24)	1,07 (1,0; 1,15)	1,18 (1,03; 1,36)
Старческая катаракта (366.1)	0,94 (0,7; 1,32)	0,85 (0,6; 1,22)	1,28 (1,06; 1,55)	1,51 (0,83; 2,75)
Болезни уха и сосцевидного отростка (380–389)	1,3* (1,06; 1,6)	1,27* (1,04; 1,57)	1,43* (1,12; 1,82)	1,68* (1,03; 2,73)
Синдромы головокружения и другие болезни вестибулярного аппарата (386)	1,5 (0,86; 2,6)	2,44 (1,48; 4,03)	3,12 (1,8; 5,4)	3,23 (2,54; 6,78)
Сенсорно-нервная глухота (389.1)	1,25 (0,84; 1,87)	1,38 (0,81; 2,37)	2,36 (1,04; 5,33)	1,43 (0,36; 5,6)
ГБ с преимущественным поражением сердца (402)	1,06 (0,82; 1,37)	1,13 (0,69; 1,86)	1,49 (0,84; 2,65)	1,26 (0,91; 2,1)
Вторичная гипертензия (405)	0,81 (0,42; 1,58)	1,1 (0,58; 2,1)	0,94 (0,5; 1,81)	2,14 (0,9; 5,16)
Ишемическая болезнь сердца (410–414)	1,13 (0,81; 1,56)	1,05 (0,75; 1,46)	1,14 (0,77; 1,68)	1,71* (0,95; 3,09)
Стенокардия (413)	0,87 (0,5; 1,51)	1,13 (0,7; 1,95)	1,99* (1,09; 3,65)	2,56* (1,08; 6,05)
Кардиомиопатия (425)	1,18 (0,91; 1,52)	1,27 (0,99; 1,60)	1,42 (1,01; 2,0)	1,78 (1,1; 2,9)

Окончание таблицы 1

Наименование заболеваний. (Шифр МКБ-9)	ОР в дозовых группах			
	0,1–0,24 Гр	0,25–0,49 Гр	0,5–0,99 Гр	≥ 1 Гр
Цереброваскулярные болезни (430–438)	0,96* (0,77; 1,19)	1,25* (0,98; 1,48)	1,41 (1,13; 1,76)	1,74 (1,26; 2,4)
Церебральный атеросклероз (437.0)	0,98* (0,68; 1,4)	1,29* (0,97; 1,77)	1,69 (1,14; 2,5)	2,47 (1,52; 4,01)
Гипертоническая энцефалопатия (437.2)	1,09 (0,71; 1,67)	1,35 (0,68; 2,74)	2,35 (1,1; 5,04)	5,03 (1,84; 13,8)
Желчекаменная болезнь (574)	1,13 (0,65; 2,41)	0,83 (0,43; 1,62)	1,14 (0,4; 3,4)	2,92* (0,98; 9,7)
Хронический бронхит (491)	1,17 (0,98; 1,39)	1,14 (0,92; 1,42)	0,96 (0,7; 1,36)	1,74 (1,22; 2,47)
Обструктивный хронический бронхит (491.2)	1,22 (0,78; 1,9)	1,79* (0,94; 3,44)	1,37 (0,71; 2,6)	3,25 (1,61; 6,54)
Эмфизема (492)	1,58 (0,36; 6,89)	1,93 (0,47; 7,9)	4,4* (1,2; 16,3)	9,7* (2,8; 33,4)
Приобретенная киста почек (593.2)	0,82* (0,51; 1,32)	1,14* (0,72; 1,8)	1,73* (1,01; 2,95)	2,04* (1,02; 4,07)
Хронический простатит (601.1)	0,9 (0,6; 1,4)	1,4 (0,91; 2,15)	2,3* (1,11; 4,76)	4,33* (1,23; 1,52)

Примечания: 1) — жирный шрифт — статистически достоверные ($p \leq 0,05$) риски; 2) — жирный шрифт курсив — статистическая значимость с $p \leq 0,1$; 3) — в скобках — 95% доверительные интервалы; 4) — * относительный риск по методу Мантел–Ханзела.

как правило, недостоверные ОРМХ; такие значения ОР обусловлены скорее всего не дозой, а тем, что в исследуемой когорте возраст УЛПА в контрольной дозовой группе оказался несколько более высоким. Также достоверные превышающие ОР только в одной из дозовых подгрупп в диапазоне до 0,25 Гр (при отсутствии достоверных ОР при более высоких дозах), как правило, не подтверждались достоверными ОРМХ. Для ряда заболеваний при учете того или иного фактора смешивания достоверные ОРМХ были зафиксированы при меньших дозах, чем это было зафиксировано с помощью ОР.

Выявленные различия ОР и ОРМХ свидетельствуют о наличии случайного компонента в характеристике дозозависимых эффектов. В отдельных случаях наличие случайного компонента проявилось в различии результатов при неодинаковой группировке доз облучения (рис. 1).

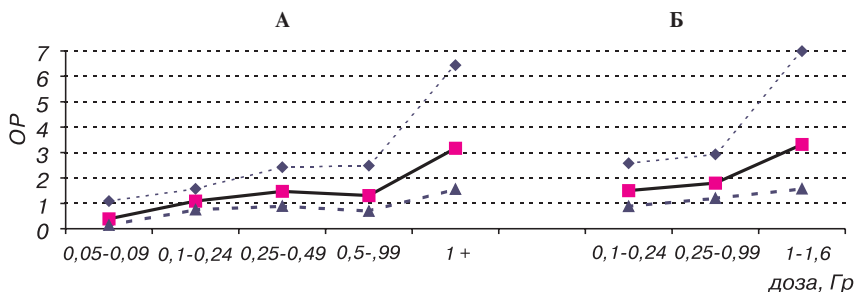


Рис. 1. Относительные риски развития обструктивного бронхита при различной группировке доз облучения: А — контроль — дозовая группа < 0,05 Гр; Б — контроль — дозовая группа < 0,1 Гр (по данным КЭР 1992–2004 гг.)

Минимальные дозы, при которых выявлены достоверные ОР обструктивного бронхита при разной группировке доз облучения, неодинаковы: при варианте А — только в дозе 1 Гр и больше, а при варианте Б — при дозах 0,25 Гр и больше (рис. 1).

Приведенные примеры иллюстрируют также и то, что минимальные дозы, при которых выявлены статистически достоверные ($p \leq 0,05$) ОР, не совсем корректно интерпретировать как порог проявления дозовой зависимости, в частности, из за возможности эффекта смешивания, а также потому, что совокупность значений p при разных дозах является более полной характеристикой.

По величине эксцесса абсолютного риска наибольшее число дополнительных случаев заболеваний зафиксировано для хронического простатита, болезней уха и сосцевидного отростка, кардиомиопатии и цереброваскулярных болезней (ЦВБ) — 26,4, 19,0, 17,7 и 13,5 новых случаев на 1000 человеко-лет, Гр. Наибольшие эксцессы относительного риска (на Гр) отмечены для эмфиземы — 6,2 (2,3; 16,9), приобретенного гипотиреоза — 3,9 (1,2; 12,9), синдромов головокружения и других болезней вестибулярного аппарата — 3,1 (1,8; 5,4), невротических расстройств, — 2,2 (1,4; 3,4), стенокардии — 1,46 (1,05; 2,04), гипертонической энцефалопатии — 2,0 (1,1; 3,7).

Нерадиационные риски неопухолевых заболеваний. Среди причин формирования неопухолевых заболеваний у УЛПА исследовали влияние нерадиационных факторов, распространенность которых по данным анкетирования оказалась весьма значительной: курят 70% УЛПА,

часто употребляют алкоголь — 31%, не занимаются физической культурой — 57%, психо-социальный стресс — 53%, неблагоприятные условия труда имеют 51% УЛПА.

Статистически значимые ОР неопухолевых болезней зафиксированы при учете: неблагоприятных условий труда в прошлом (ЦВБ, ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), заболеваний щитовидной железы, хронического бронхита, хронических болезней печени); стресса (ЦВБ, ИБС, ГБ, сахарного диабета (СД)); курения (ЦВБ, ИБС, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, СД, хронических обструктивных болезней легких); злоупотребления алкоголем (ГБ, кардиомиопатии, хронических болезней печени); отягощенной наследственности (ГБ, СД, заболеваний щитовидной железы); злоупотребления жирной или соленой пищей (ИБС, ГБ); нерегулярного питания (язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки). Наибольшие величины ОР выявлены для хронического бронхита у курильщиков; у курящих меньше пачки сигарет в день, $OR=4,12$ (2,5; 6,8), больше пачки — $OR=7,56$ (4,96; 11,5).

Для таких заболеваний как СД, тиреоидит, нетоксический узловой зоб, желчекаменная болезнь, хронические болезни печени, болезни уха и сосцевидного отростка, артропатии и др. весьма выражены возрастные изменения заболеваемости. Диапазоны значений статистически достоверных ОР в старших возрастных группах УЛПА — 40–49, 50–59, 60 лет и старше по сравнению с 30–39-летними составляли: для ИБС — 3,5–15,3; ЦВБ — 2,5–11,1; АР старческой катаракты у 50–59-летних и у лиц 60 лет и старше больше, чем у 40–49-летних, в 30 и 42 раз.

Анализ структуры факторов риска. Применительно к каждой форме патологии по совокупности ОР ориентировочно оценивается влияние принятых во внимание факторов риска, причем, оценки тем адекватнее, чем лучше совокупность учтенных факторов соответствует системному принципу. Графическая иллюстрация этого для ЦВБ приведена на рис. 2, где указываются доли превышающих частей ОР — (ОР-1) отдельно учтенных факторов в сумме превышающих частей статистически достоверных ОР.

В формировании цереброваскулярной заболеваемости УЛПА исследуемой когорты доля возрастных изменений (для среднего возраста в когорте) составляет 41%, радиационного фактора — 4%, эмоционально отрицательных факторов 17% (рис. 2). У 40–49-летних УЛПА вклад возраста составляет 14%, радиационного фактора — 6%; в старшей возрастной группе (60 лет и старше) доли возрастных

1 — доза внешнего облучения всего тела; 2 — возраст; 3 — наличие ГБ; 4 — наличие сахарного диабета; 5 — наличие болезней щитовидной железы; 6 — повышенный уровень холестерина; 7 — не занимается физкультурой; 8 — частое употребление алкоголя; 9 — злоупотребление соленой едой; 10 — стресс при смене профессии; 11 — частые конфликтные ситуации; 12 — неблагоприятные условия труда в прошлом; 13 — физические перегрузки в быту; 14 — эмоциональное перенапряжение

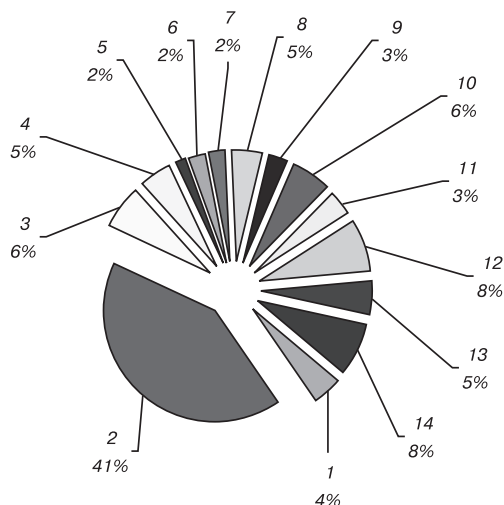


Рис. 2. Структура факторов риска цереброваскулярной патологии у УЛПА 1986–1987 гг. мужского пола с дозой внешнего облучения 0,50–0,99 Гр, в возрасте, соответствующем среднему возрасту на момент обследования в когорте (48,2 года)

изменений и радиационного фактора составляют 51 и 3% соответственно.

Аналогично, в формировании ИБС у 40–49-летних УЛПА доля радиационного фактора составляет 5%, возраста 19%, курения 12%, а ведущим фактором является психоэмоциональное перенапряжение — 33%; в старшей возрастной группе вклад дозы — 3%, возраста — 57%, эмоционально негативных факторов — 17%.

Ведущими факторами в формировании обструктивных болезней легких является курение и частые респираторные заболевания, вклад которых составляет 60 и 17% соответственно; вклад радиационного фактора — 7%.

В структуре факторов риска болезней мочеполовой системы нерациональный режим питания (злоупотребление жирной, копченой, соленой пищей) занимает 19%, 15% — неблагоприятные условия труда, 15% — злоупотребление алкоголем, 14% — физическое перенапряжение, 7% — внешнее облучение в дозе 0,5–0,99 Гр.

Выводы.

1. По данным углубленного клинико-эпидемиологического мониторинга установлены статистически достоверные радиационные риски развития некоторых форм неопухоловой патологии УЛПА 1986–1987 гг. из классов болезней нервной, эндокринной, мочеполовой систем, болезней органов кровообращения, дыхания, органов чувств, преимущественно при дозах внешнего облучения всего тела 0,5 Гр и больше.

2. Риск развития неопухоловых болезней в определяющей мере обусловлен нерадиационными факторами, что усложняет оценку влияния собственно радиационного фактора; по достоверности грубых коэффициентов риска охарактеризовать пороговость радиационного эффекта можно весьма условно. Корректировка радиационных рисков с учетом факторов смешивания в принципиальном плане не повлияла на выводы в пользу реальности влияния аварийного ионизирующего облучения на возрастание неопухоловой заболеваемости УЛПА.

3. В процессе накопления материалов клинико-эпидемиологического мониторинга оценки радиационных рисков как по величине, так и по минимальным дозам, в которых коэффициенты рисков являются достоверными, будут уточняться. В полной мере научные аспекты оценки влияния радиационных и нерадиационных факторов целесообразно решать в рамках системного подхода к сбору, обработке и анализу информации о здоровье пострадавших, что возможно при адекватном организационно-финансовом обеспечении. Однако и сейчас очевидна многофакторность формирования неопухоловой патологии и возможность снижения риска ее развития за счет факторов, поддающихся коррекции на индивидуальном или медико-социальном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние здоровья населения / В. Г. Бебешко, В. А. Бузунов, Д. А. Базыка и др. // 20 лет Чернобыльской катастрофы. Взгляд в будущее: Национальный доклад Украины. — К.: Атика, 2006. — С. 70–85.
2. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers / V. K. Ivanov, M. A. Maksioutov, S. Yu. Chekin et al. // Health Physics. — 2006. — Vol. 90. — P. 199–207.
3. Mc. Gale Paul, Darby Sarah C. Low Doses of Ionizing Radiation and Circulatory Diseases A Systematic Review of the Published Epidemiological Evidence // Rad. Research. — 2005. — Vol. 163. — P. 247–257.
4. Краснікова Л. І. Епідеміологічний аналіз зв'язку захворюваності на хронічні форми патології системи кровообігу в учасників ліквідації аварії на ЧАЕС і дорослого евакуйованого населення з радіаційними і нерадіаційними факторами // Гігієна населених місць. — 2003. — Вип. 42. — С. 309–316.
5. Hennekens C. H., Buring J. E. Epidemiology in medicine. — Boston/Toronto: Little Brown and company, 1987. — 344 p.

РИЗИКИ НЕПУХЛИННОЇ ПАТОЛОГІЇ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБІЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ ЗА ДАНИМИ ПОГЛИБЛЕНОГО КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО МОНІТОРИНГУ

Л. І. Краснікова, В. О. Бузунов

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Для учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986–1987 рр. чоловічої статі (7665 чол., у т.ч. 3374 осіб з дозами зовнішнього опромінення всього тіла) за даними клініко-епідеміологічного реєстру ДУ “НЦРМ АМНУ” встановлені статистично достовірні радіаційні ризики розвитку деяких форм непухлинної патології з класів хвороб нервової, ендокринної, сечостатевої систем, хвороб органів кровообігу, дихання, органів чуття. Використано внутрішню контрольну групу з дозами менше 0,05 Гр. Зафіксовані достовірні нерадіаційні ризики з урахуванням віку, спадковості, паління, зловживання алкоголем, порушень у харчуванні, несприятливих умов праці, стресу та ін. При розрахунках радіаційних ризиків при контролі інших факторів за методом Мантел-Ханзела виявлено ефекти змішування, що впливають деякою мірою, на оцінки радіаційних ефектів як за величиною, так і за дозами, у яких вони проявляються. За результатами ризик-аналізу для деяких форм непухлинної патології визначена структура чинників ризику.

Ключові слова: *Чорнобильська катастрофа, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, реєстри, непухлинна патологія, радіаційні та нерадіаційні фактори, ризик.*

RISKS FOR NON-TUMOUR DISEASES INCIDENCE IN THE CHORNOBYL CLEAN-UP WORKERS ON THE DATA OF COMPREHENSIVE CLINICAL-AND-EPIDEMIOLOGICAL MONITORING

L. I. Krasnikova, V. A. Buzunov

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

Influence of different factors on non-tumour incidence among the Chernobyl clean-up workers was investigated on the data of special-purpose clinical-and-epidemiological monitoring. The cohort was formed of male recovery operation workers 1986–1987 (7665 men, including 3380 with whole-body external doses); data of routine comprehensive examinations for 1992–2004 were analyzed. At different (mainly 0.5 Gy and over) whole-body external doses statistically reliable risks (clean-up workers with doses below 0.05 Gy as a control) were established for the following: acquired hypothyrosis, neurotic disorders, disorders of the ear and mastoid process, some diseases of eye and adnexa oculi, cerebrovascular diseases, coronary heart disease, cardiomyopathy, chronic obstructive bronchitis, emphysema, urinary diseases, diseases of male genital organs and others. Reliable risks for the development of specific non-tumour diseases due to non-radiation factors (age, heredity, smoking, abuse alcohol consumption, malnutrition, unfavorable labor conditions, stress etc.) were also found. Relative radiation risks were calculated by Mantel-Haenszel method with confounding factors taken into account. Specified radiation effect characteristics were obtained by value and critical doses. Pattern of crucial factors and their contributions were determined for some non-tumour pathology forms on the results of risk-analysis. Important role of chance was revealed. In subsequent research, we expect to obtain more exact radiation and non-radiation risks estimates based on complete data of clinical-and-epidemiological monitoring.

Key words: *Chernobyl accident, the Chernobyl clean-up workers, registries, non-tumour pathology, radiation and nonradiation factors, risk.*

УДК 577.115 : 616.31–008.1 : 614.876

СТАН ПРО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТІВ ГОСТРОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ХВОРОБИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС У ВІДДАЛЕНИЙ ТЕРМІН ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ

А. В. Кубашко

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Ключові слова: *про-антиоксидантна рівновага, гостра променева хвороба, віддалений термін.*

Питання особливостей біохімічних перетворень у віддаленому післяаварійному періоді в осіб, які зазнали радіаційного ураження різного ступеня тяжкості внаслідок Чорнобильської аварії, на сьогоднішній день залишаються дискусійними та потребують детального вивчення. Більшість учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА), які зазнали гострої променевої хвороби (ГПХ) в 1986 р., страждають на хронічні захворювання внутрішніх органів і систем, однією з причин чого є сумісна дія негативних чинників Чорнобильської аварії, насамперед радіаційного [1].

Як відомо, завдяки переносу надлишкової енергії та відсутності специфічних рецепторів, радіаційне опромінювання спричиняє іонізацію біомолекул, які, в свою чергу, набувають хімічної реактивності, миттєво вступаючи в багатостадійні реакції окислення практично з усіма видами біомолекул. При цьому збільшення дози опромінення у подальшому зменшує вірогідність повноцінного спрацювання компенсаторних механізмів, що може призвести до незворотніх порушень [2].

Активация вільнорадикального окислення є неспецифічним механізмом, що супроводжує більшість захворювань. Тривале напруження цих процесів може призвести до формування стійкого окислювального стресу, який є основним фактором ушкодження структурних молекул клітин і тканин [3], та порушення життєдіяльності організму людини [4].

Факти активації перекисного окислення, спричиненого впливом іонізуючого опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС, описані в численних дослідженнях вітчизняних та зарубіжних науковців [5, 6]. Зокрема, накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів та стійке по-

рушення про-антиоксидантної рівноваги у постраждалих від надмірної дії іонізуючого опромінення реєструються і у віддалені терміни після опромінення [7]. Це відбувається при розбалансуванні взаємодії окремих ланок антиоксидантної системи (АОС), що призводить до вичерпання її можливостей в умовах тривалої напруги [8].

Отже, тривала пероксидація при зниженні активності АОС може бути одним з чинників розвитку патологічних станів у віддаленому післяаварійному періоді в осіб, які зазнали дії іонізуючого випромінювання.

Метою роботи було встановлення особливостей порушень про-антиоксидантної рівноваги у реконвалесцентів ГПХ різного ступеня тяжкості у віддаленому післяаварійному періоді (двадцять років потому).

Матеріал та методи дослідження. В період 2005–2007 рр. були проведені біохімічні дослідження стану про-антиоксидантної рівноваги у 56 осіб — 51 чоловіків та 5 жінок (середній вік пацієнтів — $(52,2 \pm 1,8)$ років на момент дослідження), які в 1986–1987 рр. зазнали іонізуючого опромінення в межах від 0,1 Гр до 5,7 Гр. З усіх обстежених у 47 осіб була діагностована ГПХ різного ступеня тяжкості: 7 осіб — ГПХ неверифікована (нв), 28 — ГПХ 1 ст., 8 — ГПХ 2 ст., 4 — ГПХ 3 ст., решта 9 осіб мали документовану дозу поглинутого опромінення менше 1 Гр. Розподіл по групах проводився за ступенем перенесеної ГПХ. До першої групи (I) увійшли 9 осіб, середнє значення документованої поглинутої дози яких становило $(0,61 \pm 0,08)$ Гр — група порівняння, до другої (II) — 35 осіб з ГПХ нв та ГПХ 1 ст., середнє значення дозового навантаження яких було $(1,27 \pm 0,12)$ Гр, до третьої групи (III) увійшли 12 осіб з ГПХ 2 ст. та ГПХ 3 ст., середнє значення дозового навантаження — $(2,94 \pm 0,52)$ Гр.

В контрольну групу увійшли 25 практично здорових осіб: 23 чоловіки та 2 жінки, середній вік яких становив $(47,9 \pm 2,1)$ роки, що не брали участі в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, не мешкали на контрольованих територіях та достовірно не відрізнялись за віком і статтю від групи обстежених.

Для характеристики стану окислювального гомеостазу використовувались наступні біохімічні показники: продукти окислювальної деструкції білків, за методом R. L. Levine et al. в модифікації О. Є. Дубініної та співавт. (1998), показники перекисного окислення ліпідів — продукти, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), за методом В.П. Гаврилова та співавт. (1987); ферменти АОС — супероксиддисмутаза еритроцитів (СОД) за методом Н. Р. Misra, I. Fridovich

(1972) та каталаза еритроцитів (КАТ-Е) за методом М. А. Корольок і співавт. (1988)), церулоплазмін (ЦП) за методом Равіна (1982). Фактор стану АОС (ФАОС) розраховувався за С. Чеварі та співавт. [9].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою статистичного пакету SPSS (v.14.0 for Windows Evaluation Version).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати досліджень стану про–антиоксидантної рівноваги у реконвалесцентів різного ступеня ГПХ у віддалений післяяварійний період виявили підвищений вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (ТБК-АП) та білків 2,4-динітрофенілгідразонів основного (ДНФГ₃₇₀) та нейтрального (ДНФГ₄₃₀) характеру, що свідчить про активацію вільнорадикальних процесів у цієї категорії постраждалих (табл. 1).

В групі реконвалесцентів з ГПХ нв та ГПХ 1 ст. перебіг пероксидації ліпідів та білків відбувався подібно з групою I, тобто: вміст ТБК-АП та ДНФГ₄₃₀ достовірно не відрізнявся від контрольних значень, а вміст ДНФГ₃₇₀ також набув достовірного збільшення в 1,2 разу ($p_k \leq 0,05$). В III групі дослідження, де постраждалі мали більш виражені ознаки променевої хвороби, спостерігалось достовірне збільшення вмісту всіх показників пероксидації ліпідів та білків, що вказує на активацію вільнорадикального окислення. При цьому вміст ТБК-АП був збільшений в 1,7 разу ($p_k \leq 0,001$), ДНФГ₃₇₀ — в 1,4 ($p_k \leq 0,001$), а ДНФГ₄₃₀ — 1,2 разу ($p_k \leq 0,05$) порівняно з контролем.

Таблиця 1. Вміст ТБК-АП та продуктів окислювальної деструкції білків в сироватці крові реконвалесцентів ГПХ різного ступеня у віддалений термін після опромінення

Показники	Контрольна група		I група (група порівняння)		II група		III група	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
ТБК–АП, нмоль/мл	25	3,62±0,34	6	3,95±0,65	17	4,28±0,47	8	6,32±1,12**
ДНФГ ₃₇₀ , од. оп. г/мл	21	3,14±0,18	8	4,19±0,39**	35	3,89±0,17*	12	4,53±0,24**
ДНФГ ₄₃₀ , од. оп. г/мл	21	1,81±0,17	8	2,30±0,38	35	2,04±0,13	12	2,16±0,19*

Примітка. *, ** — різниця між контрольною та дослідною групами достовірна, ($p_k \leq 0,05$, $p_k \leq 0,001$ відповідно).

У групі, де дозове навантаження не перевищувало 1 Гр, спостерігалося незначне підвищення вмісту кінцевих продуктів ліпопероксидації та ДНФГ430, тоді як вміст ДНФГ₃₇₀ був достовірно збільшений в 1,3 разу ($p_k \leq 0,001$).

При порівняльному аналізі груп між собою було виявлено достовірне збільшення вмісту показників пероксидації ліпідів в III (в 1,6 разу, $p_1=0,01$) та в II групах (в 1,5 разу, $p_2=0,017$) у порівнянні з I групою дослідження.

Проведений кореляційний аналіз продемонстрував досить стійкі зв'язки між показниками окисної деструкції ліпідів і білків в II ($r_p=0,571$, $p=0,041$) та III групах дослідження ($r_p=0,871$, $p=0,024$), що може свідчити про хімічну взаємодію продуктів ліпідпероксидації з білками.

Як відомо, АОС є потужним, генетично детермінованим механізмом, який контролює вільнорадикальне окислення в організмі людини на всіх рівнях її біологічної організації, підтримуючи окислювальні процеси у певному стані. В умовах адаптаційної відповіді стресреалізуючі системи модулюють реагування АОС на первинний спалах ВРО. Але вторинна активація ВРО розглядається як показник переходу АОС в стадію виснаження [10].

Наступним етапом було дослідження стану ферментативної ланки АОС у реконвалесцентів ГПХ у віддалений термін після опромінення у співставленні з показниками осіб, які зазнали дії іонізуючого опромінення менше 1 Гр (табл. 2).

Як видно з табл. 2, в групах з перенесеною ГПХ різного ступеня тяжкості спостерігалося зниження активності ферментативної ланки АОС. Так, в групі реконвалесцентів з ГПХ нв та 1 ст. відбувалося незначне зниження активності клітинних СОД та КАТ-Е, але достовірної різниці з контрольними значеннями не було виявлено. В групі реконвалесцентів з ГПХ 2 та 3 ст. відбувалося достовірне зниження активності КАТ-Е (в 1,4 разу, $p_k=0,003$) порівняно з контрольними значеннями. При цьому активність СОД як не досягала нормальних значень, але достовірно не відрізнялася від контролю. ФАОС як в другій, так і в третій групах дослідження був достовірно зниженим (в 2,1 разу, $p_k=0,05$ та в 3,7 разу, $p_k=0,015$ відповідно) порівняно з контрольними значеннями.

Зміни активності ферментів еритроцитів крові в групі порівняння мають несуттєву різницю з контрольними показниками. Активність СОД була дещо зниженою, в той час, як КАТ-Е — незначно активно-

Таблиця 2. Показники стану ферментативної ланки АОС крові реконвалесцентів ГПХ різного ступеня у віддалений термін після опромінення

Показники	Контрольна група		I група (група порівняння)		II група		III група	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
КАТ–Е, мкмоль/ хв×мг [Нб]	25	1173,60± 45,14	9	1332,20± 133,80	13	988,62± 103,67	8	825,50± 95,60*,**
СОД, ум. од./мг [Нб]	25	5,97±0,34	9	5,20±0,97	14	5,19±0,45	8	4,53±0,69
ФАОС, ум. од.	25	2360,35± 232,69	9	2164,56± 718,70	14	1139,47± 121,43**	8	645,85± 249,08**
ЦП, мг/л	25	235,95± 13,50	9	297,30± 32,99*	35	376,08± 22,19*,**	12	407,53± 36,25*,**

Примітка. *, ** — різниця між контрольною та дослідною групами достовірна, ($p_k \leq 0,05$, $p_k \leq 0,001$ відповідно).

ваною. Інтегральний показник стану ферментативної ланки ФАОС також мав тенденцію до зменшення, але не мав достовірної різниці з контролем.

При порівняльному аналізі груп між собою було виявлено зниження активності КАТ–Е в II (в 1,3 разу, $p_1=0,036$) та III (в 1,6 разу, $p_1=0,001$) групах порівняно з I групою дослідження. Показники активності СОД не мали достовірної різниці.

ФАОС II та III груп був достовірно знижений порівняно з I групою. В II групі він був у 1,9 разу, ($p_1=0,048$), а в третій — в 3,4 разу нижчий ($p_1=0,001$), ніж в першій групі дослідження.

Таким чином, описані вище дані свідчать про розбалансування еритроцитарного ферментативного ланцюга АОС у реконвалесцентів з ГПХ різного ступеня у віддалений післяаварійний період всупереч сучасним уявленням про одночасну активацію цих клітинних ферментів в нормальних фізіологічних умовах [11]. Проведений в подальшому кореляційний аналіз виявив стійкі зв'язки між ФАОС та ступенем тяжкості ГПХ в групах II та III ($r_s=0,566$, $p=0,044$). Завдяки цьому можна припустити, що ферменти мають неоднакову радіочутливість, або репараційні механізми не справляються з відновленням адекватних функцій окремих ланок АОС, і це може бути причиною зниження їх активності у віддалений термін після опромінення.

Аналіз активності міжклітинного антиоксиданта ЦП виявив також деякі особливості: вміст його зростав пропорційно ступеню перенесеної ГПХ в 1986 р. В II групі він був збільшений в 1,6 разу, ($p_k=0,001$), а в групі III — майже в 1,8 разу, ($p_k=0,001$) порівняно з контролем. У групі порівняння, з меншим дозовим навантаженням, ЦП був також достовірно збільшений в 1,3 разу, ($p_k=0,046$) порівняно з контрольними значеннями. Достовірне збільшення цього показника спостерігалось і в III групі порівняно з I, де в III групі ЦП був в 1,4 разу вищий, ніж в I ($p_1=0,048$).

Експериментальні дослідження підтверджують, що ЦП має досить високу радіочутливість, що в подальшому може впливати на його функції [12]. Так, існують клінічні дані, що через шість років після Чорнобильської аварії активність ЦП у осіб з ГПХ зменшувалася в залежності від дозового навантаження [13], але теперішні дослідження виявили активацію цього білку. Це явище можна пояснити тим, що тривале навантаження продуктами ВРО за умов вичерпання резервів АОС визначається у пошкодженні субклітинних структур, на що імунна система реагує викидом прозапальних медіаторів, які в свою чергу ініціюють вивільнення білків гострої фази, яким є і ЦП [14]. Тому, збільшення вмісту цього білка, в залежності від ступеня ГПХ, можливо, відбувається за рахунок вираженості пошкоджуючого ефекту, спричиненого дією отриманої дози опромінення, що знаходить відображення в численних реакціях запалення, які на сьогодні мають місце в організмі постраждалих.

Висновки. 1. У реконвалесцентів ГПХ у віддалений термін після опромінення (20 років потому) спостерігається порушення про-антиоксидантної рівноваги, що виражено в активації ВРО ліпідів та білків та розбалансуванні окремих ланок АОС в залежності від ступеня тяжкості ГПХ. В залежності від ступеня перенесеної ГПХ відбувається посилення дезорганізації роботи еритроцитарних ферментів СОД та КАТ-Е, зниження інтегрального показника ФАОС та активація міжклітинного ЦП у віддалений термін після опромінення.

2. Знайдені кореляційні зв'язки між ступенем тяжкості ГПХ та ФАОС свідчать про вираженість пошкоджуючого ефекту щодо ферментативної ланки АОС, спричиненого дією іонізуючого опромінення.

3. ФАОС може бути використаний як додатковий критерій можливого розвитку та перебігу захворювань, асоційованих з порушенням про-антиоксидантної рівноваги у реконвалесцентів ГПХ у віддалений термін після опромінення.

ЛІТЕРАТУРА

- 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Національна доповідь України. — К.: Атака, 2006. — 224 с.; іл.
- Барабой В. А.* Биоантиоксиданты. — К.: Книга плюс, 2006. — 462 с.
- Overview: Membrane lipid peroxidation / *Kathleen S. Montine, Joseph F., Quinn and Thomas J. Montine* // *Advances in Cell Aging and Gerontology*. — 2003. — Vol. 12. — P. 11–26.
- Молекулярные проявления радиационно индуцированной нестабильности генома: возможность химической модификации / *В. Ф. Михайлов, В. К. Мазурик, Е. Б. Бурлакова* // *Радиационная биология. Радиоэкология*. — 2005. — Т. 45, № 5. — С. 561–570.
- Нарушения окислительного гомеостаза у лиц, подвергшихся воздействию факторов Чернобыльской аварии (отдаленный период) / *Л. М. Овсянникова, С. М. Алёхина, Л. В. Дробинская и др.* // *Международный журнал радиационной медицины*. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 85–96.
- Хромосомные aberrации и показатели окислительного стресса у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде после действия ионизирующей радиации / *Е. Г. Геронова, А. М. Никифоров, Н. М. Слозина и др.* // *Цитология*. — 2004. — Т. 46, № 6. — С. 561–566.
- Гостра променева хвороба / *За ред. О. М. Коваленка*. — К.: Іван Федоров, 1998. — 244 с.
- Preston R. J.* Radiation biology: concepts for radiation protection // *Health Phys.* — 2005. — Vol. 88, N 6. — P. 545–556.
- Методи оцінки вільнорадикального окислення та антиоксидантної системи організму у клінічній практиці: Метод. рекомендації / *Наук. центр радіац. медицини АМН України*; Уклад.: *Л. М. Овсянникова, А. А. Чумак, С. М. Альохіна та ін.* — К., 2007. — 24 с.
- Ковалева О. Н., Беловол А. Н., Заика М. В.* Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии // *Журн. АМН України*. — 2005. — Т. 11, № 4. — С. 660–670.
- Ланкин В. З., Тихазе А. К., Каминный А. И., Беленков Ю. Н.* Антиоксиданты и атеросклероз: Критический анализ проблемы и направление дальнейших исследований // *Патогенез*. — 2004. — № 1. — С. 71–86.
- Петрина Л. Г., Серкіз Я. З.* Зміни вмісту церулоплазміну в крові за різних режимів γ -опромінення тварин // *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: 36. наук. праць / НЦРМ АМН України*. — 2005. — Вип. 11. — С. 675–686.
- Овсянникова Л. М.* Электронтранспортные системы и парамагнитные металлопротеины в реализации токсического действия химических и физических факторов внешней среды: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 14.00.20. / Киев, Ин-т гигиены и токсикологии пестицидов полимеров и пластических масс. — К., 1994 — 35 с.
- Conley L., Geurs T. L., Levin L. A.* Transcriptional regulation of ceruloplasmin by an IL-6 response element pathway // *Molecular Brain Res.* — 2005. — Vol. 139, N 2, 3. — P. 235–241.

**СОСТОЯНИЕ ПРО-АНТИОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ
У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ ВСЛЕДСТВИЕ
АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ**

А. В. Кубашко

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

Представлены данные биохимических исследований показателей про-антиоксидантного равновесия у реконвалесцентов острой лучевой болезни (ОЛБ) вследствие

аварии на ЧАЭС в отдаленном послеварийном периоде (двадцать лет спустя). Выявленное нарушение про-антиоксидантного равновесия, выраженное в повышенном содержании продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков, а также разбалансировке ферментативного звена антиоксидантной системы (АОС) эритроцитов, усиливается в зависимости от степени перенесенной ОЛБ в отдаленный период после облучения, что отражается на снижении фактора состояния АОС (ФАОС). ФАОС может быть использован в качестве дополнительного критерия риска развития и течения заболеваний, ассоциированных с нарушением про-антиоксидантного равновесия у реконвалесцентов ОЛБ в отдаленный период после облучения.

Ключевые слова: *про-антиоксидантное равновесие, острая лучевая болезнь, отдаленный период.*

**PRO-ANTIOXIDATIVE STATUS IN CONVALESCENTS
OF ACUTE RADIATION SYNDROME AS A RESULT OF CHORNOBYL
ACCIDENT IN LONG-TERM PERIOD AFTER IRRADIATION**

A. V. Kubashko

SI "Research Centre for Radiation Medicine AMS of Ukraine", Kyiv

The biochemical data of pro-antioxidative status in convalescents of acute radiation syndrome as a result of Chernobyl accident in long-term period (twenty years after irradiation) are represented. The pro-antioxidative disturbances were found as lipid and protein peroxidation products increase and erythrocytes enzymes of antioxidant system imbalance, which intensified depending on undergone acute radiation syndrome in long-term period after irradiation demonstrating the decrease of antioxidant system factor (FAOS). The FAOS is available to be used like an additional risk factor, which associates with pro-antioxidative disturbances in convalescents of acute radiation syndrome in long-term period after irradiation.

Key words: *pro-antioxidant balance, acute radiation syndrome, long-term period.*

УДК 612.6.02:616.43/.47

КОМПЕНСАЦИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ РАДИАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В ОТНОСИТЕЛЬНО ИММУНОПРИВИЛЕГИРОВАННУЮ ЗОНУ ОРГАНИЗМА

А. В. Куликов, Л. В. Архипова, Г. Н. Смирнова,
Д. А. Куликов, Г. Т. Сухих

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино,
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург,
Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва,
Россия*

Ключевые слова: радиационное облучение, компенсация, трансплантация иммунокомпетентных клеток.

Одной из основных задач современной радиобиологии является создание способов компенсации последствий радиационного облучения разной интенсивности. Иммунологическая несовместимость тканей донора и реципиента не позволяет свободно пересаживать кроветворные и иммунокомпетентные клетки, дефицит которых после облучения ярко выражен. Вместе с тем известно, что некоторые области организма млекопитающих обладают свойствами относительной иммунопривилегированности. Это позволяет проводить пересадку клеток и тканей в эти участки без применения иммуносупрессивной терапии или минимизировать ее. К иммунопривилегированным зонам, в первую очередь, относят некоторые отделы головного мозга, переднюю камеру глаза и семенник [1–3]. Связано это с особым строением гистогематических барьеров этих областей, в норме не пропускающих иммунокомпетентные клетки. Те же активированные иммунные клетки, которые все же проникают в иммунопривилегированные области, элиминируются под действием Fas-ligand, экспрессированного в этих участках. Функционально активный Fas-L обнаружен в эпителии и эндотелии роговицы, радужной оболочке глаза, в мозге, в семенниках, где Fas/Fas-L-система проектирует иммунологическую привилегированность

через систему каспаз, уничтожая вирусные агенты и чужеродные ткани [4–8].

На сегодня не существует удовлетворительных способов компенсации последствий радиационного облучения с помощью трансплантации ткани в относительно иммунопривилегированные зоны организма.

Целью работы было создание такой экспериментальной модели. Прототипом метода послужила ранее разработанная авторами модель долговременной компенсации диабета [9].

Материалы и методы исследования. Трансплантируемую ткань тимуса выделяли из крыс-самцов линии Wistar массой 120 г. Костный мозг выделяли из бедренной кости. В чашке Петри со средой Игла ткань тимуса либо костного мозга измельчали до размера примерно 1 мм^3 . Крысам-реципиентам на глаз наносили по 1 капле 0,1% раствора атропина с тем, чтобы максимально раскрылся зрачок и уменьшилась площадь радужной оболочки. Трансплантацию проводили под эфирным наркозом, через 4 дня после облучения животных. Забирали материал из чашки Петри и трансплантировали его в переднюю камеру глаза модернизированной микропипеткой с изменяющимся объемом. В разрез длиной 1,5–2 мм медленно выдавливали трансплантируемые кусочки ткани объемом 3–5 мм^3 и помещали их на радужную оболочку глаза как можно дальше от разреза.

Иммунодепрессантов ни до операции, ни после не использовали. После операции животных содержали на стандартной диете.

Облучение проводили на гамма-установке биологического эксперимента в специальных контейнерах, куда помещали не более 5 животных одновременно. Облучение осуществляли γ -лучами ^{60}Co с мощностью дозы 1,5–1,6 Гр/мин в течение 2,5–5 минут при комнатной температуре.

Определение количества тимоцитов у животных и фрагментацию ДНК осуществляли по стандартным методикам [10, 11].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы “Статистика”. Для полученных величин проводился подсчет среднеквадратической ошибки. Различия средних величин признавалось достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Известно, что радиационный стресс, как и многие другие виды стрессов, приводит к акцентальной атрофии тимуса.

В первой серии для проверки влияния трансплантата тимуса на репаративную регенерацию костного мозга и его функциональную

Таблиця 1. Влияние трансплантации тимуса на выживаемость животных после облучения в дозе 8 Гр

Условия	Число крыс	Выживаемость, число крыс (%)			
		через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес	через 13 мес
Облучение 8 Гр	35	1 (2,9%)	0	0	0
Облучение 8 Гр + трансплантация тимуса	24	13 (54,2%)	6 (25%)	3 (12,5%)	1 (4,13%)

активность мы оценивали выживаемость крыс после облучения в дозе 8 Гр, как правило, вызывающую гибель крыс в течение 30 дней после облучения (табл. 1). Эта форма гибели обусловлена поражением стволовых кроветворных клеток и, как следствие, дефицитом кроветворения.

Показано, что в группе 3-месячных крыс, которым после облучения в дозе 8 Гр трансплантировали в переднюю камеру глаза тимус, существенно увеличена выживаемость: в течение 1 месяца она составила 54%. В то время как в группе, которой после облучения трансплантации не проводили, через месяц была жива только 1 крыса (2,9%), она умерла на 5-й неделе. Через 3 месяца в опытной группе выжило 6 животных, через 6 — три, и 1 крыса пережила 13 месяцев. Результаты получены в весенне-летний период.

Когда стало ясно, что даже при столь высокой дозе облучения возможно положительное влияние трансплантации иммунокомпетентных клеток, мы провели несколько серий трансплантационных экспериментов, после облучения животных в сублетальной дозе. Известно, что при облучении в дозе 4 Гр происходит массовая гибель клеток в тимусе и костном мозге с последующим восстановлением клеточности через 20–40 дней [12]. В геронтологии такое воздействие еще называют ускоренным старением. Проведены исследования клеточности тимуса у разных возрастных групп животных после облучения в дозе 4 Гр и последующей трансплантации ткани тимуса, костного мозга или легкого (контроль на специфичность ткани).

Как видно из табл. 2, через месяц после облучения в группе без трансплантации иммунокомпетентных тканей количество тимоцитов достоверно ниже, чем в группе интактного контроля. Трансплантация

Таблица 2. Количество тимоцитов у животных при воздействии ионизирующей радиации и через 1 месяц после трансплантации иммунокомпетентных тканей ($\times 10^7$)

Возраст животных, мес	Интактный контроль	Облучение 4 Гр	Облучение 4 Гр + тр-я тимуса	Облучение 4 Гр + тр-я костного мозга	Облучение 4 Гр + тр-я легкого
4	6,6 \pm 0,8 n=11	4,1 \pm 0,4 n=5 p<0,02	6,8 \pm 0,12 n=6	6,0 \pm 0,3 n=3	4,1 \pm 0,8 n=5 p<0,05

Примечание. n — количество животных.

ткани тимуса или костного мозга способствует полному восстановлению клеточности тимуса. Кроме того, после облучения одной группе крыс мы провели трансплантацию ткани легкого. Эти животные служили контролем на специфичность ткани. Через месяц после трансплантации в этой группе количество клеток в вилочковой железе не отличалось от такового в группе, которой трансплантация ткани после облучения не проводилась.

Кроме того, были проведены подобные эксперименты на животных 7, 19 и 20-месячного возраста. После облучения и последующей трансплантации тимуса или костного мозга мы имели не только восстановление, но и весьма значимое увеличение количества тимоцитов в вилочковой железе. Вероятно, это происходит оттого, что если у 4-месячных животных пул тимоцитов уменьшен по сравнению с 2,5-месячными только вдвое, и эта цифра еще не является слишком значимой для иммунологического статуса организма, то у 7-месячных крыс тимоцитов меньше уже более чем в 10 раз, а у 20-месячных — более чем в 90 раз, и необходимость увеличения их количества более критична.

Как было показано в наших предыдущих экспериментах [13], с возрастом в вилочковой железе происходит снижение количества тимоцитов и параллельно с этим увеличение в этих клетках количества фрагментированной ДНК. Из вышеизложенного материала мы узнали, что трансплантация тимуса приостанавливает возрастную инволюцию тимуса реципиента. А влияет ли эта процедура на фрагментацию ДНК, которая прогрессивно увеличивается с возрастом?

Эксперименты показали, что после облучения и последующей трансплантации иммунокомпетентных тканей от молодых крыс, в

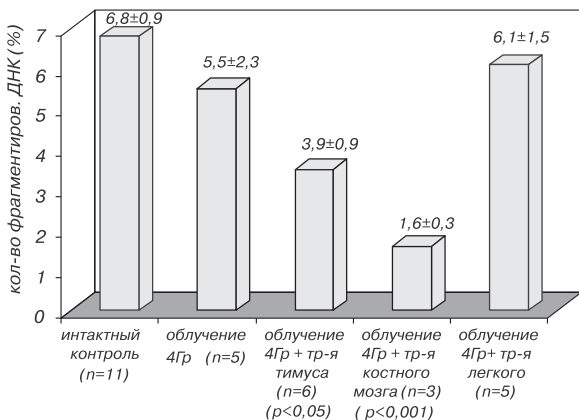


Рис. 1. Фрагментация ДНК у 4-месячных животных при воздействии ионизирующей радиации и последующей трансплантации иммунокомпетентных тканей (n — количество животных)

течение месяца происходит не только восстановление до нормы количества фрагментированной ДНК, но и снижение его в сторону более молодых животных (рис. 1).

Вместе с тем трансплантация ткани легкого (контроль на специфичность ткани) не влияет на этот показатель, что вполне естественно, но отсутствие подобного контроля не может дать полной уверенности, что именно ткань тимуса и костного мозга дают положительные результаты.

Выводы.

1. Разработаны способы аллотрансплантации иммунокомпетентных тканей в переднюю камеру глаза крыс после радиационного облучения в дозе 4 и 8 Гр.

2. Показано ускоренное восстановление иммунологического статуса после облучения в дозе 4 Гр и значительное снижение смертности после облучения животных в дозе 8 Гр, если им трансплантировали тимус или костный мозг в относительно иммунопривилегированную область организма.

3. Разработанные способы могут служить для исследования изменений, происходящих в организме млекопитающих в период инициации, течения и долговременной компенсации последствий радиационного облучения различной интенсивности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ проект № 07-04-00728, грантов по Программе Президиума РАН “Поддержка инноваций” (2005, 2006, 2007).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Adeghate E., Donath T.* Transplantation of tissue grafts into the anterior eye chamber: a method to study intrinsic neurons // *Brain Res. Protocols.* — 2000. — N 6. — P. 33–39.
2. Development of an immunoprivileged site to prolong islet allograft survival / *T. Kin, R. V. Rajotte, J. M. Dufour, G. S. Korbutt* // *Cell Transplant.* — 2002. — Vol. 11, N 6. — P. 547–552.
3. *Ярыгин В. Н., Малинина И. Е., Бибаева Л. В.* Влияние трансплантации эмбриональной нервной ткани на морфофункциональные характеристики нейронов *Locus coeruleus* // Бюлл. экпер. биол. мед. — 1997. — Т. 7. — С. 106–108.
4. A role for CD95 ligand in preventing graft rejection / *D. Bellgrau, D. Gold, H. P. Selawry et al.* // *Nature.* — 1995. — Vol. 377. — P. 630–632.
5. Fas ligand induced apoptosis as a mechanism of immune privilege / *T. S. Griffith, T. Brunner, S. M. Fletcher et al.* // *Science.* — 1995. — Vol. 270. — P. 1189–1192.
6. Fas ligand mRNA expression in the mouse central nervous system / *D. H. Shin, E. Lee, H. J. Kim et al.* // *J. Neuroimmunol.* — 2002. — Vol. 123. — N 1–2. — P. 50–57.
7. *Qian H., Atherton S.* Apoptosis and increased expression of Fas ligand after unioocular anterior chamber (AC) inoculation of HSV-1 // *Curr. Eye Res.* — 2003. — Vol. 26, N 3–4. — P. 195–203.
8. *Choi C., Benveniste E. N.* Fas ligand/Fas system in the brain: regulator of immune and apoptotic responses // *Brain Res. Rev.* — 2004. — Vol. 44, N 1. — P. 65–81.
9. Serotonin and norepinephrine content in brain structures of rats with experimental and transplantation-compensated diabetes / *A. V. Kulikov, L. V. Arkhipova, T. M. Tretyak, A. G. Bragin* // *J. Hirnforsch.* — 1986. — Vol. 27, № 5. — P. 495–499.
10. Calcium-dependent DNA fragmentation in human synovial cells exposed to cold shock / *M. Ferotti, F. Toddei, F. Mirabelli et al.* // *FEBS Lett.* — 1990. — Vol. 259. — P. 331–334.
11. Tissue transplantation as a compensation for deleterious effects of ageing, diabetes, and craniocerebral trauma / *A. V. Kulikov, Yu. N. Korystov, M. I. Arbuzeva et al.* // *Membr. Cell. Biol.* — 1998. — Vol. 11, № 6. — P. 737–742.
12. *Белоусова О. И.* Радиация и система крови. — М: Атомиздат, 1979. — 126 с.
13. Ускоренное старение иммунной системы и способы ее восстановления у разных возрастных категорий млекопитающих / *А. В. Куликов, Ю. Н. Корыстов, Л. М. Чайлахян и др.* // *Аллергология и иммунология.* — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 486–489.

**КОМПЕНСАЦІЯ НАСЛІДКІВ РАДІАЦІЙНОГО ОПРОМІНЕННЯ
ЗА ДОПОМОГОЮ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ
КЛІТИН У ВІДНОСНО ІМУНОПРИВІЛЕЙОВАНУ ЗОНУ ОРГАНІЗМУ**

*А. В. Куликов, Л. В. Архипова, Г. Н. Смирнова,
Д. А. Куликов, Г. Т. Сухих*

*Інститут теоретичної та експериментальної біофізики РАН, м. Пуціно,
Військово-медична академія ім. С. М. Кірова, м. Санкт-Петербург,
Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, м. Москва,
Росія*

З використанням відносної імунологічної привілейованості передньої камери ока розроблені способи алотрансплантації імунокомпетентних тканин після радіаційного опромінення. Розроблені способи можуть слугувати для дослідження змін, які

відбуваються в організмі ссавців у період ініціації, перебігу та тривалої компенсації наслідків радіаційного опромінення різної інтенсивності.

Ключові слова: *радіаційне опромінення, компенсація, трансплантація імунокомпетентних клітин.*

**COMPENSATION OF IRRADIATION CONSEQUENCES
BY MEANS OF IMMUNOCOMPETENT CELLS TRANSPLANTATION
INTO RELATIVELY IMMUNOPRIVILEGED ZONE OF BODY**

A. V. Kulikov, L. V. Arkhipova, G. N. Smirnova,

D. A. Kulikov, G. T. Sukhikh

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino,

Army Medical College named by S. M. Kirov, St. Petersburg,

Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, RAMS, Moscow,

Russia

With the use of relative immunological privileges of the anterior chamber of eye the ways of immunocompetent tissue allotransplantation after irradiation were developed. The developed ways can serve for research of changes occurring in an organism of mammals during initiation, course and long-term identification of consequences of irradiation of various intensity.

Key words: *irradiation, compensation, transplantation of immune competent cells.*

УДК 616-12-008.331.1-071-08:616-001.28

ГІПЕРТРОФІЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ І ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗА ДАНИМИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ

Н. В. Курсіна, І. М. Хомазюк

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Ключові слова: *учасники ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи, гіпертонічна хвороба, гіпертрофія лівого шлуночка серця, порушення серцевого ритму.*

Важливим наслідком гіпертрофії лівого шлуночка серця (ГЛШ) в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи (УЛНЧК) з гіпертонічною хворобою (ГХ) може бути зниження коронарного резерву [1], яке відбувається навіть за відсутності стенозування коронарних артерій в результаті порушення коронарної мікроциркуляції у зв'язку зі збільшенням маси міокарду і зростанням його потреби в кисні. При зменшенні щільності та кількості функціонуючих капілярів в результаті гіпертрофії кардіоміоцитів радіус дифузії стає недостатнім і виникає гіпоксія навіть за відсутності інших передумов до розвитку ішемії [2]. Можливість виникнення на фоні транзиторної ішемії міокарду порушень серцевого ритму, особливо шлуночкових екстрасистол високих градацій та епізодів шлуночкової тахікардії, зумовлює ризик серцевих ускладнень. Тому співвідношення між ГЛШ і порушеннями серцевого ритму набуває особливої ваги.

Мета роботи. Визначити вплив гіпертрофії лівого шлуночка серця на розвиток порушень серцевого ритму в УЛНЧК з гіпертонічною хворобою.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведені у 182 УЛНЧК з гіпертонічною хворобою та ГЛШ серця без клінічних ознак ішемічної хвороби серця, 35 — без ГЛШ і 27 — без захворювань системи кровообігу. Всі обстежені брали участь у ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи в найбільш критичний за дією іонізуючого випромінювання період, в квітні—травні 1986 р. — 48,4%, червні—грудні — 28,1%,

першому півріччі 1987 р. — 23,5%. Доза зовнішнього опромінення в середньому склала в 1986 р. ($21,2 \pm 2,1$) сЗв, 1987 р. — 12,2 сЗв.

Для добового моніторування електрокардіограми (ДМЕКГ) застосована система CardioSoft Holter Ambulatory ECG System. Оцінювали частоту серцевих скорочень, шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії, кількість порушень ритму на одного обстеженого, тривалість та глибину зміщення сегменту ST.

Гіпертрофію ЛШ серця вивчали за даними ехокардіографічного дослідження, яке виконували на апараті “Aloka SSD-630” (Японія). Вимірювали: кінцевий діастолічний (КДР, мм) розмір лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП, мм) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ, мм) в діастолу. Визначали масу (ММЛШ, г) та індекс маси міокарду (ІММ, г/м²) лівого шлуночка. Критерієм ГЛШ серця вважали $ІММ \geq 125$ г/м².

Для статистичного аналізу використана програма Microsoft Excel, статистична обробка проведена за допомогою пакету інтегрованих програм.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними ДМЕКГ в УЛНЧК з ГХ, шлуночкову екстрасистолію в кількості більше 100 за добу (табл. 1) встановлено у 29 зі 182 (15,9%) хворих з ГЛШ і у 2 з 35 (5,7%) — без ГЛШ за їх відсутності в осіб без захворювань системи кровообігу. У 7,6% випадків у хворих з ГЛШ спостерігалась шлуночкова бі- та тригемінія. Кількість порушень ритму понад 1000 за добу зареєстрована при ГЛШ в 2,7% випадків, при тому що за її відсутності в жодному разі не перевищувала 300.

Кількість ізольованих шлуночкових екстрасистол на одного обстеженого склала $115 \pm 10,3$, що перевищувало дані за відсутності ГЛШ в 6,1 разу ($p < 0,05$). Парні та групові шлуночкові екстрасистолі зареєстровані у 9,6% обстежених тільки при ГЛШ.

Надшлуночкові екстрасистолі в кількості більше 100 за добу реєструвалися при ГЛШ в 11,5% проти 4,8% за її відсутності. Кількість ізольованих надшлуночкових екстрасистол на одного обстеженого при ГЛШ перевищувала у 5,4 разу, парних надшлуночкових екстрасистол та коротких епізодів надшлуночкової тахікардії — в 2–3 рази дані за її відсутності ($p < 0,05$).

Для хворих із шлуночковою екстрасистолією була закономірна більш виражена ГЛШ серця (рис. 1). Маса міокарду ЛШ серця при шлуночкової екстрасистолії перевищувала дані за відсутності порушень ритму на 18,1%, її індекс — 17,5% ($p < 0,05$). В порівнянні з контролем

Таблиця 1. **Порушення серцевого ритму в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи з гіпертонічною хворобою за даними добового моніторингу електрокардіограми**

Показники	ГЛШ, n=182	Без ГЛШ, n=35	Контроль, n=27
Частота шлуночкової екстрасистолії >100 за добу, %	15,9*#	5,7	—
кількість на 1 обстеженого	115±10,3*#	21±3,4*	10,3±3,1
максимальна кількість за 1 годину	17,9±2,2*#	2,3±0,7	1,4±0,3
частота парних та групових, %	9,6	—	—
кількість на 1 обстеженого	1,1±0,4	0	—
Частота надшлуночкової екстрасистолії >100 за добу, %	11,5	4,8	—
кількість на 1 обстеженого	114,2±11,6*#	18,7±5,2	13,3±7,9
частота парних, %	30,6*#	15*	3,7
кількість на 1 обстеженого	4,9±0,5*	0,7±0,1	0,4±0,1
частота надшлуночкової тахікардії, %	15,3*#	4,9	7,4

Примітка: * — різниця з контролем, # — з даними без ГЛШ, $p < 0,05$.

різниця склала 61,8% та 52,8 мм відповідно ($p < 0,05$). При надшлуночкової екстрасистолії ММЛШ була більше, ніж за відсутності порушень ритму, на 6,1%, ІММ — на 3,1%. Різниця з контролем склала відповідно 45,2% та 34,4% ($p < 0,05$).

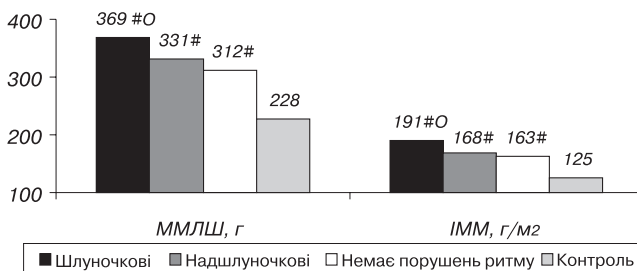


Рис. 1. Маса міокарду лівого шлуночка та її індекс при порушеннях серцевого ритму

Примітка. Різниця: # — з контролем, O — з даними без порушень ритму, $p < 0,05$

Товщина задньої стінки ЛШ при шлуночкової екстрасистолії перевищувала дані за її відсутності на 1,0 мм, МШП — на 1,2 мм ($p < 0,05$). Для надшлуночкових порушень ритму ці зміни були менш вираженими і склали 0,6 мм та 0,7 мм.

Серед хворих з ЧСС базальною більше понад 75 за 1 хв, яку розглядають як можливий фактор ризику раптової смерті [3, 4], ГЛШ серця встановлена у 82%. За нашими даними, у хворих з шлуночковими екстрасистолами кількість їх за добу на 1 обстеженого при ЧСС базальній 75 і більше за 1 хв склала 576 ± 131 проти даних при ЧСС менше 75 за 1 хв — $228,2 \pm 45$ ($p < 0,05$), тобто була у 2 рази вищою. Встановлено кореляційний зв'язок ЧСС базальної з загальною кількістю шлуночкових екстрасистол за добу на одного обстеженого ($r = 0,5$, $p < 0,01$) та кількістю екстрасистол високих градацій ($r = 0,39$, $p < 0,05$).

У 29,7% хворих з ГЛШ та наявністю шлуночкових порушень ритму понад 100 за добу виявлені епізоди ішемії. Встановлено кореляцію між кількістю шлуночкових екстрасистол та тривалістю епізодів ішемії міокарду за добу ($r = 0,41$, $p < 0,01$), що узгоджується з даними [5] дослідників, які визнають транзиторну ішемію безпосередньою причиною аритмій, в тому числі і життєво небезпечних.

Висновки.

1. За результатами добового моніторування електрокардіограми частота шлуночкової екстрасистолії в УЛНЧК з ГХ і наявністю ГЛШ серця у 2,8 разу перевищувала дані за умов її відсутності.

2. Шлуночкові порушення ритму асоціювалися з більш значними індексом маси міокарду, товщиною стінок лівого шлуночка серця. Встановлено кореляцію між кількістю шлуночкових екстрасистол та тривалістю епізодів депресії сегменту ST за добу.

3. Загальна кількість шлуночкових екстрасистол, в тому числі високих градацій, корелювала зі збільшенням базальної ЧСС, що не можна недооцінювати при визначенні ризику захворюваності і смертності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коломиец В. В., Пивнев Б. А. Бессимптомная ишемия миокарда на фоне гипертонической болезни // Укр. кардіол. журн. — 2001. — № 2. — С. 46–54.
2. Коркушко О. В., Лишневская В. Ю. Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 1. — С. 8–17.
3. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension / P. Palatini, L. Thijs, J. A. Staessen et al. // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 2313–2321.
4. Heart-Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death / X. Jouven, J.-Ph. Empana, P. J. Schwartz et al. // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1951–1958.

5. Тихоненко В. М. Нарушения ритма и проводимости во время эпизодов ишемии миокарда у больных стенокардией // Вестн. аритмологии. — 2002. — Т. 21. — С. 27–32.

ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА И НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Н. В. Курсина, И. Н. Хомазюк.

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

Обследовано 182 участника ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы (ЛПЧК) с гипертонической болезнью (ГБ) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) сердца, 35 — без ГЛЖ и 28 — без заболеваний системы кровообращения. По данным суточного мониторирования ЭКГ, частота желудочковой экстрасистолии при ГЛЖ сердца была в 2,8 раза выше, чем без ГЛЖ. Желудочковые нарушения ритма ассоциировались с большим индексом массы, толщиной стенок левого желудочка сердца. Количество желудочковых экстрасистол коррелировало с длительностью ишемии миокарда за сутки, увеличением базальной ЧСС.

Ключевые слова: участники ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы, гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка сердца, нарушения сердечного ритма.

LEFT VENTRICULAR HEART HYPERTROPHY AND HEART ARRHYTHMIA BY HOLTER ECG MONITORING IN HYPERTENSIVE CHORNOBYL CATASTROPHE CLEAN-UP WORKERS

N. V. Kursina, I. N. Khomazjuk

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

Chornobyl catastrophe clean-up workers with essential hypertension (EH) and left ventricular hypertrophy (LVH) (182), Chornobyl catastrophe clean-up workers with EH without LVH (35) and healthy persons (28) were investigated. Based on Holter ECG data the frequency of ventricular ectopies in patients with LVH were 2.8 times more than in persons without LVH. The ventricular heart arrhythmias were associated with increased myocardium mass index and thickness of left ventriculus. Number of ventricular ectopies correlated with duration of myocardium ischemia and basal pulse rate acceleration.

Key words: Chornobyl catastrophe clean-up workers, essential hypertension, left ventricular hypertrophy, heart arrhythmia.

УДК 612.014.42+612.014.48:612.014

МОДИФІКУЮЧИЙ ВПЛИВ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ МІЛІМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНУ НА КЛІТИНИ, ОПРОМІНЮВАНІ ІОНІЗУЮЧОЮ РАДІАЦІЄЮ

Г. Й. Лавренчук¹, Г. М. Чоботько³,
С. Р. Гурандо², М. М. Очеретяна¹

¹ ДУ “Науковий центр радіаційної медицини” АМН України, м. Київ

² Військово-медичне управління СБУ, м. Київ

³ Інститут агроекології УААН, м. Київ

Ключові слова: *низькоінтенсивне електромагнітне випромінювання міліметрового діапазону, малі дози радіації, культура клітин.*

У проблемі біологічної дії техногенних факторів довкілля важливим компонентом є дослідження ефектів поєднаної дії іонізуючої та неіонізуючої радіації як активних техногенних чинників довкілля. Іонізуюча радіація (ІР) широко використовується в господарській діяльності, медицині, військовій справі, тощо; інтенсивність її дії збільшується у результаті різних радіаційних та ядерних аварій. Електромагнітне випромінювання (ЕМВ) різних частот і інтенсивностей з часом також набуває все більшого використання у народному господарстві, медицині, побуті. Особливий інтерес представляє вивчення фізіологічної дії низькоінтенсивного випромінювання надтисової частоти (НВЧ), так як воно широко використовується у медичній практиці для діагностики, профілактики і лікування різноманітних захворювань [1–6]. Експериментальні дослідження свідчать про те, що наслідки впливу ЕМВ НВЧ-діапазону проявляються вже на субклітинному та клітинному рівнях. Виявлені різні варіанти змін ядерного апарату клітин [7], компонентів системи біосинтезу білка у клітині [8] та можливість впливу цього випромінювання на енергетичне забезпечення метаболічних процесів шляхом модуляції функціональної активності мітохондрій [9]. У поодиноких роботах був показаний протекторний ефект (підвищення радіостійкості організмів) в умовах поєднаної дії ЕМВ та іонізуючої радіації [10, 11]. Проте, питання щодо впливу ЕМВ з параметрами, близькими до природних (щільність потоку потужності менше 10 мВт/см²) на радіогенні зміни біоб’єктів та можливі меха-

нізми реалізації ефектів поєднаної дії іонізуючого та неіонізуючого випромінювання висвітлені недостатньо.

Метою роботи було дослідження біологічних ефектів впливу іонізуючої радіації у широкому діапазоні доз, електромагнітних випромінювань міліметрового діапазону та їх поєднаної дії на клітини *in vitro*.

Матеріали та методи досліджень. Експериментальні дослідження проведені на асинхронній культурі перещеплюваних клітин (лінія L929) на стадії логарифмічного росту, клітинний цикл тривав у середньому 24 год. Культивування клітин здійснювали у поживному середовищі, яке складалось із середовища RPMI-1640 (90%), ембріональної телячої сироватки (10%) та гентаміцину із розрахунку 10 мкг/мл згідно загальноприйнятих методів роботи з культуральними штамами [12]. Опромінювання клітин ІР здійснювали на апараті “ІГУР-1” (Росія), (джерело — ^{137}Cs з енергією γ -квантів 660 кеВ, потужність експозиційної дози $4,58 \cdot 10^{-4}$ Кл/кг·с), у дозах 0,1, 0,5, 1,0, 5,0 та 10,0 Гр через 24 години після експлантації. Через 30 хв після дії радіації клітини опромінювали ЕМВ міліметрового діапазону (ЕМВ ММД) за допомогою апарату “Порог” (генерує поодинокі імпульси зі щільністю потоку потужності 0,1–3,0 мВт/см² у частотному діапазоні 55–68 ГГц) з експозицією 5 хв.

Біологічні ефекти окремої та поєднаної дії ІР та ЕМВ ММД оцінювали у різні терміни культивування клітин за загальноприйнятими показниками життєздатності (проліферативна, мітотична активність та гетерогенність популяції клітин). Метаболічну активність мітохондрій клітин оцінювали за цитохімічним показником активності ключових ферментів циклу трикарбонових кислот — флавінферментів: сукцинатдегідрогенази (СДГ) та α -гліцерофосфатдегідрогенази (α -ГФДГ) за методом Р. П. Нарцисова [13]. Одночасно із вищеназваними показниками в інтактних та дослідних культурах клітин визначали рівень апоптозу на протоковому цитофлюориметрі FACStar Plus фірми “Becton Dickinson” (США).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента та за допомогою пакетів прикладних програм Microsoft Excel та Biostat.

Результати дослідження та обговорення. В інтактному контролі клітини перещеплюваних культур лінії L₉₂₉ утворюють щільний моношар з типових фібробластоподібних клітин веретеноподібної, округлої або овальної форми. Більшість клітин має два відростки. Цитоплазмі цих клітин притаманні світлі вакуолі та маленькі гранули. Ядра клітин відносно великі, зустрічаються окремі двоядерні, а також гіперхромні

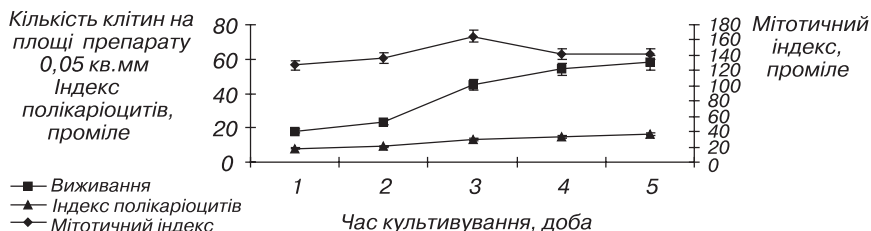


Рис. 1. Кінетика показників життєздатності (проліферативна, мітотична активність та індекс гігантських багатоядерних клітин) інтактної (контрольної) культури клітин лінії L_{929}

клітини. У полі зору спостерігаються 2–5 клітин на стадії поділу. Дослідження кінетики росту контрольних культур клітин (рис. 1) показало, що для них характерне збільшення проліферативної активності протягом 1–4 діб культивування (фаза логарифмічного росту) з поступовим виходом на плато на 5–6-ту добу (фаза стаціонарного росту). У ці терміни щільність моношару клітин досить висока. Максимум мітотичної активності спостерігався на 3-тю добу культивування. У подальшому мітотичний індекс зменшувався за рахунок контактного інгібування мітозу та конфлуентного стану культури клітин. Індекс гігантських полікаріоцитів в інтактному контролі становив 8–17%.

Іонізуюча радіація у діапазоні доз 0,1–10 Гр викликала радіогенні ефекти у клітинах лінії L_{929} . Аналіз залежностей “доза–час–ефект” виявив особливості цих ефектів при дії радіації в малих (0,1 Гр та 0,5 Гр) та сублетальних (5,0 та 10,0 Гр) дозах, що обумовлені принципово різними механізмами впливу на клітини та їх складові. Встановлено, що малі дози γ -квантів ^{137}Cs (0,1 та 0,5 Гр) стимулювали проліферацію та поділ клітин у культурі (рис. 2). Рівень виживання клітин та мітотичний індекс у моношарових культурах, опромінених у зазначених дозах, був достовірно вищий ($p < 0,05$), ніж у контролі, а кількість полікаріоцитів не відрізнялась від показників контролю. Ефект стимуляції відмічався протягом усього часу культивування клітин. Підвищення дози опромінювання до 1 Гр спричиняло виникнення у культурі клітин ознак променевого ураження, а саме: патологічні мітози, триядерні клітини, клітини з мікроядрами. Найбільш виражені променеві ушкодження клітин були помітними при дії сублетальних доз радіації (5–10 Гр). На препаратах спостерігали суттєве зменшення щільності клітинного моношару (від 60 до 30% порівняно з конт-

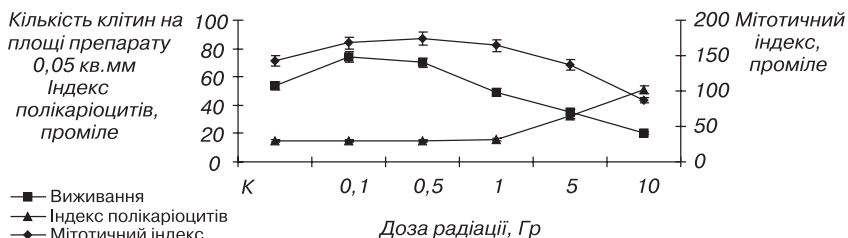


Рис. 2. Залежність показників життєздатності клітин лінії L₉₂₉ (кінетика росту, мітотичний індекс та індекс полікаріоцитів) від дози γ -квантів ¹³⁷Cs на 4-ту добу після опромінювання

ролем), клітини на склі розташовувались окремими групами, більшість клітин мала округлу або полігональну форму, гетерогенність культури підвищувалась за рахунок утворення значної кількості гігантських багатоядерних клітин. Вважають, що вони є маркерами репродуктивної загибелі клітин [14]. Досить високий рівень мітозів на 4-ту добу культивування при низькій щільності клітинної популяції вказує на те, що загибель клітин переважала над їх виживанням.

Апоптоз є одним із варіантів відповіді клітини на ушкоджуючу дію зовнішнього чи внутрішнього чинника для підтримання гомеостазу тканин у патологічних та фізіологічних умовах. При дослідженні апоптозу в культурах інтактних та опромінованих радіацією клітин лінії L₉₂₉ не виявлено зміни його рівня, у порівнянні з контролем, через 1 год після опромінювання у дозах 0,1 Гр, 0,5 Гр та 1,0 Гр. У культурах клітин, опромінованих у дозах 5,0 та 10,0 Гр, рівень апоптозу через 1 год збільшувався майже у два рази, що свідчить про значну загибель клітин, їх елімінацію із культури і, відповідно, значно меншу щільність клітинної популяції, ніж у контролі. Згідно результатів досліджень динаміки рівня апоптозу, така тенденція спостерігалась протягом усього часу спостереження (рис. 3).

При дослідженні впливу низькоінтенсивних ЕМВ ММД на клітини лінії L₉₂₉ було встановлено, що експонування клітин у полі ЕМВ протягом 5 та 10 хв не змінює кінетику росту клітин та не індукує утворення гігантських багатоядерних клітин у культурі (у порівнянні з контролем). Проте, при тривалості дії ЕМВ ММД на клітини упродовж 20 хв, мітотичний індекс та індекс полікаріоцитів має тенденцію до підвищення. Тому у подальших дослідженнях використовували експозицію ЕМВ 5 хв.

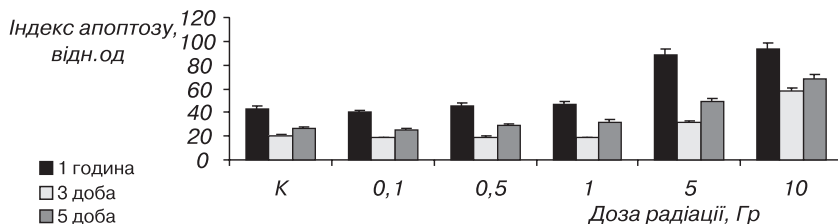


Рис. 3. Динаміка зміни рівня апоптозу у культурі клітин лінії L₉₂₉ при дії різних доз γ -квантів ¹³⁷Cs

Дослідження поєднаної дії ІР та ЕМВ ММД виявило статистично достовірне підвищення життєздатності клітин L₉₂₉ у порівнянні з дією радіації (рис. 4). Вплив електромагнітних міліметрових хвиль на опроміновані малими дозами (0,1–0,5 Гр) клітини L₉₂₉ призводив до ще більшої стимуляції (у порівнянні із дією радіації) проліферації у культурі клітин: щільність клітинної популяції на 4-ту добу росту культури збільшилась у 1,2 рази, а темп зростання мітотичного індексу у цей термін культивування сповільнився за рахунок конфлуентності культури. Кількість гігантських багатоядерних клітин була у межах інтактного контролю.

Найбільший модифікуючий ефект ЕМВ ММД спостерігався у культурах клітин опромінованих сублетальними дозами радіації — 5 та 10 Гр: щільність клітинної популяції і мітотичний індекс збільшились у 1,5–2 рази та, що дуже важливо, суттєво змінилась гетерогенність

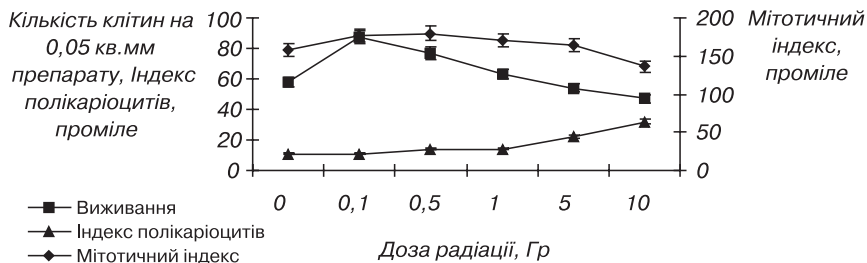


Рис. 4. Показники життєздатності клітин лінії L₉₂₉ (кінетика росту, мітотичний індекс та індекс полікаріоцитів) на 4-ту добу культивування при поєднаній дії іонізуючої радіації в різних дозах та електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону

культури клітин за рахунок зменшення (більш, ніж у 2 рази) кількості багатоядерних полікаріоцитів ($p < 0,001$).

Аналіз динаміки рівня апоптозу у культурі клітин L_{929} в умовах поєднаного впливу радіації та електромагнітних міліметрових хвиль (рис. 5) показав суттєве зниження кількості апоптичних клітин на 4-ту добу культивування для усіх досліджуваних доз іонізуючого випромінювання: у 4,5 рази за дії доз 0,1 Гр і 0,5 Гр, у 5 разів — за доз 1 Гр і 5 Гр та майже у 1,5 рази — за дози 10 Гр.

Серед різних факторів, які беруть участь у регуляції апоптозу, велика увага приділяється мітохондріям. Сукцинатдегідрогеназа є маркером мітохондрій, оскільки вона локалізується тільки в цих органелах та міцно пов'язана з їх внутрішньою мембраною. СДГ належить значна роль у накопиченні енергії, а її рівень адекватно відбиває функціональний стан мітохондрій. Водночас, у генеруванні енергії значну роль відіграють піридиннуклеотидзалежні дегідрогенази. Відновлені піридиннуклеотиди, що утворюються у різних частинах клітини, становлять два просторово роз'єднаних пули — мітохондріальний та ендоплазматичний. Обмін між ними можливий тільки за участю субстратних човникових механізмів. У гліцерофосфатному “човнику” позамітохондріальний НАДН₂, що утворився у процесі гліколізу, реагує з діоксиацетонфосфатом (метаболітом гліколізу), який за участю НАД-залежної цитоплазматичної α -гліцерофосфатдегідрогенази перетворюється у L-гліцерол-3-фосфат. Останній легко проникає у мітохондрії. Таким чином, гліцерофосфатний шунт відіграє велику роль у життєдіяльності клітин, координуючи процеси дихання та гліколізу.

При цитохімічному дослідженні активності ферментів енергетичного обміну у культурі клітин L_{929} було виявлено їх високу радіочут-

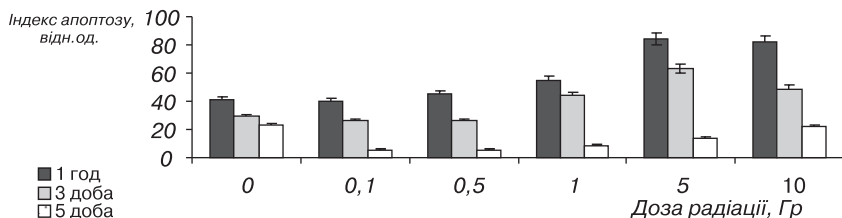


Рис. 5. Динаміка зміни рівня апоптозу у культурі клітин лінії L_{929} в умовах поєднаної дії радіації у різних дозах та низькоінтенсивних електромагнітних хвиль міліметрового діапазону

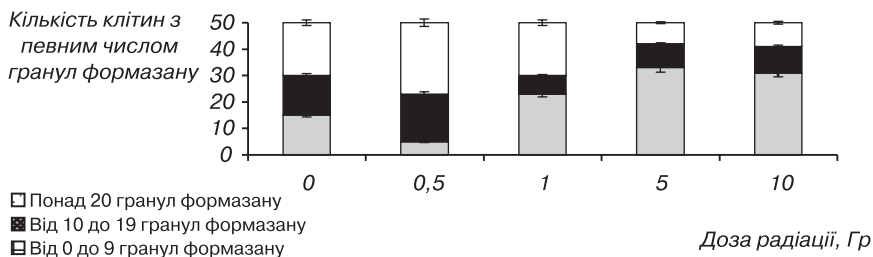


Рис. 6. Активність сукцинатдегідрогенази у клітинах лінії L₉₂₉ на 4-ту добу після опромінювання γ -квантами ¹³⁷Cs у різних дозах

лівість до дії іонізуючої радіації. Установлено, що активність СДГ підвищується вже на 1-шу добу після опромінювання клітин для всіх застосованих доз радіації. У цей термін у дослідних культурах переважають клітини, в яких зерен формазану дуже багато, вони розміщені дифузно по всій цитоплазмі, а отже й ензиматична активність у таких клітинах досить висока. У подальшому, на 4-ту добу після опромінювання (рис. 6), активність СДГ змінюється у залежності від величини дози радіації: у клітинах, опромінюваних стимулюючою дозою 0,5 Гр, активність фермента була підвищена відносно контролю, тоді як у клітинах опромінюваних сублетальними дозами (5 та 10 Гр) активність СДГ пригнічувалась більш, ніж у 2 рази і залишалась низькою протягом усього терміну культивування. Слід відмітити, що у культурах клітин за дії доз 5 та 10 Гр, спостерігались окремі клітини з великими гранулами формазану, а в деяких випадках осад формазану мав гілкоподібний вигляд. Вважають, що такого вигляду набувають гранули формазану при кластеризації мітохондрій, яка має компенсаторний характер.

Дослідження активності СДГ в умовах поєднаного впливу радіації та низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону (рис. 7) виявило значно менші порушення у дихальному ланцюгу опромінюваних клітин. Кількість високоактивних клітин, які містять понад 20 зерен формазану, достовірно не відрізняється від значень в контролі для усіх досліджуваних доз радіації. При дії малих доз радіації (0,1 та 0,5 Гр) та ЕМВ дещо зменшується частка низькоактивних клітин. За показником інтегральної ензиматичної активності СДГ у клітинах лінії L₉₂₉ в умовах поєднаної дії іонізуючої радіації і електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону найбільш

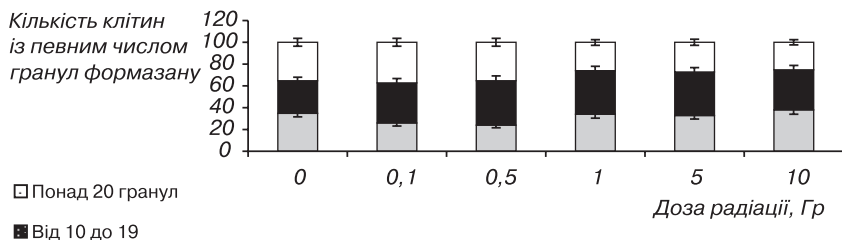


Рис. 7. Активність сукцинатдегідрогенази у клітинах лінії L_{929} при поєднаній дії іонізуючої радіації в різних дозах і низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону на 4-ту добу культивування

виражений ефект відновлення активності фермента спостерігався при дії сублетальних доз.

У той же час, активність α -ГФДГ в опромінених клітинах у ранні терміни культивування (1–2 доба) пригнічувалась. При подальшому культивуванні (на 4-ту добу) (рис. 8) активність фермента у клітинах, опромінюваних дозами 0,5 і 1 Гр мала тенденцію до підвищення, а у клітинах, опромінюваних у дозах 5 і 10 Гр, зростала більш ніж у 3 рази, порівняно з контролем ($p < 0,001$), що відображає компенсаторну активізацію гліколізу у клітинах при порушеннях у дихальному ланцюгу.

Аналіз активності α -ГФДГ показав (рис. 9) статистично достовірне ($p < 0,001$) підвищення активності гліцерофосфатного “шунта” як при окремій дії ЕМВ ММД, так і в умовах поєданого впливу малих доз радіації (0,1–1 Гр) і ЕМВ (у порівнянні з інтактним контролем). Водночас, при поєднаній дії високих доз радіації (5 та 10 Гр) та елек-

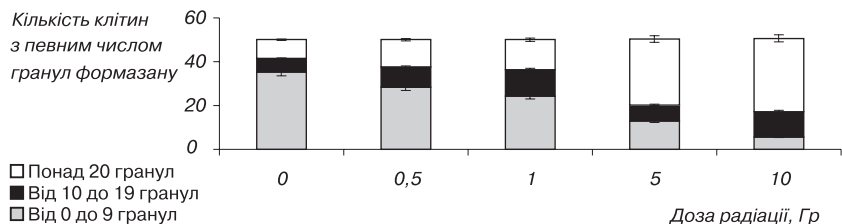


Рис. 8. Активність α -гліцерофосфатази у клітинах лінії L_{929} на 4-ту добу після опромінювання γ -квантами ^{137}Cs у різних дозах

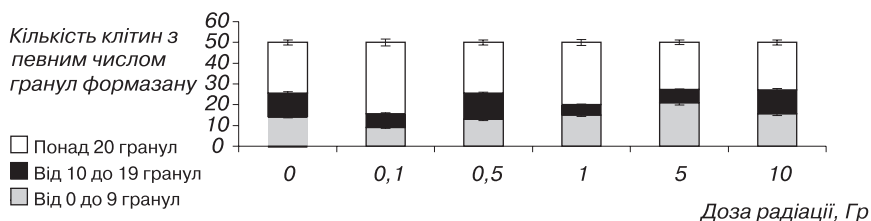


Рис. 9. Активність α -гліцерофосфатдегідрогенази у клітинах лінії L₉₂₉ при поєднаній дії різних доз іонізуючої радіації і низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону на 4-ту добу культивування

тромагнітних міліметрових хвиль активність фермента зменшується, проте залишається на досить високому рівні, у порівнянні з інтактним контролем.

Визначення інтегральної ензиматичної активності α -гліцерофосфатдегідрогенази також показало активізацію гліколізу у клітинах лінії L₉₂₉ в умовах окремого впливу ЕМВ та при поєднаній дії ІР та ЕМВ ММД. Це вказує на те, що ЕМВ міліметрового діапазону активно підключає гліцерофосфатний човник переносу електронів для збільшення енергоутворення в клітинах та справляє нормалізуючий вплив на окисно-відновні процеси, які відбуваються у мітохондріях клітин опромінюваних іонізуючою радіацією.

Висновок. Таким чином, експериментальні дослідження показали, що біологічні ефекти впливу ЕМВ ММД на радіогенні зміни у клітинах залежать від величини дози ІР.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бецкий О. В., Лебедева Н. Н. История становления КВЧ-терапии и десятилетние итоги работы медико-технической // Миллиметровые волны в биологии и медицине. — 2001. — № 4. — С. 5–12.
2. Использование низкоинтенсивного электромагнитного излучения сверхвысокой частоты при лечении онкологических больных / В. М. Ширяев, А. А. Назаров, Г. А. Зубовский и др. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физ. культуры: Науч.-практ. журн. — 2002. — № 5. — С. 36–38.
3. Электромагнитное излучение миллиметрового диапазона волн в комплексном лечении больных с обширными укушенными ранами / Е. А. Чукина, В. П. Лапшин, И. Ю. Ключкин и др. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физ. культуры: Науч.-практ. журн. — 2001. — № 5. — С. 45–47.
4. Лушников К. В., Ганеев А. Б., Чемерис Н. К. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот на иммунную систему и системная регуляция

- гомеостаза // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2002. — Т. 42, № 5. — С. 533–545.
5. Возможности применения электромагнитного излучения ММ-диапазона в комплексном лечении больных с гиперпластическими процессами матки / В. Н. Запорожан, Т. Б. Реброва, О. В. Хаит и др. // Миллиметровые волны в медицине: Сб. ст. под ред. акад. Н. Д. Девяткова и проф. О. В. Бецкого. — М., 1991. — Т. I. — С. 96–101.
 6. Влияние миллиметрового излучения низкой интенсивности на репопуляционный потенциал стволовых кроветворных клеток / Л. П. Ненашева, В. В. Галкин, М. Б. Голант и др. // Миллиметровые волны в медицине: Сб. ст. / под ред. акад. Н. Д. Девяткова и проф. О. В. Бецкого. — М., 1991. — Т. I. — С. 201–205.
 7. Конопля Е. Ф., Николаевич Л. Н., Шалатонин В. И. Воздействие электромагнитных излучений миллиметрового диапазона на геном соматических клеток // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2004. — Т. 44, № 4. — С. 432–437.
 8. Чуян Е. Н., Махонина М. М. Синтетическая активность лимфоцитов крови: влияние излучения миллиметрового диапазона // Миллиметровые волны в биологии и медицине. — 2005. — № 1 (37). — С. 32–37.
 9. Влияние КВЧ излучения на структурно-функциональное состояние мембраны клетки и ее окислительные процессы у больных ИБС / В. И. Рубин, Н. А. Вельская, Г. Б. Вайнер и др. // Миллиметровые волны в медицине: Сб. ст. / Под ред. акад. Н. Д. Девяткова и проф. О. В. Бецкого. — М., 1991. — Т. I. — С. 246–256.
 10. Резункова О. П. Динамика радиопоражения животных в ходе реакций на однократное применение КВЧ-воздействия до и после общего облучения ионизирующей радиацией // Миллиметровые волны в биологии и медицине. — 2005. — № 4 (40). — С. 21–32.
 11. Белишева Н. К., Резункова О. П. Раздельное и комбинированное воздействия излучений миллиметрового и рентгеновского диапазонов на клетки человека, растущие в культуре // Миллиметровые волны в биологии и медицине. — 2004. — № 1 (33). — С. 18–24.
 12. Биология клетки в культуре. — Ленинград: Наука. — 1984. — 277 с.
 13. Нарциссов Р. П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1969. — № 5. — С. 85–91.
 14. Календо Г. С. Ранние реакции клеток на ионизирующие излучения и их роль в защите и сенсбилизации. — М.: Энергоиздат. — 1982. — 96 с.

МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНЫХ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ВОЛН МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА НА КЛЕТКИ, ОБЛУЧЕННЫЕ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИЕЙ

Г. И. Лавренчук¹, Г. М. Чоботько³, С. Р. Гурандо², М. М. Очеретяна¹

¹ ДУ «Научный центр радиационной медицины» АМН Украины, г. Киев

² Военно-медицинское управление СБУ, г. Киев

³ Институт агроэкологии УААН, г. Киев

Изучено модифицирующее влияние низкоинтенсивных электромагнитных излучений миллиметрового диапазона на перевивные клетки линии L929, облученные в разных дозах ионизирующей радиацией. Выявлен эффект нормализации активности ключевых ферментов энергетического обмена в митохондриях облученных клеток, что может быть одним из биологических механизмов повышения их выживаемости, пролиферативной и митотической активности, а также уменьшения полиморфизма

клеток в условиях дополнительного воздействия нетепловым электромагнитным полем.

Ключевые слова: *низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона, малые дозы радиации, культура клеток.*

**MODIFYING INFLUENCE OF LOW-INTENSITY
ELECTROMAGNETIC MILLIMETER WAVES ON CELLS EXPOSED
TO IONIZING RADIATION**

G. I. Lavrenchuk¹, G. M. Choboiko³, S. R. Gurando², M. M. Ocheretyana¹

*¹ SI "Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv*

² Military-Medical Administration Security Service of Ukraine, Kyiv

³ Institute of Agroecology,

Ukraine Academy of Agrarian Sciences, Kyiv

Modifying influence of low-intensity electromagnetic radiations of millimetric range was studied on the isolated L929 cells exposed to different doses of ionizing radiation. The effect of normalization of key energetic metabolism enzyme activity is discovered in mitochondria of exposed cells, that can be one of biological mechanisms of increase of their survival, proliferative and mitotic activity, and also diminishing of cell polymorphism in conditions of additional influence of non-thermal electromagnetic field.

Key words: *low-intensity electromagnetic millimeter waves, low doses of radiation, cell cultures.*

УДК 613.27:616-084:614.876

МІКРОНУТРИЄНТИ ЯК ЧИННИКИ РОЗВИТКУ ПРЕМОРБІДНИХ ТА МОРБІДНИХ СТАНІВ У НАСЕЛЕННЯ, ЩО МЕШКАЄ НА РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ

І. Т. Матасар¹, Л. А. Горчакова¹, Л. М. Петрищенко¹, В. І. Матасар²

*ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ*

Ключові слова: *преморбідний стан, морбідність, мікронутриєнти, вітаміни, мікроелементи, аліментарні та аліментарно-залежні захворювання.*

Харчування належить до найважливіших чинників, які все життя впливають на організм людини. Харчові речовини, перетворюючись в процесі метаболізму в структурні та функціональні елементи клітин, формують ендоекологію людини, забезпечують фізичну і психічну діяльність, визначають здоров'я та тривалість повноцінного життя. Збалансоване, адекватне віку, професійній діяльності та стану здоров'я харчування розглядається як ефективний профілактичний та лікувальний засіб. Хронічне споживання неповноцінної за якістю і кількістю їжі може стати причиною формування і (або) прискореного розвитку аліментарних та аліментарно-залежних преморбідних (передпатологічних) станів. Аліментарні захворювання виникають внаслідок тривалого або гострого дефіциту одного або кількох нутриєнтів у раціоні харчування. Гіповітамінози і помірні мікроелементози відносять до аліментарних преморбідних станів, проте авітаміноз — це вже патологічний стан. Хронічний дефіцит нутриєнтів у розвитку аліментарно-залежних патологій є вагомим, але не єдиним чинником. Багатьма дослідженнями доведено, що тривалий дефіцит незамінних нутриєнтів у харчуванні є важливим патогенетичним чинником у розвитку таких патологічних станів, як захворювання серцево-судинної системи (атеросклероз, інфаркт міокарду, інсульт, гіпертонічна хвороба та інші) і шлунково-кишкового тракту, розлади в обміні речовин (ожиріння, остеохондроз) тощо.

Треба відзначити, що дуже важко диференціювати аліментарні та аліментарно-залежні стани. Це обумовлено тим, що формування будь-якого фізіологічного або патологічного стану відбувається за

участю кількох есенціальних речовин. Наприклад, надмірна маса тіла і підвищений рівень цукру в крові характеризуються дефіцитом хрому, марганцю, цинку, йоду, магнію. Алергія шкіри характеризується дефіцитом селену та цинку, а її сухість — нестачею жиророзчинних вітамінів А і Е. Порушення кровотворення пов'язане з недостатністю заліза, цинку, кобальту, марганцю, вітамінів групи В, а порушення гостроти зору — з дефіцитом цинку, міді, магнію, кальцію, марганцю, селену, хрому, заліза, кремнію, а також з дефіцитом вітамінів А і В₂. Порушення системи кровообігу виникають в разі нестачі калію, магнію, селену, хрому, міді, кремнію. Для ревматичних хвороб властива нестача селену, цинку, кремнію. Ускладнення захворювань бронхів та легень відбувається на тлі дефіциту цинку, селену, кремнію, марганцю, магнію, кальцію. Погану пам'ять пов'язують з нестачею цинку, марганцю, міді, йоду, хрому, кремнію. Нестача калію, йоду, міді, кальцію, селену, цинку і кобальту сприяє порушенню функції щитоподібної залози. Зниження імунітету супроводжується недостатністю цинку, селену, магнію, кобальту, заліза, міді, марганцю. Виникнення вугрів на шкірі пов'язують з гіповітамінозами А, Е, D, В₆, а також цинку. Судомі кінцівок виникають внаслідок дефіциту вітамінів В₆, Е, а також кальцію, магнію і цинку [1].

Треба відзначити також, що один і той же нутриєнт може брати участь у формуванні декількох патологічних станів, тому його нестача або відсутність у харчуванні характеризуються багатофункціональним впливом на організм. Так, внаслідок нестачі цинку в організмі порушуються функції нервової, кістково-м'язової і сечостатевої систем, а також шкіри, шлунково-кишкового тракту і системи кровотворення.

Клінічні симптоми багатьох нутриєнтних дефіцитів добре відомі [2]. Вони складаються з даних, отриманих під час обстеження і опитування пацієнта, а також з результатів лабораторно-інструментальних досліджень. В даній роботі увага приділялася зовнішнім фенотиповим ознакам гіповітамінозів і мікроелементозів, котрі легко виявляються візуально під час опитування населення.

Мета роботи полягала у визначенні фенотипових ознак, пов'язаних з дефіцитом вітамінів і мінералів у харчуванні осіб, які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях.

Завдання роботи полягали у дослідженні нестачі вітамінів і мінеральних речовин в раціонах харчування досліджуваних осіб та визначенні пов'язаних з цим зовнішніх фенотипових ознак.

Стан фактичного харчування був детально вивчений у 607 чоловіків та 747 жінок віком 18–59 років за період 2004–2005 рр. [3]. Контингент, котрий підлягав обстеженню, формувався за допомогою методу випадкової вибірки серед дорослого населення Іванківського району Київської області, яке проживало у даній місцевості не менше 5 років. Стан фактичного харчування вивчали за допомогою 24-годинного анкетно-опитувального методу два дні впродовж тижня.

У табл. 1 наведено усереднені дані щодо кількості нутриєнтів (мг, мкг) в добових раціонах для чоловіків і жінок, а також різниця (%) між фактично спожитою та фізіологічно необхідною кількістю харчових речовин.

Таблиця 1. Вміст мікроелементів і вітамінів у харчових раціонах населення Іванківського району Київської області ($M \pm m$)

Показник	Споживання нутриєнтів				Забезпеченість нутриєнтом, % від рекомендованої величини або фізіологічної потреби	
	фактичне		рекомендоване		ч	ж
	ч	ж	ч	ж		
<i>Мікроелементи</i>						
Йод (J), мкг	80,0±9,3*	78,5±2,4*	150	150	53	52
Цинк (Zn), мг	8,5±1,3*	8,96±2,3	15	12	57	75
Залізо (Fe), мг	13,4±1,3	13,8±3,3	15	17	89	81
<i>Вітаміни</i>						
Ретинол (вітамін А), мг	0,15±0,01*	0,20±0,06*	1,0	1,0	15	20
Фолієва кислота (вітамін В ₉), мкг	109,0±25,9*	100,54±19,89*	250	200	44	50
Рибофлавін (вітамін В ₂), мг	1,0±0,1*	1,1±0,2*	2,0	1,6	50	69
Кальциферол (вітамін D), мкг	1,5±0,3*	1,37±0,6*	2,5	2,5	60	55
Ніацин (вітамін В ₃), мг	16,0±1,9*	16,8±1,5*	21	21	76	80
Аскорбінова кислота (вітамін С), мг	58,2±10,3*	52,78±7,3*	80	70	73	75

Примітка. * — достовірна різниця з “Нормами фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії” від 18.11.99 р. № 272.

Наведені в табл. 1 дані щодо мінерального складу добових раціонів свідчать про те, що чоловіки отримували з продуктами харчування йоду на 47% (70 мкг) менше, аніж необхідно для задоволення фізіологічних потреб. Дефіцит цинку складав 43% (6,5 мг). Незначним був дефіцит заліза, що складав 11% (1,6 мг).

У жінок нестача йоду і заліза майже не відрізнялась від показників, характерних для чоловіків. Дефіцит цинку, враховуючи меншу потребу жіночого організму в мікроелементі, був меншим і становив 25%.

Вивчення вітамінного складу добових раціонів показало, що чоловікам більш за все не вистачало ретинолу. Дефіцит вітаміну А складав 85% (0,85 мг). Значним був також дефіцит фолієвої кислоти, що складав 56% (141 мкг), рибофлавіну — 50% (1 мг) та вітаміну D — 40% (1 мкг). На 24% менше за фізіологічну потребу споживалось вітамінів B3 (5 мг) та на 27% — вітаміну C (21,8 мг).

Раціони жінок містили менш за все ретинолу і фолієвої кислоти. Кількість цих речовин була меншою за фізіологічні потреби відповідно на 0,8 мг (на 80%) і 99,5 мг (на 50%).

Під час вивчення фактичного харчування і стану здоров'я проводили візуальний огляд пацієнтів для визначення зовнішніх проявів вітамінної недостатності та мікроелементозів. У табл. 2 і 3 наведені клінічні симптоми, відомі як наслідки довготривалих аліментарних обмежень у харчуванні. За нашими даними, деякі з цих симптомів були властиві досліджуваному контингенту людей.

Встановлено, що обстежений контингент населення мав широкий спектр фенотипових ознак, характерних для гіповітамінозів і мікроелементозів. Як правило, вони не мали чіткої специфічності. Спільність проявів преморбідних станів знаходила відображення у розладах нервової діяльності, погіршенні стану шкіри, волосся, суглобів, м'язів, шлунково-кишкового тракту. Перелічені системи організму були своєрідними “дзеркалами”, у яких відображувались зовнішні ознаки аліментарних преморбідних станів. Треба відзначити, що преморбідні стани як аліментарної, так і аліментарно-залежної патології мають багато спільних фенотипових ознак і не наділені високою специфічністю.

Проведені нами дослідження показали, що у опитуваних осіб не було таких виражених специфічних аліментарних морбідних станів, як авітамінози (цинга, бері-бері, пелагра, рахіт тощо) і мікроелементози (флюороз та ін.). Проте спостерігалися випадки ендемічного зобу і залізодефіцитних анемії [4].

Таблиця 2. Клінічні симптоми преморбідних станів, викликаних дефіцитом мікроелементів

Нутриєнт	Преморбідний стан
Йод (J)	Загальна слабкість, знижений життєвий тонус, психічна і розумова інертність, блідість і пастозність шкіри, тьмяне і тонке волосся, надмірна маса тіла, зменшення частоти і сили серцевих скорочень, знижений тонус м'язів (поперечносмугасті, гладенькі)
Цинк (Zn)	Апатія, депресія, підвищена збудливість, тремор кінцівок; погіршення загоювання ран; вугрі на шкірі, схильність до запалення слизових оболонок ротової порожнини, анального отвору, статевих органів, суглобів, рідке і тьмяне волосся, харчові алергії, часті проноси, спотворення смаку, погіршення слуху
Залізо (Fe)	Блідість шкіри, слизових оболонок та нігтів, запаморочення, “літання комах перед очима”. Підвищена втомлюваність, знижена працездатність, сонливість, головний біль, затерплість кінцівок, зниження апетиту, сухість в роті, печіння на язиці; сухість, ламкість волосся, ламкість та поперечна смугастість нігтів, їх ложкоподібне вдавлення; зниження температури тіла, сприйнятливості до інфекційних захворювань

Таблиця 3. Клінічні симптоми преморбідних станів, викликаних дефіцитом вітамінів

Назва вітаміну	Преморбідний стан
Ретинол (вітамін А)	Блідість, сухість шкіри і лущення, зроговіння волоссяних фолікулів, схильність до утворення вугрів, гноячків, смугастість нігтів, поодинокі бляшки Біто, зроговіння шкіри на ліктях і колінах. Погіршення сутінкового зору. Сприйнятливості до інфекційних захворювань
Фолієва кислота (вітамін В ₉)	Втома, депресія, почуття пригніченості і страху, роздратованість, неухважність, забудькуватість, безсоння, сивина у молодому віці, порушення процесів травлення, знижена кислотність шлунку, знижений апетит, ясні менструальні кровотечі, тьмяна шкіра обличчя
Рибофлавін (вітамін В ₂)	Швидка втома очей, відчуття різання в очах, розширення зіниці, підвищена світлочутливість; язик сухий, губи з дрібними тріщинами, кірочками, рубці в куточках рота; жирність шкіри, лущення шкіри обличчя, випадіння волосся, тремор кінцівок, головокружіння, поганий сон, не сконцентрована увага, депресивний стан, свербіння у паху, затримка сечовиділення
Кальциферол (вітамін D)	В'ялість, втомлюваність, тягнучий біль у м'язах, тазі, кульгавість, крихкість зубів, схильність до переломів кісток, пітливість

Назва вітаміну	Преморбідний стан
Ніацин (вітамін В ₃)	Втормлюваність, роздратованість, депресивний стан, головний біль, поганий сон, втрата апетиту, схильність до захворювань шкіри; неприємний запах із рота; виразки в роті і на губах; м'язова слабкість, часті проноси; нудота, знижена кислотність шлунку, схильність до психічних захворювань
Аскорбінова кислота (вітамін С)	Часте утворення синців, блідість, сухість і млявість шкіри, повільне загоювання ранок на шкірі, набухання міжзубних сосочків, кайми біля шийки зубів, кровоточивість ясен під час присосу губами і чищення зубів, гіпотермія, зроговіння волосяних фолікулів з поодинокими петехіями, швидка втормлюваність, знижена працездатність, часті простудні захворювання

Що стосується клінічних ознак аліментарно-залежних морбідних станів, то вони, у досліджуваній період часу, були досить поширені серед населення Іванківського району. Розташування захворювань у порядку зниження кількості випадків на 100 000 виглядає наступним чином: хвороби системи кровообігу — 20829, хвороби органів травлення — 7336, хвороби обміну речовин — 1902, новоутворення — 1059, захворювання кровотворної системи — 147, вади розвитку — 42. Загальна кількість неінфекційних хвороб у період 2004–2005 рр. складала 53132 випадки на 100000 населення [4].

Таким чином, проведені дослідження показали, що для осіб, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях Іванківського району Київської області, характерні: неспецифічність проявів аліментарних преморбідних станів, відсутність специфічних ознак аліментарних морбідних станів та широкий спектр аліментарно-залежних морбідних станів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гігієна харчування з основами нутриціології: Підручник; у 2 кн. — Кн. 1 / Т. І. Аністратенко, Т. М. Білко, О. В. Благодарова та ін. / За ред. проф. В. І. Ципріяна. — К.: Медицина, 2007. — 528 с.
2. Первинна та вторинна профілактика аліментарно залежних захворювань серед населення, яке мешкає на забруднених радіонуклідами територіях, на основі харчового статусу: Методичні рекомендації / НЦРМ АМН України. — К., 2007. — 56 с.
3. Розробка заходів аліментарної профілактики порушень стану здоров'я населення, яке проживає на забруднених радіонуклідами територіях: Звіт про НДР (заключ.)

/ Наук. центр радіац. медицини (НЦРМ АМН України); Керівник І. Т. Матасар. — № ДР 01044003644. — К., 2006 р. — 209 с.

4. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2003–2004 роки / Центр мед. статистики МОЗ України. — К., 2005. — 314 с.

МИКРОНУТРИЕНТЫ КАК ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПРЕМОРБИДНЫХ И МОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ

И. Т. Матасар¹, Л. А. Горчакова¹, Л. Н. Петрищенко¹, В. И. Матасар²

¹ *ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев,*

² *Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев*

Показано, что фактическое питание взрослого населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях Украины, содержит недостаточное количество витаминов и минералов для удовлетворения физиологических потребностей организма, в результате чего развиваются соответствующие преморбидные и морбидные состояния.

Ключевые слова: *преморбидное состояние, морбидность, микронутриенты, витамины, микроэлементы, алиментарные и алиментарно-зависимые заболевания.*

MICRONUTRIENTS AS FACTORS OF DEVELOPMENT OF PREMORBID AND MORBID STATE IN POPULATION LIVING ON RADIOACTIVELY CONTAMINATED TERRITORIES

I. T. Matasar¹, L. A. Gorchakova¹, L. N. Petrischenko¹, V. I. Matasar²

¹ *SI “Research Centre for Radiation Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv,*

² *National Bogomolets Medical University, Kyiv*

It was shown, that actual food rations of adult population, living on the radioactively contaminated territories, contain insufficient quantities of vitamins and minerals for meeting organism physiological needs, which results in development of morbid and premorbid conditions.

Key words: *praemorbid state, morbidity, micronutrients, vitamins, microelements, alimentary dependent diseases.*

УДК 618.3/5:616-053.2:614.876

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ У ЖІНОК, РАДІАЦІЙНО ОПРОМІНЕНИХ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

О. М. Мокрик

ДУ “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України”, м. Київ

Ключові слова: *радіація, вагітність, пологи, післяпологовий період*

Немає нічого більш важливого у людства, ніж Мати та Дитина. Саме в них майбутнє суспільства, нації, держави та її благополуччя. Тому захист Матері та Дитини від шкідливих для здоров'я впливів має бути в центрі уваги суспільства, інакше демографічна ситуація в країні може загрожувати самому її існуванню [1].

Результати досліджень останніх 10 років підтверджують негативний вплив Чорнобильської аварії на здоров'я всіх груп населення, що постраждало від радіації. Захворюваність в цих групах перевищує середньоукраїнські показники майже за всіма категоріями захворювань [2].

Особливості Чорнобильської катастрофи обумовлюють труднощі в оцінці радіаційно-екологічних наслідків, доз опромінення різних категорій постраждалих, ризику можливих віддалених медичних ефектів. Проте, існують достатні докази того, що Україна потерпає від безпосередніх та довгострокових наслідків Чорнобильської катастрофи [3].

Важливою особливістю дії ядерного опромінення на живі істоти є кумулятивність дози опромінення, внаслідок чого, якщо опромінення продовжується, відбувається сумація пошкоджень клітин. Крім того, прояв негативних наслідків опромінення може наставати не відразу після опромінення, а через досить тривалий період “удаваного” благополуччя. Період прояву негативної реакції на опромінення в формі тієї чи іншої патології триває десятки років, а іноді проявляється в наступних поколіннях [1].

Найбільше потерпають діти, що зумовлено більшою чутливістю дитячого організму до дії радіаційного фактору. Найдовша тривалість майбутнього життя під ризиком опромінення робить цю категорію постраждалих пріоритетною для спостережень за дією іонізуючого опромінення серед всіх верств населення [2].

Метою дослідження був аналіз даних статевого розвитку дівчаток і дівчаток-підлітків; аналіз стану здоров'я, перебігу вагітності і пологів у жінок, радіаційно опромінених в дитячому віці.

Матеріали і методи досліджень. Для вирішення поставлених завдань було проведено комплексне обстеження в динаміці вагітності 150 жінок, які в дитячому віці були евакуйовані із зони Чорнобильської аварії: 85 — у віці 8–10 років (I група) і 65 — у віці 11–14 років (II група). Групу порівняння склали 50 жінок, які проживають в умовно екологічно “чистих” районах України (III група).

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз даних статевого розвитку дівчаток і дівчаток-підлітків, евакуйованих із зони аварії на ЧАЕС, виявив ті чи інші відхилення в становленні менструальної функції. Відомо, що час появи менархе у мешканок України в середньому становить 13,1 року з коливаннями в межах від 12 до 14,5 року [4, 5].

Ранньої появи першої менструації в основних групах відмічено не було. В більшості обстежених відмічався нормальний початок менструальної функції, а саме: в першій групі у 73 (85,88%), в другій групі — у 54 (83,07%) і в контрольній третій групі — у 43 (86,0%) відповідно ($p > 0,05$). Але у 12 (14,12%), евакуйованих із зони аварії на ЧАЕС у віці 8–10 років і 9 (13,84%) — у віці 11–14 років, відмічено більш пізню, ніж у популяції (після 15 років) появу менархе, що розцінювалось нами, як затримка статевого розвитку.

На порушення становлення репродуктивної функції в пре- та пубертатному віці, суттєво впливала доза радіаційного навантаження отриманого на щитоподібну залозу. При проведенні дозиметрії щитоподібної залози відразу після евакуації відмічено, що отримані дози опромінення відрізняються в різних вікових групах. Найбільш вразливою до радіаційного опромінення, виявилась група дівчаток віком 8–10 років, середня доза опромінення щитоподібної залози у яких склала 2,3 Гр. У другій віковій групі, яка включала дівчаток-підлітків віком від 11 до 14 років, середня доза опромінення склала 1,72 Гр [3].

У обстежених жінок, серед захворювань, не пов'язаних з вагітністю, реєструвались хронічні хвороби органів шлунково-кишкового тракту: в I групі — 38 (44,8%), в II групі — 17 (26,8%), в III групі — 5 (10,0%); хвороби сечовивідних шляхів (окрім гестаційного пієлонефриту): в групі евакуйованих у віці 8–10 років — 2 (2,4%), в групі евакуйованих у віці 11–14 років — 2 (3,1%), в групі порівняння дана патологія не спостерігалась; хвороби системи кровообігу: в групі радіаційно опромінених в препубертатному віці були зареєстровані у 20 (24,2%) дівчаток, в пубертатному віці — у 14 (21,9%) дівчаток-підлітків і в контрольній групі — у 2 (4,0%) жінок; хвороби органів дихання: в I віковій групі були відмічені у 14 (17,2%), в II віковій групі — у 16 (25,6%) і в групі

порівняння — у 4 (8,0%). Вагітні в гострій фазі захворювання або загострення хронічного захворювання, не пов'язаних з вагітністю, а також онкологічними хворобами та хворобами системи кровотворення (окрім анемії) були вилучені з числа обстежуваних.

Першовагітних серед обстежених жінок першої групи було 46 (54,11%), другої групи — 34 (52,3%), в групі порівняння — 27 (54,0%). Повторно вагітних жінок відповідно було 39 (45,88%); 31 (47,7%) і 23 (46,0%). Першороділлей в групі евакуйованих у віці 8–10 років було 57 (65,05%), в групі евакуйованих у віці 11–14 років — 45 (69,43%), в групі порівняння 36 (72,0%) жінок.

Проводячи аналіз акушерського анамнезу в обстежених групах, можна сказати про наявність більшої кількості ускладнень попередніх вагітностей в основних групах у порівнянні з контролем. Так, основними ускладненнями вагітності були: невиношування, передчасні пологи, ранні гестози, прееклампсія. Невиношування вагітності в анамнезі мали 36,0% жінок, передчасні пологи — 12,0%, пізні гестози відмічались у 16,0% жінок.

У табл. 1 відображено частоту різних ускладнень вагітності у обстежених жінок.

Дані перебігу вагітності у жінок обстежених груп свідчать про суттєві зміни фетоплацентарного комплексу, а саме його функціонального стану у вагітних, які з дитячого віку мешкають на території, контамінованій радіонуклідами. Ці зміни були значнішими, ніж у жінок того ж віку, евакуйованих із міста Прип'ять в 1986 році, та проявились у зниженні рівня гормонів крові жінок основної групи відносно показників групи порівняння.

Достовірної різниці в характеристиці пологів за терміном вагітності не спостерігається, хоча в основних групах частота вчасних пологів менша, а передчасних — більша.

Серед ускладнень в пологах спостерігались: аномалії пологової діяльності в групі евакуйованих у віці 8–10 років склали 19 (23,08%), в групі евакуйованих у віці 11–14 років — 12 (18,82%) і в групі порівняння — 3 (6,0%), відповідно ($p < 0,05$); передчасний вилив навколоплодових вод зареєстровано в I групі у 17 (20,0%), в II групі — у 11 (11,76%) і у 5 (10,0%) жінок в III, контрольній групі, відповідно ($p < 0,05$); патологічна крововтрата в пологах в групі евакуйованих в препубертатному віці зафіксована у 14 (16,92%), в групі евакуйованих у пубертатному віці — у 6 (9,41%) і в групі порівняння — у 1 (2,0%) жінки, відповідно ($p < 0,05$). Передчасний вилив навколоплодових вод

Таблиця 1. Частота ускладнень вагітності у обстежених жінок, абс. ч. (%)

Ускладнення вагітності	Евакуйовані		Група порівняння
	у 8–10 років	у 11–14 років	
Загроза переривання вагітності	31 (36,47)*	15 (23,07)*	4 (8,0)
Ранній гестоз	6 (7,06)	4 (6,15)	3 (6,0)
Прееклампсія	24 (28,23)*	11 (16,92)*	2 (4,0)
Передчасне дозрівання плаценти	46 (54,0)*	38 (45,5)*	8 (16,0)
Плацентарна недостатність	23 (21,05)*	20 (30,76)*	2 (4,0)
Анемія	31 (36,47)*	28 (43,08)*	10 (20,0)
Пієлонефрит	8 (9,41)	8 (12,31)	4 (8,0)

Примітка. * — різниця значень показників у досліджуваних групах в порівнянні з групою контролю достовірна ($p < 0,05$).

і патологічна крововтрата в пологах частіше спостерігались в групі евакуйованих із зони Чорнобильської аварії у віці 8–10 років.

У післяпологовому періоді частота ускладнень була більш високою у жінок, евакуйованих із зони Чорнобильської аварії у віці 8–10 років, що може бути пов'язано з більш вираженими порушеннями імунологічної реактивності організму породіль. В структурі ускладнень післяпологового періоду перше місце займає ендометрит, який супроводжується субінволюцією матки і субфебрилітетом. Друге місце зайняла ранова інфекція, потім — серозний мастит, який частіше зустрічався у породілей, евакуйованих із зони Чорнобильської аварії у віці 8–10 років, і перебіг його був доволі тяжким.

У жінок, які були евакуйовані із зони Чорнобильської аварії в прета пубертатному віці, в останні роки намітилась деяка тенденція до підвищення частоти вроджених вад розвитку. Припущення про можливість їх виникнення в результаті аварії на ЧАЕС було висловлено вченими відразу після розшифрування спектру радіонуклідного викиду. Проте, ретельна експертна оцінка кожного випадку вродженої вади розвитку при зниженні числа пологів у даного контингенту вагітних, поки ще не дає підстав говорити про можливе порушення спадкового апарату. Але не дозволяє нам і заспокоюватись. Значущість медико-генетичних аспектів Чорнобиля очевидна. Тому необхідно проведення генетичного моніторингу вагітних.

Таким чином, дані літератури і наші спостереження підтверджують негативний вплив Чорнобильської аварії на розвиток плода та здоров'я новонароджених. Вагітні жінки і новонароджені потребують не тільки

регулярного комплексного клінічного обстеження, але й спеціального дослідження стану різних фізіологічних систем, функцій та процесів організму для визначення механізмів патогенного впливу низьких доз іонізуючого випромінювання поряд з іншими негативними факторами навколишнього середовища. Ці дослідження треба продовжувати, тому що недооцінка цього питання може призвести до тяжких наслідків, бо згаiane сьогодні може стати непоправним завтра.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гродзинский Д. М. Предисловие // Чернобыльская катастрофа. Состояние здоровья женщин и детей. — М.: Знание, 2003. — С. 3—10.
2. Динаміка показників здоров'я дітей з позицій впливу Чернобыльської аварії на систему вагітна—плід—дитина / О. М. Лук'янова, Ю. Г. Антипкін, В. Є. Дашкевич та ін. // ПАГ. — 2000. — № 1. — С. 5—9.
3. Лихтарев И. А., Лось И. П. Дозы облучения населения загрязненных территорий. // Чернобыльская катастрофа. — К.: Наук. думка, 1995. — С. 398—399.
4. Вовк І. Б. Репродуктивне здоров'я дівчаток—підлітків та контроль за його станом // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1997. — № 1. — С. 48—49.
5. Дашкевич В. Е., Янюта С. Н. Течение и исходы беременности у женщин, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // Лікування та діагностика. — 1997. — № 2. — С. 61—64.

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН, РАДИАЦИОННО ОБЛУЧЕННЫХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

О. М. Мокрик

ГУ “Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины”, г. Киев

В статье приведены результаты клинического обследования 150 беременных женщин, которые на момент аварии были в пре- и пубертатном возрасте. Беременные женщины, возраст которых на момент аварии на Чернобыльской атомной электростанции составлял 8—14 лет, нуждаются в прекоцептуальной подготовке к беременности, ранней диспансеризации, коррекции гормонального состояния фетоплацентарного комплекса для создания благоприятных условий развития плода.

Ключевые слова: *радиация, беременность, роды, послеродовый период.*

THE PREGNANCY AND DELIVERY COURSE IN WOMEN, WHO HAD BEEN IRRADIATED IN THEIR CHILDHOOD

О. М. Mokryk

*SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

The article presents outcomes of the clinical tests of 150 pregnant women being in the pre-puberty and puberty age at the moment of Chornobyl disaster. It is concluded, that pregnant women who were at the moment of the accident at the age of 8—14, need to undergo the preconceptional preparing for pregnancy, early dispanserization, correction of hormonal function of the fetal-placental complex and creation of favorable conditions for fetus development.

Key words: *radiation, pregnancy, delivery, post- delivery period.*

УДК 616.831:616-001.28

ЦЕРЕБРАЛЬНА ЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПРАЦІВНИКІВ ОБ'ЄКТУ “УКРИТТЯ”

І. В. Перчук

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Ключові слова: комп'ютерна електроенцефалографія, опромінення, малі дози, нервова система, об'єкт “Укриття”.

Медичний супровід робіт по перетворенню об'єкту “Укриття” (ОУ) в екологічно безпечну систему є однією з найбільш актуальних проблем сучасної клінічної радіобіології. Особливу небезпеку представляють роботи в ОУ, що виконуються за наявності радіонуклідів трансуранових елементів (^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{241}Pu , ^{241}Am), а також ^{90}Sr , ^{137}Cs , і можливість їх інкорпорації в тіло людини [1]. Головний мозок, як і нирки, є органом-мішенню при опроміненні ураном та трансурановими елементами. [2]. Загальний вплив радіаційних та шкідливих загальнопромислових факторів, а також робота з високою психоемоційною напруженою формуює унікальне навколишнє середовище для персоналу, який працює на ОУ.

На сьогодні визначено, що ЦНС є радіочутливим органом, ступінь дисфункції якого підтверджено електрофізіологічними, біохімічними та/або поведінковими параметрами. Порушення функцій ЦНС виявлено за цими ж параметрами також і при загальному опроміненні в малих дозах [3].

Іонізуюче випромінювання чинить складний вплив на головний мозок та поведінку. Ці зміни значною мірою залежать від дози опромінення. Іонізуюче випромінювання впливає на головний мозок і поведінку в результаті як прямої дії на нервову систему, так і непрямої, за рахунок реакції ЦНС на променеве порушення інших органів і систем організму. Стійкі зміни біоелектричної активності головного мозку залежать від дози опромінення з порогом ефекту 0,3–1 Гр і зростають пропорційно дозі [4]. Ці дані дозволяють припустити, що порушення функцій ЦНС можуть мати місце також і при загальному опроміненні в малих дозах.

За результатами проспективного дослідження ЕЕГ у пацієнтів, які перенесли гостру променеву хворобу (ГПХ), і учасників ліквіда-

ції наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС визначили, що через 3–5 років після опромінення виникли іритативні зміни ЕЕГ з пароксизмальною активністю зі змінами у лівій лобно-скроневій ділянці (активація кортико-лімбічної зони), які трансформувались, через 10–13 років після опромінення, у низьковольтну ЕЕГ з екцесом швидкої (бета-) та повільної (дельта-) активності разом з депресією альфа- та тета-активності (органічне ураження головного мозку з пригніченням кортико-лімбічної системи) [5]. Комп'ютерна електроенцефалографія (кЕЕГ) запропонована для диференціювання радіаційного та нерадіаційного ураження головного мозку та як новий метод біологічної дозиметрії [6].

Дослідження інформаційних процесів головного мозку з використанням новітніх технологій аналізу спонтанної та викликані біоелектричної активності є перспективним методом визначення радіоцеребральних ефектів та розробки нових способів біоіндикації опромінення у людей. кЕЕГ є доступним неінвазивним методом для скринінгу та сортування неопромінених, опромінених і переопромінених людей при професійному контакті з джерелами іонізуючих випромінювань, радіаційних аваріях, а також при радіаційній терористичній атаці. Роботи з перетворення об'єкту “Укриття” на радіоекологічно безпечну систему забезпечують унікальні можливості для здійснення такої розробки.

Мета дослідження. Вивчити зміни церебральної активності головного мозку у персоналу ОУ після початку робіт на цьому об'єкті, як чутливого індикатора впливу факторів навколишнього середовища.

Об'єкти та методи дослідження. Було проспективно оглянуто (до роботи на радіаційно небезпечному об'єкті, впродовж знаходження цих осіб у зоні та при закінченні робіт на об'єкті “Укриття”) 122 чоловіка віком 23–50 років ($M \pm SD = 38,8 \pm 8,7$), які до цього не працювали на радіаційно небезпечному об'єкті та не були УЛНА на ЧАЕС. Їх загальна доза опромінення не перевищувала 20 мЗв на рік (Ліхтарьов, Нечаєв, 2005). Дослідження проводилось за допомогою комп'ютерної електроенцефалографії з топографічним картуванням спектральної потужності основних діапазонів електричної активності головного мозку (19-канального аналізатора DX-4000, Харків) при заплюшених очах “фонової” ЕЕГ (ЕЕГ спокою), з якої за допомогою візуальної редакції відокремлюють безартефактний фрагмент, звичайно 1–2 хвилини. Цей фрагмент аналізують, використовуючи швидке перетворення Фур'є (FFT) для визначення кількості потужності у кожній частоті ЕЕГ, що усереднена за весь фрагмент, і отримують значення спектральної потужності ЕЕГ. Епоха аналізу — 60 с при частотному діапазоні — 1–32 Гц.

Отримували показники домінуючої частоти (Гц) для усього діапазону частот (1–32 Гц), а також відносну (у% до усього спектрального складу) спектральну потужність по основних частотних діапазонах: δ (1–4 Гц), θ (>4–7 Гц), α (>7–12 Гц) і β (>12–32 Гц) [7, 8]. Статистичний аналіз був проведений за допомогою Т-тесту для залежних величин (парний Т-критерій) в електронних таблицях Excel та статистичному пакеті STATISTIKA 6.0 for Windows.

Результати дослідження та їх обговорення. Церебральна електрична активність головного мозку у персоналу ОУ: до початку робіт переважають організований (основним компонентом якого являється організована α -активність) та гіперсинхронний (головне в структурі цього типу — високий індекс регулярних коливань біопотенціалів при втраті їх зональних відмінностей) типи ЕЕГ. Після початку робіт, значно змінилась картина ЕЕГ за рахунок: збільшення дезорганізованого та плоского (низькоамплітудна (10–25 мкВ) ЕЕГ) типів ЕЕГ. Дезорганізований тип представлено двома основними видами. Перший — з перевагою дезорганізованої високоамплітудної α -активності, яка домінує у всіх відділах мозку, посиленою по амплітуді β -активністю, дифузною θ - та δ -активністю достатньо високої амплітуди у сполученні з білатеральною пароксизмальною активністю. Другий — з перевагою θ - та δ -активності, слабо вираженою α -активністю на фоні дизритмічної нерегулярної ЕЕГ високої чи середньої амплітуди. [4] Характерним було зменшення організованого та гіперсинхронного типів ЕЕГ (табл. 1).

Також відмічалось зростання спектральної потужності та амплітуди повільної (тета) активності, латералізацією патологічної активності в передні відділи домінантної гемісфери, зменшення спектральної по-

Таблиця 1. Характеристика електричної активності головного мозку до та після початку робіт на ОУ

ЕЕГ-синдром (за О. А. Жирмунської, 1991)	До роботи на ОУ (n=124)	X ₂	p	Після початку роботи на ОУ (n=124)
1. Організований тип ЕЕГ (<6)	21 (17%)	6,6	<0,05	8 (6%)
2. Гіперсинхронний тип ЕЕГ (=6)	42 (34%)	5,9	<0,05	25 (20%)
3. Дезорганізований тип ЕЕГ (>12)	22 (18%)	5,13	<0,05	36 (30%)
4. Плоский поліморфний тип ЕЕГ (10–11)	39 (31%)	4,39	<0,05	55 (44%)

Таблиця 2. Характеристика окремих параметрів кЕЕГ

Параметри	До роботи на ОУ (M±SD)	t paired	P	Після початку роботи на ОУ (M±SD)
Fp2T2	24,7±3,2	-2,28	<0,05	25,9±3,6
F4T4	25,2±3,4	-2,38	<0,05	26,4±4,3
T5T11	24±3,3	-2,40	<0,05	25,4±4,2
O2A16	46,6±8,8	2,6	<0,05	44,5±8,0
A-C4D10	5,2±1,4	-2,65	<0,05	6,0±2,0
A-O2D16	11,4±4,5	-2,67	<0,05	12,5±5,0
A-C4T10	6,6±2,3	-2,13	<0,05	7,2±2,0
A-T6T12	7,6±3,0	-2,27	<0,05	8,3±2,9
A-O2T16	12,1±5,4	-2,65	<0,05	13,5±6,0

тужності провідної альфа активності в потиличній ділянці (де у нормі α -активність повинна домінувати) (табл.2).

Ці зміни на кЕЕГ можуть свідчити про дисфункцію кортико-лімбічної системи.

Висновки.

1. Підтверджено, що кЕЕГ є дуже чутливим методом виявлення впливу різних чинників на стан нервової системи.

2. Перевага дезорганізованого та плоского типів ЕЕГ після початку робіт на ОУ в порівнянні з дослідженнями на вході відображають збільшення випадків органічних змін головного мозку у працівників ОУ.

3. Виявлені зміни деяких параметрів на ЕЕГ можливо зв'язані з комплексом шкідливих виробничих чинників ОУ радіаційної та нерадіаційної природи, а саме: малими та дуже малими дозами іонізуючого опромінення, нейротоксичністю урану та трансуранових елементів, стресом та ін. Однак причини порушення ЕЕГ потребують подальшого вивчення.

4. Все це свідчить про необхідність своєчасного проведення ЕЕГ-моніторингу, профілактичних та психореабілітаційних заходів працівникам Об'єкту "Укриття", досліджень змін стану їх здоров'я та факторів, що викликають ці зміни.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бебешко В.Г., Базыка Д.А., Ляшенко Л.А., Сушко В.А., Чупровская Н.Ю., Беляева Н.Ю. Медицинское сопровождение работ по преобразованию объекта "Укрытие" в экологически безопасную систему. Материалы Международного симпозиума

- “Информационные технологии и общество — 2005”, 16–23 мая 2005 г., Италия, Сицилия. — С. 93–96.
2. The brain is a target organ after acute exposure to depleted uranium / P. Lestaevel, P. Houpert, C. Bussy et al. // *Toxicology*. — 2005. — Vol. 212 (2-3), Sep. 1. — P. 219–226.
 3. Involvement of the central nervous system in radiation-induced multi-organ dysfunction and/or failure / P. Gourmelon, C. Marquette, D. Agay et al. // *VJR*. — 2005. — Vol. 27, Suppl. — P. 62–68.
 4. Acute effects of irradiation on the rat brain: protection by glutamate blockade / F. Alaoui, J. Pratt, S. Trocherie et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 276 (1-2), Mar 24. — P. 55–60.
 5. Loganovsky K. N., Yuryev K. L. EEG patterns in persons exposed to ionising radiation as a result of the Chernobyl accident: Part 1: Conventional EEG analysis. // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2001. — Vol. 13, № 4. — P. 441–458
 6. Loganovsky K. N., Yuryev K. L. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 2: quantitative EEG analysis in patients who had Acute Radiation Sickness// *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci.* — 2004. — Vol. 16, № 1. — P. 70–82.
 7. Жирмунская Е. А. Клиническая электроэнцефалография. — М.: МЭЙБИ, 1991. — 80 с.
 8. Hughes J. R., John E. R. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 1999. — Vol. 11 (2); Spring. — P. 190–208.

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА У РАБОТНИКОВ ОБЪЕКТА “УКРЫТИЕ”

И. В. Перчук

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

Медицинское сопровождение работ по преобразованию объекта “Укрытия” (ОУ) в экологически безопасную систему является одной из самых актуальных проблем современной клинической радиобиологии. Цель исследования — характеристика изменений информационных процессов мозга у работников ОУ. Было обследовано 124 мужчины в возрасте 23–50 лет ($M \pm SD = 38,8 \pm 8,7$) до и после работ на ОУ с помощью компьютерной электроэнцефалографии с топографическим картированием спектральной мощности основных диапазонов электрической активности головного мозга. Были выявлены ирритативные изменения. Статистически значимо увеличилось пароксизмальной активности ($t=3,8$, $p<0,05$), ухудшается общее функциональное состояние мозга с увеличением медленной (дельта-) и быстрой (бета-) активности, и латерализацией патологической активности в передние отделы доминантной гемисферы, уменьшение спектральной мощности ведущей альфа активности. Эти изменения на ЭЭГ могут быть связаны с малыми и очень малыми дозами ионизирующего облучения, нейротоксичностью трансурановых элементов, стрессом и другими нерадиационными факторами. Все это свидетельствует о необходимости и своевременности проведения обследования работников объекта “Укрытия”, исследования изменений состояния их здоровья и факторов, которые вызывают эти изменения.

Ключевые слова: компьютерная электроэнцефалография, облучение, малые дозы, нервная система, объект “Укрытие”.

WORKERS OF THE OBJECT “SHELTER” BRAIN’S CEREBRAL ELECTRICAL ACTIVITY

I. Perchuk

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

Workers of “Shelter” object (SO) — 124 men at the age of 23–50 ($M \pm SD = 38,8 \pm 8,7$) were examined by means of computerized EEG with brain mapping of the main range of brain electrical activity spectral power before and after the working at SO. Irritativity changes were revealed. Statistically significant increase of paroxysmal activity ($t=3,8$, $p < 0,05$), worsening of the brain general functional condition with increase slow (delta) and quick (beta) activities, and lateralization of pathological activity in front areas dominant hemisphere, reduction to spectral power leading α -activities were found. This EEG-pattern may be the result of both exposure to low and very low doses of ionizing radiation, neurotoxicity of transuranium element, stress and other non-radiation industrial hazards. All this witnesses for need and timeliness medical follow-up of SO workers.

Key words: *computerized electroencephalography, irradiation, low doses, nervous system, the object “Shelter”.*

УДК 614.88:621.039.586:621.311.25

ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-САНІТАРНИХ ЗАХОДІВ У ПРОЦЕСІ ЛІКВІДАЦІЇ ВЕЛИКОМАСШТАБНОЇ РАДІАЦІЙНОЇ АВАРІЇ НА АЕС: РЕТРОСПЕКТИВИ ТА СЬОГОДЕННЯ

О. О. Петриченко

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Ключові слова: *Чорнобильська катастрофа, великомасштабні радіаційні аварії, атомні електростанції, управління, координація, взаємодія*

Після Чорнобильської катастрофи пройшло 22 роки. Але й досі ми відчуваємо її вплив на здоров'я населення [1–9]. Міжнародна спільнота визначила цю аварію як екологічну та соціально-економічну катастрофу найвищого рівня, яка призвела до радіоактивного забруднення 50,5 тис. км², де мешкали в той час 2,4 млн осіб в 2 218 населених пунктах [10–12].

Міжнародна агенція з атомної енергії (МАГАТЕ) присвоїла аварії на ЧАЕС вищу категорію та охарактеризувала її як “найбільшу ядерну катастрофу в історії людства” [13].

Чи готові ми адекватно реагувати на подібні радіаційні аварії? Чи досконала Єдина система запобігання та реагування на надзвичайні ситуації, яка діє в Україні?

Для відповіді на ці запитання потрібно повернутися у часі до тих подій, які називалися ліквідацією наслідків аварії на ЧАЕС. Особливо до організації медико-санітарної допомоги населенню, яке постраждало внаслідок Чорнобильської катастрофи.

Проведення адекватних медико-санітарних заходів, розпочинаючи із забезпечення ефективного планування, розробки обґрунтованих рекомендацій по забезпеченню радіаційної безпеки населення, неможливо без врахування даних про розвиток і оцінку радіаційної обстановки, обсяг медико-санітарних заходів з урахуванням можливої евакуації населення, райони і терміни його розселення, джерела можливого ушкодження його здоров'я.

Як показали результати проведених нами ретроспективних досліджень ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи, у реальній обстановці, жодної офіційної інформації за всіма пунктами цих вихід-

них даних не лише своєчасно, а й взагалі протягом перших 2 місяців отримано не було, як Міністерством охорони здоров'я УРСР, так і МОЗ БРСР. Більш того, навіть інформація про саму аварію та її характер офіційно так і не була отримана ні від державних, ні від тодішніх партійних органів, як союзних, так і республіканських, у тому числі від Урядової Комісії РМ СРСР. Внаслідок цього ні населення, ні органи управління, як місцеві, так і республіканські, впродовж декількох днів не мали ніякої інформації про те, що сталося на Чорнобильській АЕС та які масштаби аварії.

Республіканська комісія по ліквідації наслідків аварії, створена вже після проведення першотравневої демонстрації 1986 року, мовчала аж до 7 травня. Сповістили населення лише на дев'ятий день після аварії, і зробив це тодішній Міністр охорони здоров'я України А. Ю. Романенко, хоч інформація про радіаційну обстановку, яка складалась у результаті аварії, та пропозиції про термінове сповіщення населення з рекомендаціями щодо пом'якшення дії на нього радіаційного фактора надходили в уряд республіки постійно і без затримок.

Своєчасному визначенню та оцінці радіаційної обстановки перешкождали й дуже заважали наступні обставини:

- викиди радіоактивних продуктів із аварійного блока продовжувався тривалий час і формування радіаційної обстановки на конкретних територіях, в основному, визначалось дисперсним складом та висотою викидів радіоактивного аерозолю, метеорологічними умовами, що характеризувалися нестійким за напрямом слабким вітром у приземних шарах атмосфери з переважанням сили на висотах 1 км і більше. Внаслідок цього радіаційна обстановка мала складний плямистий і дрібноосередковий характер навіть у межах одного населеного пункту і прилеглих місць, з недостатньо чіткою кореляцією між концентрацією радіоактивної хмари та формуванням наземного сліду, як за сумарною активністю, так і за окремими ізотопами, насамперед йоду і цезію;
- радіаційного впливу різного ступеня зазнали великі території, які були не тільки безпосередньо прилеглі до місця аварії, а й віддалені від нього на сотні і навіть тисячі кілометрів. В результаті чого в аварійну ситуацію було втягнуто мільйони людей.

У цьому зв'язку необхідно було вирішити складні й різноманітні завдання по захисту населення, що потрапило на територію з підвищеним радіоактивним забрудненням. Такі широкомасштабні завдання

по радіаційному захисту величезних контингентів населення у світовій практиці ніхто не вирішував.

Разом ці два фактори визначили складності в оцінці радіаційно-екологічної обстановки, встановленню доз опромінення потерпілого населення, що в свою чергу позначилось на своєчасності проведення медико-профілактичних заходів і, передусім, на своєчасності проведення екстрених профілактичних заходів.

Розчленованість і відсутність погоджених дій організацій та установ особливо проявились при здійсненні радіометричного контролю продуктів харчування, води, об'єктів довкілля не лише за загальною активністю, а й радіонуклідним вмістом. Склалася парадоксальна ситуація: міністерств та відомств, що відповідають за виробництво, заготівлю, переробку, зберігання, транспортування і реалізацію харчової сировини і продуктів харчування, а також за водопостачання виявилось більш ніж досить. У той же час їх забезпеченість апаратурою та підготовленими кадрами була настільки низькою, що спочатку основний тягар контролю ліг на Міністерство охорони здоров'я.

Першу спробу об'єднати зусилля і впорядкувати проведення контролю радіоактивного забруднення та опромінення людей було вжито за ініціативою МОЗ УРСР, яке підготувало проект, затверджений розпорядженням Ради Міністрів УРСР від 13.06.86 р. № 332 рс, про розподіл функцій між міністерствами і відомствами УРСР по радіометричному та дозиметричному контролю.

Лише розпорядженням Ради Міністрів СРСР від 31.10.86 р. № 2204 рс функції головної організації по контролю, оцінці та прогнозуванню радіаційної обстановки у країні, й насамперед на забруднених територіях навколо ЧАЕС, були покладені на Держкомгідромет СРСР.

У зв'язку з погіршенням радіаційної обстановки виникла необхідність термінової евакуації населення. Урядова комісія змушена була прийняти рішення про евакуацію населення з м. Прип'ять та Чорнобильського району. За період з 27.04.86 по 05.05.86 р. було евакуйовано 89 400 осіб населення, у тому числі 21 750 дітей. З м. Прип'ять до Поліського району Київської області було евакуйовано 20000 осіб, до Іванківського — 2500. Населення Чорнобильського району було евакуйовано до Бородянського району (29534 осіб) та інші населені пункти Чорнобильського району (7646 осіб).

Про рішення Урядової Комісії СРСР здійснити евакуацію першої черги з м. Прип'ять і населених пунктів 10-км зони на території УРСР МОЗ республіки також не було інформоване.

Як показали подальші події, послідовної евакуації населення спочатку з 30-км зони, а затим із західного сліду та за межами 30-км зони у міру виявлення і уточнення радіаційної обстановки, розгортання сил і засобів охорони здоров'я Української та Білоруської РСР здійснювалось не на основі заздалегідь відпрацьованих планів і застережної оцінки обстановки, а слідом за подіями [14].

У перші дні після аварії було сформовано та направлено у район ЧАЕС 450 медичних мобільних бригад з амбулаторіями чисельністю 5960 чоловік (1240 лікарів, 920 медсестер, 360 фельдшерів та 2720 техперсоналу). Цими бригадами було здійснено обстеження 135000 осіб, з них 100 000 дітей, зроблено понад 100000 радіометричних досліджень щитоподібної залози та аналізів крові, на 1000 вимірювань за допомогою лічильників випромінювання людини.

Медичну допомогу населенню, постраждалому внаслідок аварії на ЧАЕС, окрім 543 лікарів та 1068 середніх медпрацівників, які постійно працювали у Поліському, Іванківському, Макарівському та Бориспільському районах Київської області, надавали пересувні бригади з усіх областей республіки. Додатково тільки у травні 1986 року було залучено 3,4 тис. спеціалістів, у тому числі 840 лікарів, 750 медсестер, 180 лікарів-лаборантів, 1360 лаборантів з середньою освітою, 750 студентів, 120 дозиметристів, 50 наукових співробітників, було відкрито біля 300 тимчасових лікарських амбулаторій [15].

Важливе значення мав і той факт, що у країні було недостатньо спеціалістів в галузі радіаційної медицини, незважаючи на те, що галузь радіології була вивчена краще, ніж будь-яка інша, проблеми радіаційної медицини широкій медичній громадськості по-справжньому відомі не були, якщо не брати до уваги навчання в системі цивільної оборони (ЦО).

До цього слід додати, що досвід ліквідації великих радіаційних аварій як зарубіжних (в Уіндскейлі, Великобританія, 1957 р.; на АЕС Три-майл-Айленд, США, 1974 р.), так і вітчизняних (Південний Урал, 1950 р. і 1957 р.), не став здобутком ні науки, ні широкої громадськості.

Тому до Чорнобиля ніхто, в тому числі й охорона здоров'я, по справжньому не був підготовлений: більшість медичних працівників та вчених відзначалась радіаційною неграмотністю з дуже викривленими уявленнями, надмірно перебільшеними публіцистикою на хвилях емоційної антиядерної пропаганди.

Оскільки аварія такого масштабу не прогнозувалась і не очікувалась, тому усі медичні заходи в разі аварії на АЕС поклалися на її

медсанчастину, а залучення сил місцевих органів охорони здоров'я не передбачалось. У цьому зв'язку заздалегідь не була розроблена система і організаційні принципи надання медичної допомоги населенню, котрі відповідають масштабу евакуаційних заходів та втягненого в аварійну ситуацію чисельності населення, що включає як першу лікарську, так і кваліфіковану та спеціалізовану допомогу.

Система ж медичної служби ЦО і можливості її формувань, а також можливості медсанчастини ЧАЕС виявились неадекватними реальній обстановці. Тому основний тягар медичного забезпечення ліг на органи і установи охорони здоров'я Української і Білоруської РСР. Гостру необхідність покриття кількісного і якісного дефіциту необхідних сил і засобів охорони здоров'я для посилення та спеціалізації місцевих органів охорони здоров'я довелося вирішувати у пожежному порядку без достатнього обґрунтування.

Через складну картину випадання радіоактивних опадів на великих територіях у ряді районів профілактичні заходи проводились частково або взагалі не проводились. В результаті цього йодна профілактика не торкнулась навіть більшості дітей раннього віку, оскільки своєчасно не були оконтуровані райони, де її застосування було конче необхідне.

На момент аварії служби ЦО не змогли забезпечити населення необхідною кількістю препаратів йоду через їх відсутність. Фармацевтам МОЗ УРСР довелося цілодобово працювати для того, щоб виготовити велетенську їх кількість.

Окрім того, не існувало єдиної думки щодо дозування препаратів йоду, і лише з виходом 7 травня 1986 року "Тимчасової інструкції по екстреній профілактиці ураження радіоактивним йодом" остаточно була встановлена доза прийому стабільного йоду.

У зв'язку з цим, наприклад, в Житомирській області профілактичний прийом препаратів йоду був розпочатий тільки 17 травня 1986 р. Хоч загальновідомо, що введення стабільного йоду до початку надходження радіоактивного йоду в організм може знизити загальну дозу опромінення щитоподібної залози на 95%, через 6 годин після надходження радіоактивного йоду — на 50%, а проведення йодної профілактики через 24 години після надходження радіоактивного йоду практично даремне [16].

Це безперечно свідчить про запізнення і неповне охоплення йодо-профілактикою усіх, хто її потребував, тим більше у районах Полісся, котрі є ендемічними по дефіциту йоду.

Відсутність первинної медичної документації порушувала послідовність у реєстрації радіоактивного опромінення і забруднення, у наданні медичної допомоги, значно заважала прийняттю зважених і продуманих рішень. Потім це утруднювало аналіз і узагальнення результатів надання медичної допомоги.

Цілий ряд лікувально-діагностичних заходів проводився всліпу, без необхідної інформації про дози опромінення і був зорієнтований на встановлення променевих уражень.

Залучення невиправдано великої кількості медичних працівників, до того ж працюючих вахтовим методом з необґрунтовано частою зміною бригад, створили сприятливу основу для виникнення ятрогенних хвороб.

Часта зміна вахтових бригад, з одного боку, обумовлювала досить суперечливі результати вивчення стану здоров'я населення, за яким наглядали, з іншого боку, породжувала почуття безвідповідальності за кінцеві результати своєї діяльності.

Таким чином, сам вахтовий метод став джерелом неспокою та тривоги постійно проживаючого тут населення, оскільки вважався ще однією ознакою радіаційного неблагополуччя у їх районі.

Ретроспективна оцінка психосоціальних аспектів Чорнобильської катастрофи свідчить про те, що в результаті психологічної невідповідності суспільства виникла ситуація, коли психоемоційна напруга в суспільстві для здоров'я могла виявитись джерелом значно більшої шкоди, ніж радіація.

Після Чорнобильської катастрофи відбулися серйозні зміни в підходах до планування заходів захисту населення у випадку виникнення аварій на АЕС як з боку організацій, відповідальних за радіаційну безпеку в нашій країні, так і міжнародних організацій (МАГАТЕ, ВООЗ, МКРЗ).

Були розроблені нові нормативні документи та закони, такі як "Норми радіаційної безпеки України" (НРБУ-97) [17], Закон України "Про захист людини від впливу іонізуючого випромінювання" від 14.01.98 р. № 15/98-вр (1997 р.), Закон України "Про захист населення і територій від надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру" від 08.06.2000 р. № 1809-III, Закон України "Про правові засади цивільного захисту" від 24.06.2004 р. № 1859-IV, Наказ МОЗ України "Про затвердження санітарних правил "Основні санітарні правила забезпечення радіаційної безпеки України" від 02.02.2005 р. № 54 (ОСП-2005), Постанова КМ від 3.08.98 р. № 1198 "Про єдину

державну систему запобігання і реагування на надзвичайні ситуації техногенного та природного характеру”, Спільний наказ Держкомітету ядерного регулювання та МНС України №87/211 від 17.05.2004 р. “Про затвердження Плану реагування на радіаційні аварії”.

Разом з тим, розробка основних для аварійного планування вихідних документів так до кінця і не була доведена. Основними недоліками діючої системи аварійного планування медичного захисту на даний час варто вважати недосконалу класифікацію масштабів (рівнів) можливих радіаційних аварій на АЕС, а також застосування переліку основних ознак і граничних значень відхилення параметрів у роботі реакторних установок різних типів і конструкцій, як критеріїв для прогнозу розвитку аварійної ситуації і прийняття рішень про введення планів захисту.

Прийняття законодавчих актів, спрямованих на подолання наслідків Чорнобильської катастрофи, в цілому відіграло позитивну роль. Разом з тим, затвердження недостатньо науково обґрунтованих законодавчих документів для прийняття рішень щодо протирадіаційного та медико-соціального захисту населення призвели до розбалансування витрат державного бюджету, переважна частина яких спрямовувалась на соціальні компенсації і вкрай мало на здійснення контрзаходів [18].

В Україні всі заходи в галузі аварійної готовності та кризового реагування інтегровані в Єдину державну систему попередження та реагування на надзвичайні ситуації техногенного та природного характеру (ЄДС НС), яка створена та діє у відповідності до постанови Кабінету Міністрів України від 3 серпня 1998 року за № 1198. Держатомрегулювання в галузі забезпечення аварійної готовності є національним регулятором — центральним органом виконавчої влади зі спеціальним статусом.

Специфіка реагування на радіаційні аварії відображена в Плані реагування на радіаційні аварії, який був розроблений для забезпечення узгодженого оперативного реагування сил та засобів національної системи аварійного реагування з урахуванням останніх рекомендацій МАГАТЕ, зокрема, публікації із серії GS-R-2 “Готовность и реагирование в случае ядерной и радиационной аварийной ситуации”, перекладеної на російську мову. Ця публікація визначає принципи та мету аварійного реагування та аварійної готовності, загальні та функціональні вимоги, вимоги до інфраструктури та інші аспекти дій в аварійній ситуації. Але вона не є нормативним документом і носить лише рекомендований характер.

На жаль, досі не розпочато розробку Типового плану реагування на радіаційні аварії територіальних підсистем ЄДС НС, а також Планів реагування на радіаційні аварії на об'єктах першої категорії радіаційної небезпеки (ядерні реактори), незважаючи на те, що дослідженнями українських вчених проведені оцінки ризиків та виправданості контр-заходів на різних фазах радіаційної аварії [19, 20].

Але навіть прийняття законів не є достатнім фактором подолання наслідків катастрофічних подій як техногенного, так і природного характеру, якщо механізми їх впровадження та практичної реалізації програм запланованих заходів науково не обґрунтовані та не забезпечені відповідним фінансуванням.

При виникненні великомасштабної аварії на АЕС основними і принциповими положеннями є можливість адекватної перебудови існуючої системи охорони здоров'я з оперативним, послідовним підключенням сил швидкого реагування для необхідного підсилення та спеціалізації сил і засобів місцевих закладів охорони здоров'я [21].

Ліквідація наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, інших техногенних аварій і стихійних лих показала, що в складному комплексі заходів за участю сил і засобів багатьох міністерств і відомств, медичні заходи, орієнтовані, насамперед на попередження несприятливих наслідків і збереження здоров'я населення, є пріоритетними і цей досвід обов'язково повинен бути врахований під час планування дій з мінімізації наслідків усіх можливих радіаційних аварій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chernobyl fallout and outcome of pregnancy in Finland / *A. Auvinen, M. Vahteristo, H. Arvela et al.* // *Environmental Health Perspectives*. — 2001. — Vol. 109, No 2. — P. 179–185.
2. *Hoffmann W.* Has fallout from the Chernobyl accident caused childhood leukaemia in Europe? A commentary of the epidemiologic evidence // *Europ. J. of Public Health*. — 2002. — Vol. 12, No 1. — P. 72–76.
3. A prospective study of thyroid nodular disease in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma relative to iodine deficiency and the Chernobyl disaster / *M. Niedziela, E. Korman, D. Breborowicz et al.* // *Pediatric Blood & Cancer*. — 2004. — Vol. 42, No 1. — P. 84–92.
4. *Байда Л. К., Романенко А. Е., Михайлов А. В.* Оценка влияния радиационных и нерадиационных факторов окружающей среды на заболеваемость населения, пострадавшего от аварии на ЧАЭС // *Медицинские последствия аварии на Чернобыльской станции*. Кн. 1. Эпидемиология медицинских последствий на Чернобыльской АЭС / Под ред. В. А. Бузунова и И. А. Лихтарева. — К.: “МЕДЭКОЛ” МНИЦ БИО-ЕКОС, 1999. — С. 153-165.
5. Стан здоров'я потерпілого населення України та ресурси охорони здоров'я через 15 років після Чорнобильської катастрофи. Статистично-аналітичний довідник у двох частинах / *В. А. Бузунов, Ю. А. Міхненко, Н. Г. Руденко та ін.* Наукові керівники

- В. Г. Бебешко, М. В. Голубчиков, Ю. В. Вороненко / За ред. В. Ф. Москаленка, О. В. Бобильової. — Кіровоград: ПП “ПОЛІУМ”, 2001.
6. *Король Н. А., Трескунова Т. В., Духота Т. А.* Состояние здоровья детей, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской станции. Кн. 1. Эпидемиология медицинских последствий на Чернобыльской АЭС / Под ред. В. А. Бузунова и И. А. Лихтарева. — К.: “МЕД-ЭКОЛ” МНИЦ БИО-ЕКООС, 1999. — С. 120–134.
 7. *Омельянец Н. И., Торбин В. Ф., Гулько Н. В.* Медико-демографические показатели здоровья населения в связи с аварией на ЧАЭС // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской станции. Кн. 1. Эпидемиология медицинских последствий на Чернобыльской АЭС / Под ред. В. А. Бузунова и И. А. Лихтарева. — К.: “МЕДЭКОЛ” МНИЦ БИО-ЕКООС, 1999. — С. 168–190.
 8. Радиационная медицина в объективной оценке последствий Чернобыльской катастрофы / А. Е. Романенко, А. И. Нягу, К. Н. Логановский, Д. А. Базыка // Междунар. журн. радиац. медицины. — 2000. — Т. 1, № 5. — С. 3–25.
 9. *Шидловский П. Р.* Динамика общей заболеваемости населения Белоруси до и после аварии на Чернобыльской АЭС (1985–1989 гг.) // Лікарська справа. — 1992. — № 2. — С. 20–22.
 10. UNSCEAR 2000 report to the General Assembly. Annex J. Exposures and effects of the Chernobyl accident // Int. J. Radiat. Medicine. — 2000. — Vol. 2–4, No 6–7. — P. 3–109.
 11. UNSCEAR Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiations. — N.Y.: United Nations, 1994.
 12. 15 років Чорнобильської катастрофи. Досвід подолання // Національна доповідь України // Гол. ред. В. В. Дурдинець. — К., 2001. — 144 с.
 13. Гуманітарні наслідки аварії на ЧАЕС. Стратегія відродження // Звіт для ПРООН та ЮНІСЕФ за підтримки Управління ООН з гуманітарних питань і Всесвітньої організації охорони здоров'я, 6 лютого 2002.
 14. *Романенко А. Ю., Авраменко О. І., Петриченко О. О.* Медичне забезпечення населення, яке потерпіло, у гострому періоді аварії // Чорнобильська катастрофа / Під ред. академіка НАН В. Г. Бар'яхтара. — К.: Наук. думка, 1996. — С. 537–539.
 15. *Романенко А. Ю., Авраменко О. І., Петриченко О. О.* Організація та надання першої медико-санітарної допомоги потерпілим у процесі // Чорнобильська катастрофа / Під ред. академіка НАН В. Г. Бар'яхтара. — К.: Наук. думка, 1996. — С. 539–542.
 16. Retrospective evaluation of ¹³¹I deposition density and thyroid dose in Poland after the Chernobyl accident / Z. Piotrzak-Fils, P. Kraewski, J. Radwan, Y. Muramatsu // Heals Phys. — 2003. — Vol. 84, № 6. — P. 698–708.
 17. Норми радіаційної безпеки України (НРБУ-97): Державні гігієнічні нормативи. — Введ. 01.01.98 / МОЗ України. — К., 1998. — 125 с.
 18. 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Національна доповідь України. — К.: Атіка, 2006. — 224 с.
 19. Гігієнічні основи організації радіаційного контролю / Н. Д. Семенюк, Н. Д. Шабуніна, О. М. Цимбалюк та ін. // Гігієна насел. місць: Збір. наук. праць. — 2006. — Вип. 48. — С. 260–263.
 20. *Романенко А. Е., Петриченко А. А.* Проблемы и организационные принципы здравоохранения в условиях крупных коммунальных аварий на атомных электростанциях (с позиций анализа медицинских последствий Чернобыльской катастрофы) // Медицинские последствия аварии на ЧАЭС: эпидемиология медицинских последствий аварии на ЧАЭС. Кн. 1. Эпидемиология медицинских последствий на Чернобыльской АЭС / Под ред. В. А. Бузунова и И. А. Лихтарева. — К.: “МЕД-ЭКОЛ” МНИЦ БИО-ЕКООС, 1999. — С. 237–254.

21. *Петриченко О. О.* Організаційні принципи переведення закладів охорони здоров'я на функціонування в умовах великомасштабної радіаційної аварії на АЕС // *Матеріали симпоз. (V школа-семинар) "Проблемні питання медицини невідкладних станів"*, 5-6 квітня 2007 року., Київ. — К., 2007. — С. 111–112.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-САНИТАРНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ПРОЦЕССЕ ЛИКВИДАЦИИ КРУПНОМАСШТАБНОЙ АВАРИИ НА АЭС: РЕТРОСПЕКТИВЫ И РЕАЛИИ

А. А. Петриченко

ГУ "Научный центр радиационной медицины АМН Украины", г. Киев

Критическая оценка medico-санитарных мероприятий при ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС показала острую необходимость заблаговременной подготовки к возможным авариям на АЭС. Существующая в Украине система готовности к возможным радиационным авариям далека от совершенства. В работе изложены материалы, свидетельствующие о необходимости заблаговременного научно обоснованного планирования организационно-медицинских мероприятий по защите населения при возникновении крупномасштабной аварии на атомной электростанции с учетом опыта ликвидации медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Реализация предложений к планированию организационно-медицинских мероприятий по защите населения и внедрение их в практику Единой государственной системы предупреждения и реагирования на радиационные аварии позволит минимизировать риск развития патологии, вызванной воздействием радиационного и психологического фактора радиационной аварии, а также оптимизировать затраты сил и средств органов и учреждений здравоохранения на ликвидацию ее последствий.

Ключевые слова: *Чернобыльская катастрофа, крупномасштабные радиационные аварии, атомные электростанции, управление, координация, взаимодействие.*

MANAGEMENT OF MEDICAL-SANITARY MEASURES DURING THE LIQUIDATION OF LARGE-SCALE NUCLEAR POWER PLANT ACCIDENT: RETROSPECTIVE REVIEW AND REALITY

А. А. Petrychenko

*SI "Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv*

Cutoff score of medical-sanitary management procedure while elimination of consequences of Chornobyl NPP accident revealed an urgent need of preliminary preparation for possible NPP accidents. Available Ukrainian system of readiness for possible NPP accidents is not of perfection. The article contains the evidence of necessity of preliminary preparation scientifically developed managerial planning for population protection while large-scale nuclear power plant accident taking into account experience of Chornobyl NPP accident. Implementation of propositions for managerial planning procedure for population protection in practice of United Ukrainian system of prevention and response to possible NPP accidents will minimize risks for both radiation and psychologically induced pathologies. It will also optimize efforts and means of public health organizations for emergency consequences elimination.

Key words: *Chornobyl nuclear power plant accident, large-scale nuclear power plant accident, management, coordination, cooperation.*

УДК 616.419+616-008.852+616.155.2

ОСОБЛИВОСТІ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ МІЄЛОФІБРОЗІ З МІЄЛОЇДНОЮ МЕТАПЛАЗІЄЮ У ОСІБ, ОПРОМІНЕНИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

І. М. Прокопенко, І. В. Белінська, В. Г. Бебешко, І. С. Дягіль

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Ключові слова: іонізуювальне випромінювання, мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією, агрегаційна функція тромбоцитів.

Характерною рисою мієлофіброзу з мієлоїдною метаплазією (МММ) є розлади гемостазу при дисфункції тромбоцитів, що виникає внаслідок злоякісної трансформації клітин мегакаріоцитарної ланки гемопоезу [1]. Якісна дефектність тромбоцитів пояснює появу екхімозів на шкірі при порівняно помірній тромбоцитопенії, що є маніфестацією порушення пулу накопичення тромбоцитів, а також активації тромбоцитів у наслідок впливу на тромбоцити малих доз агрегуючих агентів та метаболітів, що утворюються у зонах гіпоксії. [2]. Вивчення якісних та функціональних особливостей кістковомозкових клітин та клітин периферичної крові мегакаріоцитарної ланки гемопоезу допомагає у розв’язанні питання розладів гемостазу [3]. Тривалість життя тромбоцитів у кровотоці в середньому становить 7 діб і скорочена при мієлофіброзі [1]. Визначення характерних типів порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу базується на аналізі адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів. Колаген (сполучної тканини та базальних мембран судин) проявляє себе як сильний активатор, що може викликати вивільнення вмісту гранул тромбоцитів без попередньої їх агрегації та одночасно запускати агрегацію і секрецію.

Здатність тромбоцитів утворювати первинний тромбоцитарний тромб після пошкодження судинної стінки здійснюється за участі глікопротеїнових рецепторів (GP), розмішених на поверхні тромбоцитів [4, 5]. Секреція вмісту гранул при стимуляції АДФ і адреналіном може здійснюватись тільки після попередньої агрегації [2]. Багатоступеневість та комплексність процесу агрегації тромбоцитів зумовлює складність аспекту індивідуального визначення причин гемостатичних ускладнень. МММ відносять до радіаційно асоційованих захворювань [6].

Дослідження агрегаційних властивостей тромбоцитів, до та після опромінення крові донорів у діапазоні 1,5 сГр не виявило змін агрегаційних функцій тромбоцитів [7]. Вплив ІВ на агрегаційну функцію тромбоцитів при МММ у діапазоні доз Чорнобильського спектру не вивчено.

Метою дослідження було визначення впливу ІВ на функціональну активність тромбоцитів, а саме: агрегацію тромбоцитів з агоністами (адреналін, АДФ, колаген) у різних концентраціях, для осіб з МММ, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, та осіб з МММ, опромінених у межах природного фону.

Матеріали та методи дослідження. Агрегацію тромбоцитів вивчали кількісним фотометричним методом із застосуванням фотоелектроколориметра за зміною коефіцієнта світлопропускання (T , %) збагаченої тромбоцитами плазми до та після внесення індукторів агрегації АДФ (в кінцевих концентраціях: $2 \cdot 10^{-4}$ М, $2 \cdot 10^{-5}$ М; $5 \cdot 10^{-6}$ М, $4 \cdot 10^{-7}$ М), колагену (0,2%), та адреналіну ($2,5 \cdot 10^{-6}$ М) [8]. Дослідження проведені у 38 осіб. Серед них 14 пацієнтів з МММ, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, у діапазоні доз: від 0,21 сЗв до 17 сЗв — представили першу основну групу, 12 пацієнтів з МММ, опромінених у межах природного фону, сформували 2-гу групу, до контрольної 3-ї групи увійшли 12 осіб, без ознак онкогематологічних захворювань. Середній вік пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп становив ($51,26 \pm 1,61$), ($58,36 \pm 3,43$) та ($54,05 \pm 2,55$) років, відповідно. Тривалість захворювання для пацієнтів 1-ї та 2-ї груп становила ($4,01 \pm 0,73$) та ($5,11 \pm 1,42$) років, відповідно. Математична обробка включала розрахунок середньогрупових статистичних показників з оцінкою їх достовірності за рівнем значущості p для двобічного розподілу. Твердження про наявність істотних розбіжностей приймали при рівні значущості $p < 0,05$. Взаємозв'язок між кількісними змінними визначався методом параметричного кореляційного аналізу за допомогою парного коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами дослідження агрегаційної функції тромбоцитів при МММ, у пацієнтів 2-ї групи, з природним фоном опромінення, виявлено зниження сумарного індексу агрегації тромбоцитів (СІАТ) після 5 хв дії індукторів, порівняно з таким у групі контролю (осіб без онкогематологічної патології), при стимуляції агрегації адреналіном ($p < 0,08$), аденозиндифосфатом (АДФ) у високій концентрації $2 \cdot 10^{-4}$ М ($p < 0,04$), середній $2 \cdot 10^{-5}$ М, ($p < 0,001$), $5 \cdot 10^{-6}$ М ($p < 0,001$) та у низькій концентрації $4 \cdot 10^{-7}$ М ($p < 0,05$) (рис. 1.1–1.5). Виявлені особливості можуть свідчити як про порушення реакції “вивільнення” (реакції дегрануляції, секре-

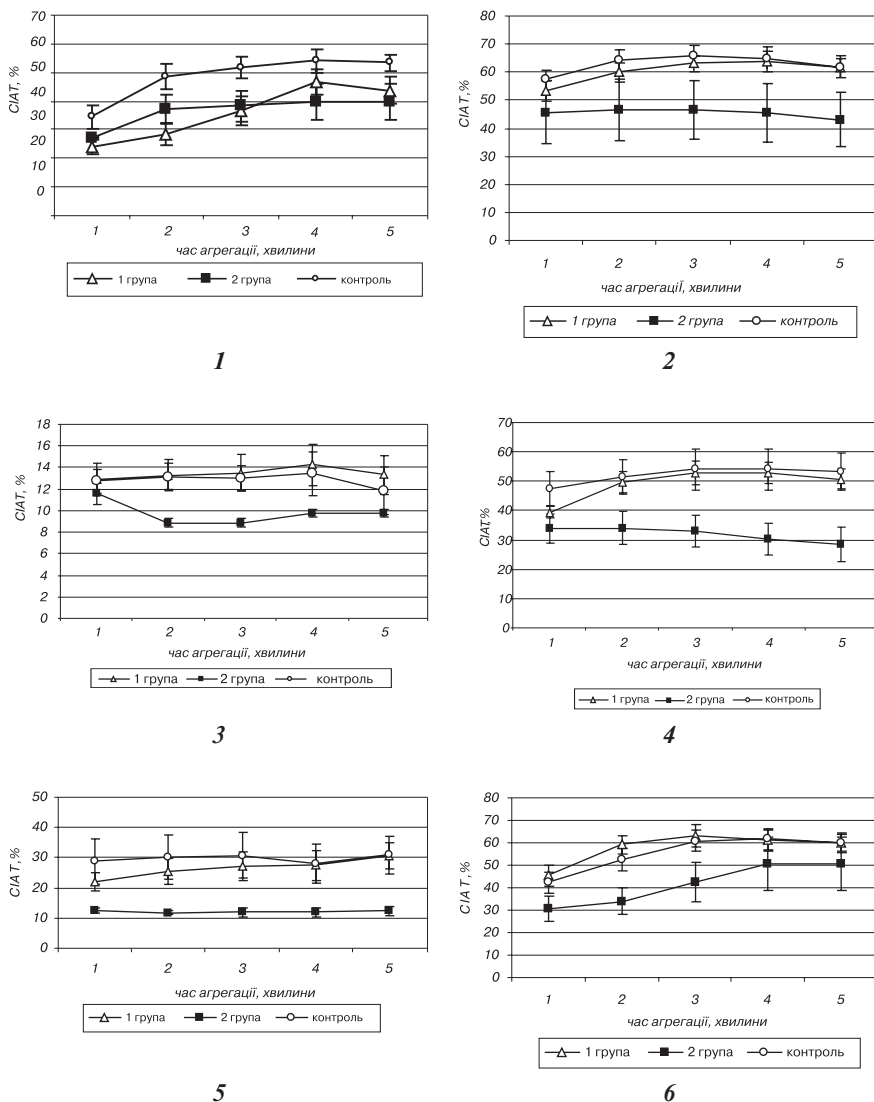


Рис. 1. Сумарний індекс агрегації тромбоцитів після внесення індукторів агрегації: 1 – $2,5 \cdot 10^{-6}$ М адреналіну; 2 – 0,2 мМ АДФ; 3 – $4 \cdot 10^{-7}$ М АДФ; 4 – $2 \cdot 10^{-5}$ М АДФ; 5 – $5 \cdot 10^{-6}$ М АДФ; 6 – 0,2% колагену

торної реакції) тромбоцитів, так і про зменшення вмісту ендогенних агоністів агрегації тромбоцитів хворих на МММ 2-ї групи, за рахунок формування останніх із мегакаріоцитів зі зменшеним вмістом пластичних речовин (синдромом “недостатнього пулу накопичення та зберігання”).

Тест з колаген-агрегації тромбоцитів характеризує збереженість реакції “вивільнення”, за З. С. Баркаганом [9]. Зважаючи на те, що колаген-агрегація для пацієнтів з МММ обох груп присутня (рис. 1.6), виявлені зміни відповідатимуть синдрому “недостатнього пулу накопичення та зберігання”.

Відмінності агрегаційних властивостей тромбоцитів пацієнтів 1-ї групи, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, порівняно з такими у пацієнтів з МММ 2-ї групи характеризуються вищим рівнем агрегації при індукції агоністами агрегації у низькій концентрації, що вказує на підвищену чутливість тромбоцитів до цих індукторів [9]. Проте, при порівнянні показників агрегаційних властивостей тромбоцитів пацієнтів 1-ї групи порівняно з групою контролю, відмінності відсутні в агрегації з переважною більшістю індукторів, зі збереженням тенденції до зменшення агрегаційної функції тромбоцитів у хворих з МММ 1-ї групи порівняно з контролем при дослідженні агрегації під впливом адреналіну $2,5 \cdot 10^{-6}$ М на першій ($p < 0,08$), 2-й ($p < 0,01$) та третій ($p < 0,05$) хвилинах; АДФ $2 \cdot 10^{-5}$ М на першій хвилині ($p < 0,03$), з подальшим зростанням відсотку тромбоцитів, що утворили агрегати, до показників, які не відрізняються від таких у контролі. Зважаючи на те, що колаген є сильним агоністом та може викликати вивільнення вмісту гранул з тромбоцитів без попередньої агрегації, нами виявлена особливість вірогідно меншого відсотку СІАТ колаген-агрегації тромбоцитів у пацієнтів з МММ з природним фоном опромінення (порівняно з контролем: протягом другої ($p < 0,05$), третьої ($p < 0,09$), четвертої ($p < 0,02$), п'ятої ($p < 0,01$) хвилин) (рис. 1.6), котра свідчить про менший вміст у тромбоцитах ендогенних агоністів, тобто про менший запас пластичних речовин, що зумовлено змінами мегакаріоцитопоезу у кістковому мозку (саме переважання незрілих форм мегакаріоцитів є специфічною особливістю для цієї групи пацієнтів порівняно з контролем за результатами цитоморфологічного дослідження [10]). Для пацієнтів з МММ, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, індукція агрегації з колагеном з перших хвилин виявила тенденцію до переважання СІАТ порівняно з 2-ю групою (на першій хвилині $p < 0,06$; другій — $p < 0,005$; третій — $p < 0,06$) (рис. 1.6), що підтверджує припу-

шення про високу чутливість тромбоцитів до індукторів агрегації та свідчить про вищий вміст пластичних речовин у тромбоцитах пацієнтів 1-ї групи. Тобто, для пацієнтів з МММ, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, потенційна вірогідність бути залученими до геморагічних ускладнень є меншою, порівняно з такою для пацієнтів 2-ї групи. Застосування аналізу агрегаційної функції тромбоцитів є доцільним для індивідуального підходу у виборі терапії з профілактики тромботичних або геморагічних ускладнень. Узагальнені показання до односпрямованого лікування гемостатичних ускладнень при МММ суперечливі, що підтверджується наявністю виявлених нами відмінностей у пацієнтів з МММ різних груп.

Висновки.

1. При МММ у пацієнтів 2-ї групи порівняно з контролем виявлено зниження сумарного індексу агрегації тромбоцитів при дії аденозиндифосфату, адреналіну та колагену.

2. У пацієнтів з МММ 1-ї групи порівняно з контролем при стимуляції адреналіном виявлено зниження СІАТ на перших хвилинах.

3. При активації аденозиндифосфатом і колагеном відмінностей не виявлено, що свідчить про меншу вірогідність розвитку геморагічних ускладнень для пацієнтів 1-ї групи порівняно з популяційними показниками при МММ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клиническая онкогематология / Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — 576 с.
2. *Виговська Я. І.* Геморагічні захворювання. — Львів: Медична література, 1998. — 240 с.
3. *Nurden A. T.* Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes // *J. Thromb Haemost.* — 2005. — № 3 (8). — P. 1773–1782.
4. *Ramasamy I.* Inherited bleeding disorders: disorders of platelet adhesion and aggregation // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2004. — Vol. 49, N 1. — P. 1–35.
5. *Anthony J., Barry, Collier S.* Platelet morphology, biochemistry, and functions // *Williams Hematology 5th ed.* — 1995. — P. 1161–1183.
6. Studies of mortality of atomic bomb survivors / *D. Pierce, Y. Shimizu, D. Preston et al.* // *Radiat. Res.* — 1996. — Vol. 146. — P. 1–27.
7. Irradiation of fresh whole blood for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease does not impair platelet function and clinical hemostasis after open heart surgery / *J. Lavee, A. Shinfeld, N. Savion et al.* // *Vox Sang.* — 1995. — Vol. 69, N 2. — P. 104–109.
8. Метод исследования адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов: Методическое пособие / *А. Л. Берковский, С. А. Васильев, Л. В. Жердева и др.* — М.: Медицина, 1999. — 29 с.
9. *Баркаган З. С.* Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1980. — С. 73–81.

10. *Byelinska I. V., Kabachenko I. N., Dyagil I. S.* Megakaryocytes morphology in idiopathic (primary) myelofibrosis // Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. — 2004. — Vol. 9, N 8. — P. 223–228.

**ОСОБЕННОСТИ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ
ПРИ МИЕЛОИДНОЙ МЕТАПЛАЗИЕЙ У ЛИЦ,
ОБЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС**

И. Н. Прокопенко, И. В. Белинская, В. Г. Бебешко, И. С. Дягиль

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, Киев

Исследована агрегационная функция тромбоцитов у 14 больных миелофиброзом с миелоидной метаплазией (МММ), подвергшихся влиянию ионизирующего излучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС в диапазоне доз от 0,21 до 17 сЗв (1-я группа) у 12 больных МММ, облученных в пределах природного фона (2-я группа), и 13 пациентов без онкогематологической патологии (контрольная группа). Обнаружено снижение суммарного индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ) при действии аденозиндифосфата, адреналина и коллагена у пациентов с МММ 2-й группы сравнительно с контролем. У пациентов с МММ 1-й группы сравнительно с контролем при стимуляции адреналином выявлено снижение СИАТ на первых минутах; при активации аденозиндифосфатом и коллагеном отличий не выявлено, что свидетельствует о меньшей вероятности для пациентов 1-й группы быть вовлеченными в геморрагические осложнения сравнительно с популяционными показателями при МММ.

Ключевые слова: *ионизирующее излучение, миелофиброз с миелоидной метаплазией, агрегационная функция тромбоцитов.*

**PECULIARITIES OF PLATELETS AGGREGATION
IN PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS AND MYELOID METAPLASIA
IRRADIATED AS A RESULT OF CHORNOBYL NPP ACCIDENT**

I. N. Prokopenko, I. V. Byelinska, V. G. Bebeshko, I. S. Dyagil

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

The platelets aggregation was investigated in 14 patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM) exposed to ionizing radiation as the result of the Chornobyl NPP Accident in doses range 0.21–17 cSv (1st group), in 12 patients with MMM, exposed to ionizing radiation within the limits of natural background (2nd group), and in 13 patients without oncohematological pathology (control group). The decline of total index of platelets aggregation (TIPA) under the influence of adenosine diphosphate, adrenalin and collagen was found out in MMM patients of the 2nd group compared to control. For the patients with MMM in the 1st group the decline of TIPA compared to control was registered only after stimulation by adrenalin on the first minutes. This testifies to less probability for the patients of 1st group to be engaged in haemostatic complications compared with populations' data at primary MMM.

Key words: *ionizing radiation, myelofibrosis with myeloid metaplasia, platelets aggregating function.*

УДК 616-036.22-053.8:614.876.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГИСТР

А. Е. Романенко, В. А. Бузунов, В. Г. Бебешко, А. А. Пятак,
Г. Г. Бородай, Л. И. Красникова, А. А. Гасанов, Ж. В. Усатенко
ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

Ключевые слова: *Чернобыльская катастрофа, пострадавшее население, регистры, клиничко-епидемиологические исследования, неопухолевая патология, риск*

Для изучения медико-биологических последствий аварии на ЧАЭС в соответствии с приказом № 640 МЗ СССР от 17.05.1987 г. был создан Государственный регистр Украины лиц, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС (ГРУ). Определен порядок его функционирования в системе здравоохранения. Этим же приказом декларирована целесообразность научных подрегистров.

Клиничко-эпидемиологический регистр (КЭР) НЦРМ Украины является научным подрегистром ГРУ для более углубленного изучения влияния факторов Чернобыльской катастрофы на здоровье пострадавших. КЭР функционирует с 1992 г. на базе поликлиники радиационного регистра (ПРР) НЦРМ АМНУ.

За время функционирования КЭР создана автоматизированная медико-информационная система и накоплены уникальные данные о здоровье пострадавших, которые не имеют аналогов не только в Украине, но и в России, Белоруссии. По мере накопления данных КЭР создаются возможности более полной, качественной и количественной оценки медико-биологических последствий Чернобыльской катастрофы.

Цель и задачи функционирования КЭР. Целью создания КЭР является изучение, оценка и прогноз медико-биологических последствий аварии на ЧАЭС на основе долговременного мониторинга здоровья репрезентативных групп пострадавших контингентов, обоснование комплекса мероприятий по совершенствованию медицинского мониторинга и оптимизации профилактических мероприятий в системе охраны здоровья.

Состав КЭР сформирован и формируется из числа населения, пострадавшего вследствие аварии на ЧАЭС и состоящего на учете в Государственном регистре Украины.

При формировании состава исходили из численности пострадавших, группы первичного учета, принципа репрезентативности, места проживания, пола, возраста.

Основными заданиями научных исследований в рамках КЭР являются:

- эпидемиологические исследования, анализ и оценка влияния радиационного и нерадиационных факторов на развитие заболеваний у пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде;
- изучение клинических, патогенетических механизмов развития соматических, тератогенных, генетических эффектов субпороговых доз ионизирующего излучения;
- разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения, профилактики последствий радиационного облучения, оптимизация медицинской реабилитации.

Основные явления, изучаемые и оцениваемые в системе КЭР:

- неопухолевая заболеваемость;
- физическое, половое развитие;
- психическое здоровье;
- репродуктивное здоровье;
- врожденные аномалии развития;
- клиника, патогенез опухолевых и неопухолевых заболеваний.

Контингенты КЭР. Данные о контингентах пострадавших, состоящих на учете в КЭР взрослого отделения ПРР, их численность представлены в табл. 1.

Данные о контингентах детей, подростков, состоящих на учете в КЭР, представлены в табл. 2.

Итого, медицинский мониторинг состояния здоровья в системе КЭР ПРР НЦРМ АМН Украины охватывает 32 750 лиц, относящихся к категориям пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС. Мониторинг состояния здоровья исследуемых контингентов проводится с 1992 г., частота комплексного обследования — один раз в два года.

Объем и методы исследований. Медицинское обследование в системе КЭР осуществляется в соответствии с унифицированными и стандартизированными протоколами, как во взрослом, так и в детском отделениях ПРР.

Дозиметрический раздел включает протоколы учета и оценки доз облучения “Ликвидаторов”, “Эвакуированных”, населения РАЗТ. Социально-гигиенические протоколы предусматривают получение демо-

Таблица 1. Состав КЭР (взрослое отделение) по состоянию на 06.11.2006 г.

Контингенты	Численный состав, чел.			Средняя кратность обследований, раз
		в т.ч.		
		мужчины	женщины	
УЛПА на ЧАЭС, 1986–1987 гг.	8153	6599	1554	2,6
Эвакуированные, в т.ч.:	6958	2119	4839	2,6
– взрослые на момент аварии	3000	251	2749	3,1
– дети и подростки на момент аварии	3958	1868	2090	2,1
Население РАЗТ, в т.ч.:	3812	1340	2472	2,1
– взрослые на момент аварии	2073	251	2749	2,1
– дети и подростки на момент аварии	1739	688	1051	2,1
Итого	18923	10058	8865	—

Примечание. РАЗТ — радиоактивно-загрязненная территория вследствие аварии на ЧАЭС.

Таблица 2. Контингенты детей (от 0 до 18 лет), наблюдаемых в системе КЭР (детское отделение), и их численный состав на 1.01.2006 г.

№	Контингенты	Количество лиц, чел.
1	Дети, эвакуированные из г. Припять и 30 км зоны ЧАЭС	3558
2	Дети, родившиеся от УЛПА на ЧАЭС 1986–1987 гг.	2353
3	Дети, родившиеся от эвакуированных	1672
4	Дети, родившиеся от лиц, пострадавших на РАЗТ	4889
5	Дети г. Киева (группа сравнения)	635
6	Дети, облученные <i>in utero</i>	720
	Итого	13827

графических, социально-бытовых, профессиональных, поведенческих и других характеристик.

Обязательная программа клинического обследования пациентов КЭР включает осмотр специалистов, комплекс инструментальных и лабораторных исследований.

Осмотр в соответствии со стандартизированными протоколами проводят: невропатолог, эндокринолог, кардиолог, гастроэнтеролог, гематолог, офтальмолог, пульмонолог, психиатр, уролог, дерматолог, акушер-гинеколог, отоларинголог; детей и подростков, дополнительно, — педиатр, хирург-ортопед, кардиоревматолог.

Наряду с обязательной программой, по показаниям и при необходимости, пациенты проходят консультативные обследования: хирурга-онколога, акушера-гинеколога, гинеколога-генетика, стоматолога.

Обязательные инструментально-диагностические исследования включают: ультразвуковые исследования органов брюшной полости, щитовидной железы, сердца, органов малого таза, электрокардиографию. По показаниям проводятся: электроэнцефалография, реоэнцефалография, реофаграфия, спирография, ультразвуковые исследования женских половых органов, молочных желез, мочевого пузыря, лимфоузлов сосудов шеи, нижних конечностей, почек, простаты, сосудов верхних конечностей, фиброколоноскопия, рентгеноскопия, рентгенография, аудиометрия, кольпоскопия, гастроскопия, бронхоскопия.

В комплексе лабораторно-диагностических исследований обязательными являются: общий анализ крови (28 показателей), биохимический анализ крови (44 показателя), иммунологический анализ крови (20 показателей), гормональный анализ крови (35 показателей), общий анализ мочи (16 показателей). Дополнительными являются цитологические исследования разных материалов, специальные анализы мочи, копрограмма, бактериологические исследования разных материалов.

Число пациентов, проходивших обследование за период с 1992 года по 2005 год и состоящих на учете в КЭР, представлено в табл. 3.

Неравномерность численности обследованных по годам обусловлена в основном тем, что отклик субъектов, желающих быть включенными в КЭР и проходить регулярно (раз в 2 года) обследования, оказался не одномоментным и не полным. Несмотря на это, данные, накопленные и продолжающие накапливаться в системе КЭР, уже сегодня обеспечивают возможность получать ценную информацию о медико-биологических последствиях аварии на ЧАЭС, как в плане эпидемиологии, так и в плане клиники, патогенеза заболеваний, диагностики и профилактики.

Основная проблема функционирования этой уникальной системы медицинского мониторинга состояния здоровья пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС — крайняя недостаточность бюджетного

Таблиця 3. Кількість пацієнтів, прошедших обстеження по программе клініко-епідеміологічного реєстра за період 1992–2005 г.

Годы	Взрослое отделение ПРР	Детское отделение ПРР
1992	511	705
1993	2842	1528
1994	2355	2334
1995	2828	2166
1996	3301	2554
1997	3402	2559
1998	3659	2645
1999	4038	2907
2000	4064	2706
2001	4182	3028
2002	4215	2959
2003	4263	2874
2004	4272	2959
2005	4388	3014

фінансування, особливо в частині модернізації обладнання, придбання матеріалів, реактивів і т. д.

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ РЕЄСТР

*А. Ю. Романенко, В. О. Бузунов, В. Г. Бебешко, О. А. П'ятак,
Г. Г. Бородай, Л. І. Краснікова, А. А. Гасанов, Ж. В. Усатенко*

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Представлено інформацію про клініко-епідеміологічний реєстр (КЕР), що функціонує на базі спеціалізованої поліклініки радіаційного реєстру ДУ “НЦРМ АМН України” з 1992 р. КЕР призначений для поглибленого вивчення впливу факторів Чорнобильської катастрофи на здоров'я постраждалих і є науковим підреєстром Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Комплексні періодичні медичні обстеження в системі КЕР проводяться у відповідності зі стандартизованим протоколом, збір і накопичення даних здійснюються за допомогою автоматизованої медико-інформаційної системи. На 05.11.2006 р. у дорослому відділенні КЕР перебувають на обліку 18923 осіб, у т.ч. учасників ЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. — 8153 чол., евакуйованих — 6958 осіб (дорослих на момент аварії 3000, дітей і підлітків на момент аварії 3958), жителів радіоактивно забруднених територій — 3812 осіб (дорослих на момент аварії 2073, дітей і підлітків на момент аварії 1739). У дитячому відділенні КЕР на обліку перебувають 13827 дітей. Дані, накопичені в системі КЕР, забезпечують можливість одержувати важливу інформацію про медико-біологічні наслідки аварії на ЧАЕС, як у плані епідеміології, так і в плані клініки, патогенезу захворювань, діагностики та профілактики.

Ключові слова: *Чорнобильська катастрофа, постраждале населення, реєстри, клініко-епідеміологічні дослідження, непухлинна патологія, ризик.*

CLINICAL-AND-EPIDEMIOLOGICAL REGISTRY

*A. Yu. Romanenko, V. O. Buzunov, V. G. Bebeshko, A. A. Pyatak,
G. G. Borodai, L. I. Krasnikova, A. A. Gasanov, Zh. V. Usatenko*

*SI "Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv*

Here we present the data on clinical-and-epidemiological registry (CER). The latter has been functioning since 1992 on the basis of specialized out-patient clinic of SI "Research Centre for Radiation Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine". Being scientific subregistry of the State Chornobyl Registry of Ukraine, CER is meant to carry out comprehensive study of the Chornobyl accident effects on survivors' health. In CER system, routine comprehensive medical examinations were performed in accordance with standardized protocol; data collection and storage were accomplished by computer-based medical-information system. To date of November 5, 2006, CER numbered 18,923 adults, including 8,153 Chornobyl clean-up workers of 1986–1987, 6,958 evacuees (there were 3,000 adults, 3,958 children and teenagers at the time of the accident), 3,812 inhabitants of radiocontaminated areas (there were 2,073 adults, 1,739 children and teenagers at the time of the accident). The number of children registered by CER was 13,827. The data accumulated within CER provide quite useful information on biological and health effects of the Chornobyl accident equally for epidemiology, clinical characteristics and pathogenesis of diseases, diagnostics and preventive measures.

Key words: *Chornobyl accident, suffered population registries, clinical-and-epidemiological study, pathology, risk.*

УДК 612.014.482:575.191

ВИЗНАЧЕННЯ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ РАДІОЧУТЛИВОСТІ ЛЮДИНИ З МЕТОЮ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ РАДІОГЕННОГО РАКУ

Н. М. Рябченко, Е. А. Дьоміна

*Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ*

Ключові слова: *індивідуальна радіочутливість, аберації хромосом, злаякісні новоутворення.*

Зростання захворюваності на злаякісні новоутворення (ЗН) в Україні значною мірою пов'язане з підвищенням канцерогенного, в тому числі променевого, навантаження на населення. Основною проблемою залишається пізнє виявлення ЗН в амбулаторно-поліклінічних закладах, що пов'язано як з низьким рівнем онкологічної настороги лікарів, так і недосконалою первинною профілактикою ЗН. В Україні дослідження професійного, в тому числі радіогенного раку, проводяться фрагментарно, відсутня реєстрація онкологічних захворювань професійного генезу. В зв'язку з цим увагу дослідників привертає питання визначення індивідуальної радіочутливості (ІР) здорових осіб з метою формування серед них груп підвищеного ризику виникнення радіогенного раку.

Одним із перспективних підходів до вивчення ІР людини є оцінка цитогенетичного ефекту в лімфоцитах периферичної крові (ЛПК), індукованого тестуючим опроміненням в найбільш радіочутливій стадії клітинного циклу (G_2 -assay) [1]. Цитогенетичні методи, засновані на аналізі аберацій хромосом, дозволяють одержати кількісну оцінку радіаційної дії на організм з урахуванням його індивідуальних особливостей. Радіобіологічною основою для застосування цитогенетичних методів є висока чутливість лімфоцитів крові, а також наявність специфічних для дії радіації хромосомних перебудов, які обґрунтовано пропонуються для використання в якості доклінічного маркера розвитку ЗН в розрахунках канцерогенного ризику при дії опромінення [2, 3]. Визначення ІР — це виявлення схильності геному індивідуума до радіаційно-індукованої дестабілізації. За допомогою цитогенетичних показників визначалась, в основному, ІР соматичних клітин пацієнтів із синдромами спадкової хромосомної нестабільності та онкологічних хворих [4, 5].

Робіт, присвячених визначенню ІР умовно здорових осіб на основі використання тестуючого опромінення ЛПК в G_2 -стадії та виконаних на репрезентативній вибірці, нам невідомо. Проте актуальність та практичне значення виконання таких робіт очевидні, оскільки вони дозволять всебічно прогнозувати потенційну канцерогенну небезпеку впливу іонізуючого випромінювання (ІВ) на людей, в основі якої лежить індукована нестабільність спадкового апарату.

Метою роботи було дослідження ІР здорових осіб з метою первинної профілактики формування віддалених наслідків радіаційної дії, в тому числі радіогенного раку.

Матеріали і методи дослідження. До групи цитогенетичного обстеження увійшли 103 практично здорові особи віком 21–52 роки, які проживають в м. Києві.

Культивування ЛПК донорів здійснювали за модифікованим напівмікрометодом [1, 6].

Тестуюче γ -опромінення культур ЛПК донорів здійснювали γ -променями ^{60}Co на терапевтичному апараті “Рокус” в дозі 1,5 Гр при потужності дози 1 Гр/хв на 46-й годині інкубації культур. Аналіз аберацій хромосом здійснювали в першому мітозі з розрахунку в середньому 200 метафаз на кожне спостереження.

Метод варіаційної статистики, застосований при вивченні розбіжностей між індивідуальними показниками ІР в групі здорових осіб, полягає в оцінці дисперсії середнього значення цитогенетичних показників ІР у вибірці, їх коефіцієнту варіації (CV) та нормальності розподілу. Розрахунок стандартного відхилення (σ) дозволив в рамках гіпотези про нормальний закон розподілу випадкової величини визначити 95,5% довірчий інтервал варіації досліджуваних параметрів як $\pm 1,96\sigma$ від їх середнього значення.

Результати та їх обговорення. Аналіз даних літератури та власний досвід вивчення радіочутливості хромосом протягом клітинного циклу і побудови калібрувальних кривих “стадія–ефект”, “доза–ефект” [7, 8] дозволив зробити висновок, що вивчення ІР здорових осіб має опиратися на найчутливіші часові точки циклу, пов’язані з метаболізмом у межах стадій (рис. 1). У відділі радіобіології ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького НАН України розроблено та апробовано схему цитогенетичного обстеження здорових осіб з використанням хромосомного тесту (G_2 -assay) та культури ЛПК цих осіб з метою оцінки їх ІР. Відповідно до розробленого таким чином протоколу, оцінку ІР здорових осіб доцільно виконувати за таких визначених умов (рис. 1, нижній рядок):

- тестуюче γ -опромінення культури ЛПК необхідно здійснювати на 46-й годині інкубації клітин, тобто в пізній G_2 -стадії мітотичного циклу.
- доза γ -опромінення складає 1,5 Гр за потужності 1 Гр/хв, що дозволяє аналізувати достатню кількість клітин та виявляти максимальну варіабельність цитогенетичних показників ІР;
- фіксація культури клітин на 52-й годині інкубації забезпечує метафазний аналіз, а саме: делецій хроматидного типу, в першому післяпроменевому мітозі.

Дослідження рівня аберацій має виконуватися в той термін, коли переважна більшість клітин ділиться в культурі вперше, оскільки в наступних мітозах частота аберацій хромосом знижується. Це пов'язано не тільки з елімінацією абераційних клітин, радіаційною затримкою мітозу, репродуктивною загибеллю клітин, а й зі змінами просторового розташування аберацій. Окрім цього, швидкість проходження наступних мітотичних циклів лімфоцитами в культурі залежить від індивідуальної імунореактивності людини.

Нижче показано, що за визначених умов тестуючого опромінення реєструється найбільший розмах індивідуальних значень цитогенетичних показників у обстежених донорів.

За тестуючого γ -опромінення (^{60}Co) в дозі 1,5 Гр культур ЛПК середнє групове значення загальної частоти аберацій хромосом становило $37,7 \pm 1,02$ на 100 проаналізованих метафаз. Найвища варіабельність експериментальних даних характерна для аберацій хроматидного типу ($CV=42,1\%$). В їх спектрі переважали одиночні фрагменти (делеції, $CV=37,5\%$). Вони склали в середньому по групі 84% від загального числа пошкоджень (у окремих донорів — до 95%), що дає можли-

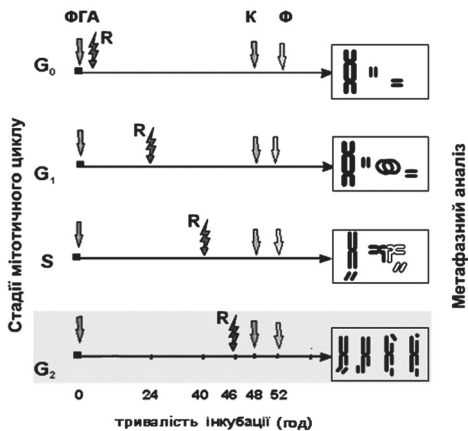


Рис. 1. Схема досліджень для визначення індивідуальної радіочутливості людини на хромосомному рівні лімфоцитів периферичної крові (ФГА — фітогемаглютинін, гамма-опромінення, К — колцемід, Ф — фіксація)

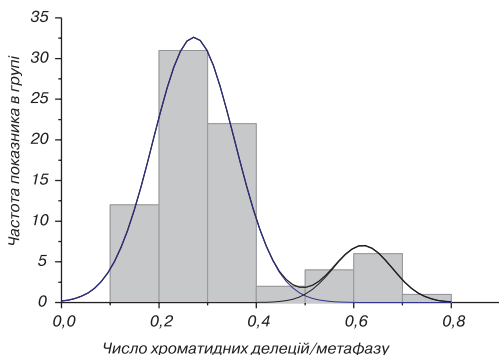


Рис. 2. Розподіл хроматидних делецій, індукованих тестуючим опроміненням ЛПК умовно здорових донорів в G_2 -стадії мітотичного циклу

вання підгруп з нормальною та підвищеною радіочутливістю, що мають різні механізми формування ІР хромосом. Кількісні розбіжності в цитогенетичних показниках ІР в цих підгрупах, перш за все, формуються за рахунок генетичної детермінованості [9]. Тому розроблений методичний підхід оцінки ІР на хромосомному рівні ЛПК людини дозволяє виявити осіб, генетично схильних до підвищеної радіочутливості.

Таким чином, використання запропонованого способу дозволило оцінити ІР в групі умовно здорових осіб та виявити серед них 12% осіб, що мають генетично детерміновану гіперчутливість до дії радіації.

Для практичного застосування розробленого нами хромосомного тесту визначення ІР умовно здорових осіб (G_2 -assay) запропоновано коефіцієнт ІР (K_{IP}), який дорівнює відношенню:

$$K_{IP} = M_{IP} / M, \quad (1)$$

де M_{IP} — рівень загального числа аберацій у індивідуума; M — граничні значення нормального показника ($M \pm 1,96\sigma$).

Очікується, що для гіперчутливих осіб радіаційно-індукований цитогенетичний ефект перевищує верхню межу діапазону варіації нормальних значень і завжди буде >1 , тоді як для гіпочутливих — ефект нижчий за нижню межу і $K_{IP} < 1$.

Виходячи з того, що підвищена радіаційно-індукована дестабілізація спадкового апарату соматичних клітин може слугувати прогностичним показником підвищеного канцерогенного ризику (розвитку

вість розглядати їх в якості специфічного показника радіочутливості хромосом, опромінених в G_2 -стадії.

Аналіз форм розподілів одержаних цитогенетичних показників, індукованих тестуючим опроміненням в G_2 -стадії мітотичного циклу, виявив невідповідність одержаного розподілу нормальному, а також його бімодальний характер. Бімодальність розподілів свідчить про неоднорідність обстеженої групи, тобто існу-

радіогенного раку), а цитогенетичні методи поки що залишаються трудомісткими та дорогими для виконання епідеміологічних досліджень, ми наводимо перелік показань для першочергових цитогенетичних обстежень умовно здорових осіб з метою виявлення серед них гіперчутливих до дії радіації, що дозволяє значно звужити контингент для визначення ІР: при підборі кадрів для обслуговування підприємств атомної енергетики; для обстеження працівників атомних підприємств; при повторних рентгенологічних обстеженнях осіб зі спадковою онкообтяженістю а також пацієнтів з хронічними захворюваннями, з ослабленим імунітетом, при тривалих контрастних обстеженнях (наприклад, іригоскопії, катетеризації судин, комп'ютерній томографії тощо); при вирішенні питань безпеки проживання родин зі спадковою онкологічною обтяженістю на радіаційно-забруднених територіях; в якості компоненти диспансерного обстеження медичних працівників, які працюють в галузях, пов'язаних з впливом іонізуючого випромінювання, в першу чергу, рентгенологів, радіологів.

Перед проведенням цитогенетичного скринінгу доцільно проводити спеціальне анкетування, що дозволить одержувати додаткову інформацію про кожну обстежену особу: професійний контакт із джерелами ІВ, рентгенорадіологічні процедури, шкідливі звички, спадкову онкообтяженість тощо. Такі дані необхідні для інтерпретації результатів цитогенетичного обстеження та коректної оцінки ІР.

Висновок. Використання розробленого та апробованого способу оцінки ІР умовно здорових осіб (G_2 -assay) дозволяє виявити серед них гіперчутливих до дії радіаційного чинника, що буде сприяти підвищенню ефективності первинної профілактики радіогенного раку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дьоміна Е. А., Дружина М. О., Рябченко Н. М. Індивідуальна радіочутливість людини. — К.: Логос, 2006. — 126 с.
2. Мазурик В. К., Михайлов В. Ф. Молекулярная эпидемиология отдаленных радиационных эффектов // Радиационная биология. Радиэкология. — 2004. — Т. 44, № 3. — С. 296–311.
3. Dyomina E. A. Estimation of individual relative risk of malignancies on the basis of the cytogenetic examination data of liquidators of consequences of the Chernobyl nuclear power plant accident // Int. J. Radiat. Medicine. — 2003. — Vol. 5, No 1–2. — P. 99–103.
4. Leong T., Borg M., McKay M. Clinical and cellular radiosensitivity in inherited human syndromes // Clinical Oncol. — 2004. — Vol. 16. — P. 206–209.
5. Chromosomal radiosensitivity in G_2 -phase lymphocytes identifies breast cancer patients with distinctive tumour characteristics / A. C. Riches, P. E. Bryant, C. M. Steel et al. // Br. J. Cancer. — 2001. — Vol. 85, No 8. — P. 1157–1161.

6. Дьоміна Е. А., Рябченко Н. М. Оцінка індивідуальної радіочутливості умовно здорових осіб на основі розробленої схеми цитогенетичного обстеження // Лаб. діагностика. — 2006. — № 2 (36). — С. 30–34.
7. Севанькаєв А. В. Радиочувствительность хромосом лимфоцитов человека в митотическом цикле. — М.: Энергоатомиздат, 1987. — 160 с.
8. Деміна Э. А. Кривые доза–эффект при гамма-воздействии в различных стадиях митотического цикла культуры лимфоцитов человека // Радиобиология. — 1987. — Т. 27, № 3. — С. 428.
9. Genetic susceptibility to radiation. Which impact on medical practice? / C. Alapetite, J. M. Cosset, M. H. Bourguignon, R. Masse // Q. J. Nucl. Med. — 2005. — Vol. 44. — No 4. — P. 347–354.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАДИОГЕННОГО РАКА

Н. Н. Рябченко, Э. А. Деміна

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев*

Разработан и апробирован цитогенетический способ оценки индивидуальной радиочувствительности условно здоровых лиц, с целью выявления среди них гиперчувствительных к радиации. Представленные методический подход и показания для первоочередного обследования отдельных категорий населения будут способствовать первичной профилактике отдаленных последствий влияния радиации на организм человека, в том числе — радиогенного рака.

Ключевые слова: *индивидуальная радиочувствительность, абerrации хромосом, злокачественные новообразования.*

DETERMINATION OF HUMAN INDIVIDUAL RADIOSENSITIVITY WITH THE AIM OF THE PRIMARY PREVENTION OF RADIOGENIC CANCER

N. M. Ryabchenko, E. A. Dyomina

*Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology
of NAS of Ukraine, Kyiv*

With the aim of the determination of persons hypersensitive to radiation among healthy individuals a cytogenetic method of individual radiosensitivity estimation was developed and tested. Presented approach and indications for the prime examinations of separate population categories will promote primary prevention of the remote radiation influences on human organism, including radiogenic cancer.

Key words: *individual radiosensitivity, chromosome aberrations, malignant formations.*

УДК 616.441-006:615.849:616-089.168:616-001.28

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ВІДДАЛЕННОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКІ ОПРОМІНЕНІ ТА НЕОПРОМІНЕНІ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

О. В. Тепла¹, О. М. Коваленко¹, О. С. Ларін², М. Б. Горобейко²

¹ ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”,

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Ключові слова: аварія на ЧАЕС, диференційований рак щитоподібної залози, тиреоїдектомія, радіойодтерапія, рецидив диференційованого раку щитоподібної залози.

Опромінення, як відомо, є визнаним фактором ризику виникнення раку щитоподібної залози (РЩЗ). Зокрема, при зовнішньому опроміненні голови та шиї в дитячому віці виявлений більш екстенсивний ріст пухлини на момент встановлення діагнозу, достовірно частіше виникає екстратиреоїдне розповсюдження та залучення обох часток щитоподібної залози (ЩЗ) [1]. Аналогічні дані щодо високого біологічного потенціалу злякисності були отримані при дослідженні післячорнобильського РЩЗ серед дитячого та підліткового населення України в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України [2]. Як свідчать результати досліджень останніх років, проведених в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, у ліквідаторів аварії на ЧАЕС спостерігалась більш висока частота мультифокального росту (45%), екстратиреоїдної інвазії (48%) і регіонарних метастазів (63%) [3]. Визнано, що від 70 до 97% випадків РЩЗ внаслідок опромінення представлені папілярними карциномами [4]. Немає єдиної точки зору стосовно особливостей перебігу радіоіндукованого раку порівняно зі спорадичним. У когорти пацієнтів, які зазнали впливу зовнішнього опромінення у дитячому віці, відмічена вища частота рецидиву, ніж у неопроміненних хворих [5, 6]. Навпаки, в інших дослідженнях показники частоти рецидиву і смертності від радіоіндукованого РЩЗ не відрізняються від таких серед неопроміненних хворих [1, 7–9]. Але в цих публікаціях мова йде про рак, що виник

після променевої терапії, яка була проведена в дитячому віці. Крім того, у опромінених хворих з диференційованим раком щитоподібної залози (ДРЩЗ) А.В. Schneider [7] не виявив впливу об'єму хірургічного втручання і проведення радіойодтерапії на виникнення рецидивів РЩЗ. Проте інші дослідники вказують, що найкращі результати забезпечують тотальна тиреоїдектомія в комбінації з радіойодтерапією [5].

Мета дослідження: порівняння частоти рецидиву ДРЩЗ та факторів, що на неї впливають, серед хворих, які не зазнали та зазнали впливу негативних наслідків аварії на ЧАЕС.

Матеріали та методи дослідження. В дослідження залучено 177 хворих на диференційований РЩЗ, потерпілих внаслідок аварії на ЧАЕС, які проходять регулярне обстеження у відділенні радіаційної ендокринології ДУ “НЦРМ АМН України”. Ліквідаторів “йодного” періоду — 42 особи, ліквідаторів “нейодного” періоду — 23, евакуйованих з Прип'яті та 30-кілометрової зони відчуження — 36, жителів контрольованих територій — 76. Групу порівняння склали 115 випадково вибраних хворих на ДРЩЗ, які були прооперовані і проходять обстеження в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин (УНПЦЕХ). Вони не зазнали впливу опромінення внаслідок променевої терапії або аварії на ЧАЕС. Обидві групи хворих були порівнянні за віком на час захворювання, співвідношенням чоловіків і жінок, гістологічними формами ДРЩЗ, середнім терміном спостереження, стадіями ДРЩЗ і процентним співвідношенням хворих, котрим була виконана тотальна тиреоїдектомія, проведена радіойодтерапія. Хворі обох груп отримували ТТГ-супресивну терапію. Загальна характеристика обох груп наведена в табл. 1. Для виявлення рецидиву ДРЩЗ виконували:

- ультразвукове (УЗ) дослідження шиї в проекції видаленої щитоподібної залози та регіонарних лімфатичних вузлів;
- тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію за наявності клінічних і УЗ-ознак рецидиву;
- діагностичну сцинтиграфію з Na^{131}I (у Інституті онкології АМН України або Київському міському онкологічному центрі) впродовж перших двох років після первинного лікування 1–2 рази на рік; у наступні 5 років — 1 раз на рік, а після цього періоду — 1 раз на 5 років, а також кожного разу при підйомі рівня тиреоглобуліну (ТГ);
- вимірювання рівня ТГ 1–2 рази на рік імунофлюоресцентним методом за допомогою апарату 1244 DELFIA Fluorometer Wallac (Фінляндія) на тлі терапії L-тироксином та при її відміні з одночасним

Таблиця 1. Загальна характеристика груп опромінених і неопромінених хворих на диференційований рак щитоподібної залози

Показники	Опромінені n=177	Неопромінені n=115	p	
Середній вік на момент захворювання	42,5±1,2	44,5±1,3	>0,1	
Співвідношення жінок і чоловіків	0,58	0,51	>0,1	
Кількість хворих на фолікулярний рак	27 (15,3%)	20 (17,4%)	>0,1	
Кількість хворих на папілярний рак	150 (84,7%)	95 (82,6%)	>0,1	
Середній термін спостереження	7,5±0,3	7,1±0,2	>0,1	
Кількість хворих, яким виконана тотальна тиреоїдектомія	96 (54,2%)	74 (64,3%)	>0,05	
Хірургічне лікування, доповнене радіоїодтерапією	84 (47,5%)	57 (49,6%)	>0,1	
Стадія захворювання за TNM	T ₁ N ₀ M ₀	52 (29,4%)	31 (27,0%)	>0,1
	T ₁ N ₁ M ₀	1 (0,6%)	1 (0,9%)	>0,1
	T ₂ N ₀ M ₀	47 (26,6%)	38 (33,0%)	>0,1
	T ₂ N _{1a-b} M ₀	19 (10,7%)	10 (8,7%)	>0,1
	T ₃ N ₀ M ₀	31 (17,5%)	24 (20,9%)	>0,1
	T ₃ N _{1a-b} M ₀	27 (15,3%)	11 (9,6%)	>0,1

визначенням рівня антитіл до ТГ радіоімунометричним методом (Immunotech, Чехія).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету аналізу даних Microsoft Excel 2000 (9.0.2812). Критичний рівень значущості при перевірці статистичної гіпотези у даному дослідженні приймався рівним 0,05. Результати наводили як вибіркове середнє ± похибка середнього ($M \pm m$). Для оцінки достовірності різниці результатів вимірювань використовували двовибірковий t-критерій.

Результати дослідження та їх обговорення. Рецидив раку виник у 25 (14,1%) хворих на ДРЖЗ, які зазнали опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС. Серед групи неопромінених рецидив виявлений у 12 (10,4%) пацієнтів ($p > 0,1$). Частота рецидивів серед опромінених суттєво не відрізняється від даних, отриманих іншими авторами [7]. Локалізація рецидивів представлена в табл. 2.

Таблиця 2. Локалізація рецидивів та їх гістологічні форми в порівнюваних групах

Характер рецидивів	Кількість хворих		Гістологічна форма			
			Папілярний		Фолікулярний	
	Опромінені n=177	Неопромінені n=115	Опромінені n=150	Неопромінені n=95	Опромінені n=27	Неопромінені n=20
Локальні	5 (2,8%)	2 (1,7%)	2 (1,3%)	1 (1,1%)	3 (11,1%)	1 (5,0%)
Регіонарні	15 (8,5%)	4 (3,5%)	11 (7,3%)	3 (3,2%)	3+1** (14,8%)	1 (5,0%)
Регіонарні + локальні	2 (1,1%)	5 (4,3%)	2 (1,3%)	1 (1,1%)	0 (0%)*	4 (20,0%)*
Віддалені метастази	3 (1,7%)	1 (0,9%)	2 (1,3%)	0 (0%)	1+1** (7,4%)	1 (5,0%)
Загальна кількість	25 (14,1%)	12 (10,4%)	17 (11,3%)	5 (5,3%)	7+1** (29,6%)	7 (35,0%)

Примітки: * — $p < 0,05$, у всіх інших випадках $p > 0,05$; ** — поєднання регіонарного рецидиву і віддалених метастазів.

Локалізація та гістологічні форми рецидивів у представників обох груп суттєво не відрізнялися, за винятком достовірно більшої частоти змішаних рецидивів фолікулярного раку серед неопромінених хворих.

Термін виникнення рецидивів в опроміненій групі коливався від 1 до 17 років. В середньому — $(4,8 \pm 0,8)$ років. В неопроміненій групі відповідно — 1–16 років, в середньому — $(3,7 \pm 1,2)$ років ($p > 0,1$).

В обох обстежених групах (табл. 3) частота виникнення локального рецидиву була достовірно більшою після виконання гемітиреоїдектомії, ніж після субтотальних або тотальних тиреоїдектомій ($p < 0,05$). Не виявлено достовірної різниці в частоті виникнення локальних рецидивів після тотальної і субтотальної тиреоїдектомії як в групі опромінених, так і в групі неопромінених ($p > 0,1$). В обох групах була відсутня залежність між частотою виникнення регіонарних рецидивів, віддалених метастазів і об'ємом резекції ЩЗ ($p > 0,1$). Слід зазначити, що хворі на ДРЩЗ, котрим була виконана субкапсулярна і екстракапсулярна тотальна тиреоїдектомія в УНПЦЕХ при проведенні підрахунків були об'єднані в одну групу, тому що стосовно групи опромінених не було

Таблиця 3. Частота виникнення рецидивів ДРЩЗ в залежності від об'єму резекції ЩЗ в порівнюваних групах

Характер рецидивів	Об'єм резекції					
	Гемитиреоїдектомія		Субтотальна тиреоїдектомія		Тотальна тиреоїдектомія	
	Опромінені n=24	Неопромінені n=18	Опромінені n=57	Неопромінені. N=23	Опромінені n=96	Неопромінені n=74
Локальні	4+1* (20,8%)	3+2* (27,8%)	1+1* (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)	2* (2,7%)
Регіонарні	2+1* (12,5%)	2* (11,1%)	5+1* (10,5%)	1 (4,3%)	7+1** (8,3%)	3+2* (6,8%)
Віддалені метастази	2 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,3%)	1+1** (1,0%)	0 (0%)
Загальна кількість	8+1* (37,5%)	3+2* (27,8%)	6+1* (12,3%)	2 (8,7%)	8+1** (9,4%)	3+2* (6,8%)

Примітки: * — випадки поєднання локального і регіонарного рецидиву розглядалися кожний як 1 локальний і 1 регіонарний рецидив та були внесені у відповідні графі; ** — поєднання регіонарного рецидиву і віддалених метастазів.

достатньо інформації щодо методу проведення тотальної тиреоїдектомії. Серед неопромінених хворих на ДРЩЗ, яким проведена тотальна екстракапсулярна тиреоїдектомія в УНПЦЕХ (30 пацієнтів) не виявлено ані локальних, ані регіонарних рецидивів.

За даними уніваріантного аналізу спостерігається більш сприятливий перебіг ДРЩЗ при поєднанні хірургічного втручання з радіоїодтерапією в групах опромінених і неопромінених хворих (рис. 1).

Отримані результати знаходяться у відповідності з даними, опублікованими у звіті експертної групи “Health” Всесвітньої організації охорони здоров'я у зв'язку з 20-річчям Чорнобильської катастрофи, в якому зазначено, що радіоіндукований РЩЗ не відрізняється за розмірами, симптомами і агре-

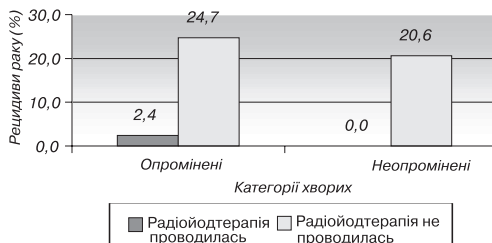


Рис. 1. Частота рецидиву ДРЩЗ в залежності від проведення радіоїодтерапії

сивністю від спорадичного РЩЗ [9]. В нашому дослідженні середній термін спостереження становив близько 7 років. Враховуючи ймовірність виникнення рецидивів після 20–45 років з моменту оперативного лікування, вважаємо доцільним вивчення перебігу ДРЩЗ у хворих, які були опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС, в більш пізні строки.

Висновки.

1. Частота і характер рецидивів серед хворих на ДРЩЗ в обох досліджуваних групах достовірно не відрізнялись.

2. Не знайдено суттєвої різниці в терміні виникнення рецидивів у представників обох груп.

3. Більш радикальний хірургічний підхід в поєднанні з радіоїод-терапією зменшував частоту рецидивів в опроміненій групі так само, як і в неопроміненій.

4. Віддалений післяопераційний перебіг ДРЩЗ у опроміненних і неопроміненних внаслідок аварії на ЧАЕС хворих не має принципових розбіжностей при однакових об'ємах резекції ЩЗ і використанні радіоїодтерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Samaan N. A., Schultz P. N., Ordones N. G.* A comparison of thyroid carcinoma in those who have and have not head and neck irradiation in childhood // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1987. — Vol. 64, № 2. — P. 219–223.
2. *Тронько Н. Д.* Щитовидная железа и радиация (фундаментальные и прикладные аспекты: 20 лет после аварии на Чернобыльской АЭС) // Міжнар. ендокринологічний журн. — 2006.. — Т. 2, № 4. — С. 15–22.
3. Алгоритм обстеження та лікування дорослих хворих на рак щитоподібної залози, з числа ліквідаторів аварії на ЧАЕС: Метод. рекомендації / Міністерство з питань надзвичайних ситуацій України, Український науково-практичний центр ендокринологічної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин. — К., 2004. — 46 с.
4. *Schlumberge M., Pacini F.* Thyroid tumors. — Paris: Nucleon, 1999. — 316 p.
5. Surgical therapy of the thyroid papillary carcinoma in children: experience with 56 patients or=16 years old / *C. Spinelli, A. Bertocchini, A. Antonelli, P. Miccoli* // *J. Pediatr. Surg.* — 2004. — Vol. 39, № 10. — P. 1500–1505.
6. *McGregor L. M., Rosoff P. M.* Follicle-derived thyroid cancer in young people: the Duke experience // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2001. — Vol. 18, № 2. — P. 89–100.
7. Radiation-induced thyroid carcinoma: clinical course and results of therapy in 296 patients / *F. B. Schneider, W. Recant, S. M. Pinsky et al.* // *Ann. Intern. Med.* — 1986. — Vol. 105. — P. 405–412.
8. *Furlan J. C., Rosen I. B.* Prognostic relevance of previous exposure to ionizing radiation in well-differentiated thyroid cancer // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2004. — Vol. 389, № 3. — P. 198–203.
9. *Viswanathan K., Gierlowski T. C., Schneider A. B.* Childhood thyroid cancer. Characteristics and long-term outcome in children irradiated for benign conditions of the head and neck // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1994. — Vol. 148, № 3. — P. 260–265.
10. *Bennett B., Repacholi M., Carr Z.* Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group “Health”. — Geneva, 2006. — P. 36.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ОТДАЛЕННОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, КОТОРЫЕ БЫЛИ И НЕ БЫЛИ ОБЛУЧЕНЫ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС

Е. В. Теплая¹, А. Н. Коваленко¹, А. С. Ларин², М. В. Горобейко²

¹ ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”,

² Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Анализ течения отдаленного послеоперационного периода у больных с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЗ) проведен на основе сравнения частоты рецидива заболевания в группе 117 облученных вследствие аварии на ЧАЭС и 115 необлученных пациентов. Оценено влияние объема резекции щитовидной железы и проведения радиойодтерапии в обеих группах. Частота и характер рецидивов у пациентов обеих исследуемых групп достоверно не отличались; не найдено значимых отличий в сроках возникновения рецидивов у пациентов обеих групп; более радикальный хирургический подход в сочетании с радиойодтерапией уменьшал частоту рецидива как в группе облученных, так и в группе сравнения; течение отдаленного послеоперационного периода у облученных и необлученных пациентов не имеет принципиальных различий при одинаковых объемах резекции щитовидной железы и выполнении радиойодтерапии.

Ключевые слова: авария на ЧАЭС, дифференцированный рак щитовидной железы, тиреоидэктомия, радиойодтерапия, рецидив дифференцированного рака щитовидной железы.

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF POSTOPERATIVE REMOTE COURSE IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER, WHO WERE OR WERE NOT IRRADIATED AFTER THE CHORNOBYL NUCLEAR POWER PLANT ACCIDENT

O. V. Tepla¹, O. M. Kovalenko¹, O. C. Larin², M. V. Gorobeyko²

¹ SI “Research Centre for Radiation Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine”

² Ukrainian Scientific-Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Kyiv

The comparison of recurrence rate of differentiated thyroid cancer in irradiated and non-irradiated patients was carried out to analyse the postoperative remote course. It was estimated the influence of an extent of the surgery and significance of the radioiodine therapy in both groups of patients. The group of irradiated patients included 177 persons affected by the Chernobyl accident with differentiated thyroid cancer. The control group was formed from accidentally chosen patients without history of irradiation. The groups were similar by age, sex, histological type of lesion and average period of observation and had the same distributions of surgical procedures, and number of patients who received radioactive iodine as part of their initial treatment. The neck ultrasonography in the place of removed thyroid and regional lymphatic nodes, fine needle aspiration biopsy of thyroid, diagnostic scintigraphy with Na¹³¹I and measuring of thyroglobuline were performed to detect the recurrence. Conclusions: the rate and type of recurrence were similar in both groups; it was not found difference in the terms of recurrences in both groups; more radical surgical approach in combination with radioiodinotherapy diminished the recurrence rate both in group of irradiated and in group of non-irradiated patients; postoperative remote course was the similar in both groups in case of the equal extent of surgery and proportion of patients who received radioiodinotherapy.

Key words: Chernobyl accident, differentiated thyroid cancer, thyroidectomy, radioiodinotherapy, recurrence of differentiated thyroid cancer.

УДК 616-036.22-093: 616-036.88-055.1:616-001.28

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СМЕРТНОСТІ ВІД НЕПУХЛИННИХ ХВОРОБ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

В. М. Терещенко, В. О. Бузунов, Н. І. Стрій

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Ключові слова: УЛНА на ЧАЕС (чоловіки), доза опромінення, стан здоров'я, епідеміологічні дослідження, смертність від непухлинних хвороб, відносний ризик смертності, ексцес відносного ризику смертності, вікова група.

Після Чорнобильської катастрофи сформувалась особлива категорія постраждалого населення — учасники ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС. Особливість цього контингенту визначається його численністю, широким діапазоном доз опромінення, а також тим, що поряд з радіаційним фактором, в період виконання аварійних робіт, на них діяв спектр негативних чинників нерадіаційної природи (психоемоційне та фізичне перенапруження, підвищена концентрація важких металів та інші).

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про негативні зміни у стані здоров'я УЛНА за роки, що пройшли після аварії, — високий рівень захворюваності та смертності від непухлинних хвороб [1, 2].

Мета дослідження — вивчення особливостей формування смертності від непухлинних хвороб в УЛНА на ЧАЕС в динаміці 1988–2003 рр. та визначення пріоритетних форм патологій, які дають вагомий внесок в причини смертності.

Матеріал і методи дослідження. В роботі використано когортний метод дослідження. Досліджувана когорта становить 68 145 УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. (чоловіки), що перебувають на обліку в Державному реєстрі України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (ДРУ), мають дози зовнішнього опромінення всього тіла і проходили щорічні медичні обстеження впродовж всього періоду спостереження.

Епідеміологічний аналіз смертності в досліджуваній когорті проводили у вікових групах <40 та ≥40 років на момент обстеження. Кількіс-

Таблиця 1. Кількісний розподіл УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. досліджуваної когорти за віком на момент участі в ЛНА (за даними ДРУ)

Кількість УЛНА досліджуваної когорти, осіб	Вікова група, років				
	18–29	30–39	40–49	50–59	60 і більше
68145	30102	29590	5456	2597	400

ний розподіл УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. за віком на момент участі в ліквідації наслідків аварії наведено в табл. 1 (за даними ДРУ).

Основну чисельність когорти становлять УЛНА, вік яких на момент участі в ліквідації наслідків аварії знаходився в межах 18–49 років (95,6%). У віці <40 років згруповано 87,6% осіб із досліджуваної когорти, у віці ≥ 40 років — 12,4%.

Розподіл УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. в залежності від дози зовнішнього опромінення всього тіла наведено на рис. 1.

В інтервалі доз зовнішнього опромінення всього тіла 0,05–0,249 Гр знаходиться 77,8% УЛНА 1986–1987 рр., 11,4% мають дози опромінення <0,05 Гр і 10,8% — 0,25–0,7 Гр. За контроль прийнята група УЛНА з дозою зовнішнього опромінення всього тіла <0,05 Гр.

Для розробки моделей розрахунку радіаційних ризиків смертності від непухлинних хвороб УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. був викорис-

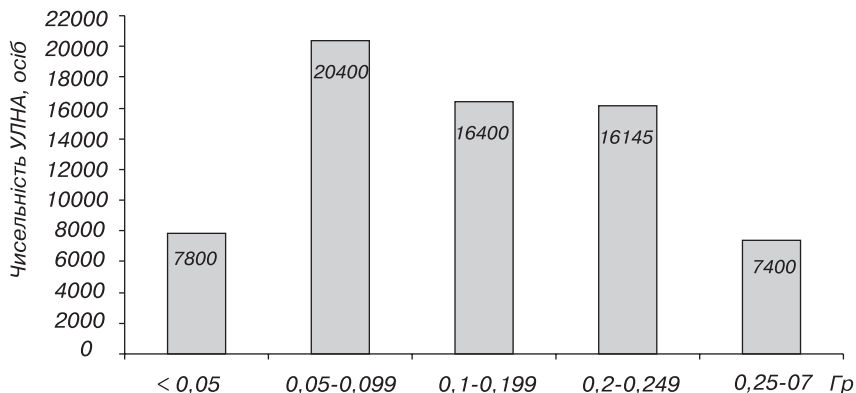


Рис. 1. Розподіл УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. (чоловіки) в залежності від дози зовнішнього опромінення всього тіла (за даними ДРУ)

таний багатомірний аналіз — модель множинної логістичної регресії [3]. При побудові логістичних моделей захворюваності основним методом для отримання статистичних оцінок параметрів моделі є метод максимальної правдоподібності:

$$L(\beta) = \sum [\rho \ln(Y) + (1 - \rho) \ln(1 - Y)], \quad (1.1)$$

де $L(\beta)$ — функція максимальної правдоподібності; ρ — вихідна змінна (відгук); Y — очікувана імовірність захворювання, яка визначається як:

$$Y = e^{\beta z} / (1 + e^{\beta z}), \quad (1.2)$$

де β — вектор регресійних коефіцієнтів; z — вектор факторів.

Для подальшого аналізу були використані пакети статистичних програм SYSTAT, EPICURE, EGRET.

Результати дослідження та їх обговорення. Головним показником здоров'я популяції є середня тривалість життя, опосередкованим показником якої служить коефіцієнт смертності. Проведені нами дослідження (рис. 2) свідчать, що в період з 1988 по 1998 рр. спостерігається щорічне зростання загального рівня смертності від непухлинних хвороб в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. За цей проміжок часу рівень загальної смертності в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. зріс у 4 рази і становив 8,5 ‰ (1998 р.). В 2002–2003 рр. відзначається пік смертності (10 ‰), який пов'язаний, у тому числі, і з постарінням осіб досліджуваної когорти.

Аналіз причин смертності від непухлинних хвороб (табл. 2) показує, що суттєвий вплив на розвиток смертності мають хвороби системи кровообігу, органів травлення та ендокринної системи.

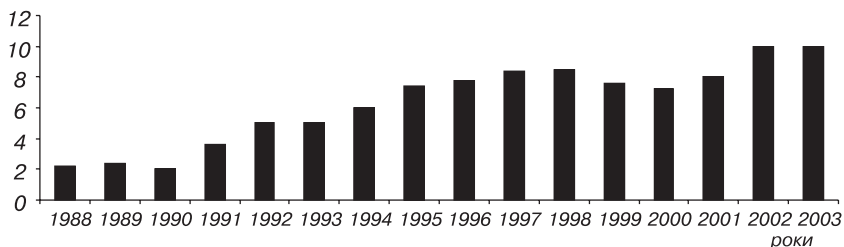


Рис. 2. Динаміка рівня загальної смертності від непухлинних хвороб в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. за 1988–2003 рр.

Таблиця 2. Динаміка смертності (%) від непухлинних хвороб в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. за період 1988–2003 рр.

Роки спостереження	КЛАСИ ХВОРОБ									
	Ендокринної системи	Крові і крово-творних органів	Психічні розлади	Нервової системи і органів чуття	Системи кровообігу	Органів дихання	Органів травлення	Сечостатевої системи	Шкіри і підшкірної клітковини	Кістково-м'язової системи
	Код МКХ-9									
	240,0–279,9	280,0–289,9	290,0–319,9	320,0–389,9	390,0–459,9	460,0–519,9	520,0–579,9	580,0–629,9	680,0–709,9	710,0–739,9
1988	0,1	—	0,5	0,3	3,1	0,5	0,3	—	—	—
1989	0,3	—	0,3	0,2	5,7	0,3	0,6	—	—	—
1990	0,1	—	0,1	—	6,8	0,4	0,7	0,3	—	—
1991	0,4	—	0,4	0,8	8,5	0,7	1,6	0,7	—	—
1992	0,1	—	0,6	1,3	13,4	0,6	2,6	0,4	—	—
1993	0,4	—	0,9	0,7	12,6	1,0	1,9	0,2	—	—
1994	0,3	—	1,0	0,9	17,8	1,4	2,4	0,4	—	—
1995	0,3	—	0,9	2,9	30,6	3,8	4,9	0,8	—	—
1996	7,5	—	1,4	2,7	23,0	2,3	6,5	0,9	—	—
1997	1,5	—	1,7	1,7	35,7	3,2	7,2	1,1	—	—
1998	0,4	—	0,8	2,3	39,5	3,3	7,4	1,1	—	—
1999	0,12	0,02	0,14	0,35	5,2	0,6	2,8	0,12	0,03	0,1
2000	0,19	0,01	0,11	0,34	11,8	0,6	2,0	0,15	0,05	0,1
2001	0,86	0,01	0,17	0,36	15,6	0,7	4,0	0,10	0,01	0,1
2002	4,2	0,02	0,04	2,9	44,4	0,5	10,7	0,1	0,05	0,09
2003	4,6	—	0,12	2,3	46,2	0,8	11,1	0,12	0,03	0,11

Проведений аналіз емпіричних ризиків (табл. 3) смертності показав, що лише за окремими класами непухлинних хвороб (система кровообігу, органи дихання, травлення та загальна смертність від непухлинних хвороб) ризики смертності мають статистично ($p < 0,05$) достовірні значення.

Таблиця 3. Емпіричні відносні ризики (RR) окремих класів та загальної смертності від непухлинних хвороб за 2003 р.

Класи хвороб	Емпіричний відносний ризик (RR) смертності			
	0,2–0,249 Гр		0,25–0,7 Гр	
	<40 років	≥40 років	<40 років	≥40 років
Смертність від хвороб системи кровообігу	1,5 (1,1; 1,7)	1,6 (1,2; 1,9)	1,5 (1,2; 2,2)	2,1 (1,3; 2,5)
Смертність від хвороб органів дихання	1,2 (1,01; 1,3)	1,4 (1,1; 1,6)	1,15 (1,02; 1,21)	1,6 (1,3; 1,9)
Смертність від хвороб органів травлення	1,23 (1,15; 1,35)	1,3 (1,1; 1,7)	1,35 (1,2; 1,56)	1,7 (1,2; 2,05)
Загальний рівень смертності від непухлинних хвороб	1,2 (1,1; 1,6)	1,5 (1,2; 1,8)	1,3 (1,2; 1,9)	1,8 (1,4; 2,1)

Використовуючи метод багатомірного аналізу [3], було проведено математичне моделювання відносного ризику (RR) смертності від вказаних класів непухлинної захворюваності в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. Отримані результати показали, що на даному етапі дослідження адекватні моделі отримані лише для смертності від хвороб системи кровообігу (модель 1.3) та загального рівня смертності від непухлинних хвороб (модель 1.4).

Смертність від хвороб системи кровообігу

$$RR = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \sqrt{(\text{doza} \cdot \text{vozr} + \beta_2/\text{time})})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \sqrt{(\text{doza} \cdot \text{vozr} + \beta_2/\text{time})})}. \quad (1.3)$$

Загальна смертність від непухлинних хвороб

$$RR = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \text{doza} \cdot \text{time} + \beta_2 \sqrt{(\text{doza} \cdot \text{vozr})})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \text{doza} + \beta_2 \sqrt{(\text{doza} \cdot \text{vozr})})}. \quad (1.4)$$

За математичними моделями (1.3, 1.4) проведено розрахунки коефіцієнтів відносного ризику розвитку загального рівня смертності від непухлинних хвороб та смертності від хвороб системи кровообігу. Отримані результати наведені на рис. 3, 4.

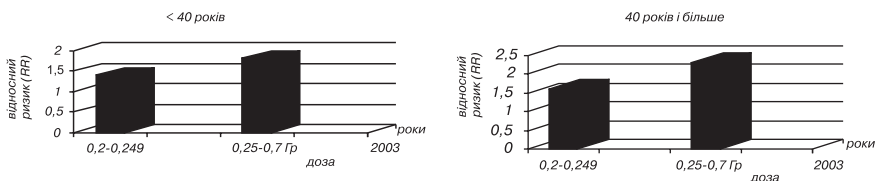


Рис. 3. Відносний ризик (RR) смертності від хвороб системи кровообігу в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. в залежності від віку на момент обстеження і дози зовнішнього опромінення всього тіла за 2003 р.

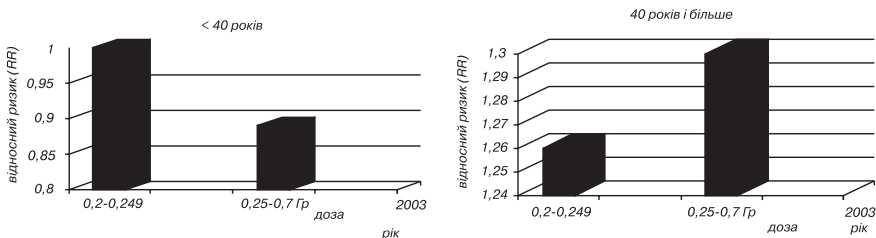


Рис. 4. Відносний ризик (RR) загального рівня смертності від непухлинних хвороб в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. в залежності від віку на момент обстеження і дози зовнішнього опромінення всього тіла за 2003 р.

Проведений аналіз показує, що достовірний відносний ризик отримано для смертності від хвороб системи кровообігу (рис. 3) при всіх розглянутих факторах та загальної смертності у віці ≥ 40 років (рис. 4). В обох випадках коефіцієнти для RR розвитку смертності за доз зовнішнього опромінення всього тіла в межах 0,25–0,7 Гр вищі, ніж за доз $< 0,25$ Гр.

В табл. 4 наведено результати оцінки параметрів дозової залежності (ERR) загальної смертності та смертності від хвороб системи кровообігу в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр.

Із табл. 4 видно, що статистично значима дозова залежність отримана як для загальної смертності у віковій групі старше 40 років ($p < 0,001$), так і для смертності від хвороб системи кровообігу ($p < 0,001$) незалежно від розглянутої дози опромінення і віку УЛНА на момент обстеження.

Таблиця 4. Оцінка параметрів дозової залежності (ERR) загальної смертності та смертності від хвороб системи кровообігу в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. за 2003 р.

Смертність	Експес відносного ризику – ERR (1/Гр)			
	0,2–0,249 Гр		0,25–0,7 Гр	
	<40 років	≥40 років	<40 років	≥40 років
Загальний рівень смертності від непухлинних хвороб	не достовірно	0,44 (0,22;0,60)	не достовірно	0,64 (0,42;0,88)
Смертність від хвороб системи кровообігу	0,89 (0,63;1,1)	0,64 (0,5;0,8)	1,1 (0,83;1,41)	0,88 (0,66;1,1)

Висновки.

1. Дослідження динаміки рівня загальної смертності від непухлинних хвороб УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. відзначили щорічне зростання її показників за період 1988–1998 рр. з 2 % до 8,5 % відповідно, в 2002–2003 рр. — до 10 %.

2. Суттєвий вплив на формування смертності мають хвороби системи кровообігу, органів травлення та ендокринної системи.

3. Проведений з використанням математичного моделювання аналіз дозової залежності смертності від непухлинних хвороб дозволив встановити статистично достовірну залежність як рівня загальної смертності від непухлинних хвороб в УЛНА віком ≥ 40 років на момент обстеження, так і смертності від захворювань системи кровообігу незалежно від віку.

4. Подальші роботи в цьому напрямку допоможуть зменшити невизначеності у кількісній інтерпретації отриманих результатів, а також уточнити вплив радіаційного фактору на формування смертності від непухлинних хвороб при умові врахування факторів ризику як радіаційної, так і нерадіаційної природи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бузунов В. О., Терещенко В. М., Войчулене Ю. С. Епідеміологічні дослідження динаміки інвалідності і смертності серед учасників ліквідації Чорнобильської аварії // Гігієна населених місць. — 2002. — Вип. 39. — С. 218–228.
2. Ликвидаторы Чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ меди / В. К. Иванов, А. Ф. Цыб, С. И. Иванов и др. — М.: Галанис, 1999. — 312 с.

3. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики / Пер. с англ. — М.: Финансы и статистика, 1982. — 344 с.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СМЕРТНОСТИ
ОТ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У УЧАСТНИКОВ
ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС**

В. М. Терещенко, В. А. Бузунов, Н. И. Стрий

ГУ “Научный центр радиационной медицины АМН Украины”, г. Киев

На базе когорты численностью 68 145 участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (мужчины) проведены эпидемиологические исследования смертности от неопухолевых заболеваний. Показан рост уровня смертности в динамике 1988–2003 гг. Рассчитаны относительный риск и эксцесс относительного риска смертности в зависимости от дозы и возраста на момент обследования.

Ключевые слова: УЛПА на ЧАЭС, доза облучения, состояние здоровья, эпидемиологические исследования, смертность от неопухолевых заболеваний, относительный риск смертности, эксцесс относительного риска, возрастная группа.

**EPIDEMIOLOGICAL STUDIES ON NON-TUMOR MORTALITY
IN THE CHORNOBYL CLEAN-UP WORKERS**

V. M. Tereschenko, V. A. Buzunov, N. I. Striy

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv*

Epidemiological studies on non-tumor mortality have been made in the cohort of the Chornobyl clean-up workers (68,145 men). Increase of mortality level was shown in dynamics of 1988–2003. Mortality relative and excess relative risks were calculated with regard for dose and age at examination.

Key words: Chornobyl clean-up workers (men), radiation dose, health status, epidemiological studies, non-tumor mortality, mortality relative risk, mortality excess relative risk, age groups.

УДК 615.849.5:616-002.17:599.23

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕСМІНУ ПРИ ПІЗНІХ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНИХ ПНЕВМОФІБРОЗАХ У ЩУРІВ

Н. Є. Узленкова, Є. М. Мамотюк, О. К. Кононенко, В. А. Гусакова

ДУ “Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України”, м. Харків

Ключові слова: загальне рентгенівське опромінення, радіаційно-індукований пневмофіброз, сполучнотканинний матрикс.

Згідно з сучасними даними, радіаційно-індуковані пневмофібрози (РІПф) є одним з найбільш поширених і несприятливих видів віддаленої променевої патології. За даними різних авторів, вони розвиваються в 10–15% випадків у пацієнтів, що зазнали дії високих доз опромінення або з приводу радіотерапії злоякісних новоутворень, або в умовах аварійних ситуацій [1–3]. РІПф характеризуються пролонгованим латентним періодом, коли клінічно приховані в ранньому періоді порушення у легенях через місяці або роки після дії радіаційного чинника призводять до суттєвих функціональних розладів та значно погіршують якість життя пацієнтів [4–6]. Тому актуальним залишається пошук агентів, які здатні підвищувати толерантність легеневої тканини до опромінення та мати профілактичну ефективність відносно розвитку ній віддалених радіаційних ефектів. Виконані у цьому напрямку роботи нечисленні, але показують перспективність використання нестероїдних протизапальних агентів [7], а також речовин з антиоксидантними властивостями, наприклад комплексного застосування пентоксифіліну і токоферолу [8] та ліпосомальної форми ферменту супероксиддисмутази [9]. У даній роботі з цією метою було проведено експериментальне вивчення ефективності використання засобу Есмін, що належить до нового класу препаратів, створених на основі координаційних сполук d-перехідних металів. Звертання у цьому аспекті до даного препарату визначалося особливостями його хімічної побудови та біологічної роллю біометалів Fe, Zn, Se, Cu та ін., які входять до його складу, а також встановленими у наших попередніх дослідах радіозахисними властивостями цього класу металоорганічних сполук [10].

Матеріали та методи дослідження. Досліди були проведені на експериментальній моделі одноразового тотального зовнішнього X-опро-

мінення тварин у мінімальнолетальній та середньолетальній дозах 4,0 Гр і 6,2 Гр. В експерименті було використано 78 білих щурів-самців масою 160–180 г, яких утримували в стандартних умовах на звичайному раціоні віварію. Загальне зовнішнє х-опромінення тварин здійснювали на установці РУМ-17 за стандартних технічних умов. Потужність поглинутої дози дорівнювала 0,64 Гр/хв. Тварин контрольної групи піддавали псевдоопроміненню. Досліди проводили у терміни 1, 3 і 6 місяців після опромінення. В умовах тривалого експерименту контрольна група була використана для кожного терміну досліджень, оскільки це дало можливість врахувати вікові зміни досліджуваних показників. Тварин забивали декапітацією під легким ефірним наркозом. Ступінь пневмофіброзу оцінювали в умовних одиницях за спеціально розробленою у лабораторії експериментальною скорінг-шкалою. Гістологічні та ультраструктурні дослідження проводили за уніфікованими методами. Біохімічну оцінку сполучнотканинного матриксу у легенях проводили за визначенням рівня сумарного колагену (СК) [11] та сумарних і сульфатованих глікозаміногліканів (ГАГ і сГАГ) [12]. Морфометричну оцінку показників пневмофіброзу проводили за допомогою метричної окулярної сітки АМ-26 як було описано раніш [13]. Препарат вводили за 3 години до опромінення у дозі 75 мг/кг і далі протягом 30 діб після опромінення у дозі 5 мг/кг. Про ефективність препарату судили за даними обчислення величини відносного ризику (ВР), а також зниження відносного ризику (ЗВР) розвитку пневмофіброзу у групах опромінених тварин і тварин, що застосовували препарат. Величину ВР розраховували за формулою (1):

$$ВР = [A(A+B)] / [C(C+D)], \quad (1)$$

де А — частість ознак пневмофіброзу у групі опромінених тварин; С — у групі тварин, яким застосовували препарат; В — відсутність ознак пневмофіброзу у групі опромінених тварин; D — у групі тварин, яким застосовували препарат. Також величину ЗВР розраховували за формулою (2):

$$ЗВР = [(A-C) / A] \cdot 100\%. \quad (2)$$

При значенні ВР=1,0, а також при значеннях ЗВР нижче 25%, відмінності у частоті розвитку ознак пневмофіброзу в порівнюваних групах або були відсутні, або визначалися не значимими. Отримані дані обробляли статистично за допомогою пакета Biostatistics v.4.03 для Windows з використанням непараметричного критерію Манна–Уїтні, точного методу Фішера, а також t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що загальне X-опромінення щурів у дозах 4,0 Гр і 6,2 Гр призводило до прогресуючого розвитку в них пневмофіброзів різної ступені тяжкості у віддалені терміни після опромінення. Завдяки результатам морфологічних досліджень були визначені характерні ознаки та основні стадії формування фіброзних змін у легенях опромінених тварин у динаміці їх розвитку. На підставі цих даних визначали початкову префіброзну стадію (I стадія), яка характеризувалася розвитком у легенях неспецифічних запальних реакцій різного ступеня тяжкості (0,5–1,0 ум. од.), нерідко з явищами реактивних пневмонітів, порушенням судинної проникності та інфільтрацією лімфоїдними клітинами, особливо навколо дрібних судин та бронхів. Це часто супроводжувалося формуванням інтраальвеолярного набряку та накопиченням ексудату у вільному просвіті альвеол, нерідко спостерігалися фрагменти деградованих колагенових фібрил з поодинокими фібробластами. Основною утворюючою фазою розвитку пневмофіброзу (II стадія) була фаза активації клітинних реакцій сполучної тканини, поширення фіброзних розростань та пошкодження респіраторних структур різного ступеня тяжкості, які оцінювали за скорінг-шкалою відповідно від 1,5 до 4,0 ум. од. На цьому етапі, за даними морфологічних досліджень, у легенях опромінених тварин серед дезорганізованого матриксу спостерігали різноманітно орієнтовані колагенові волокна та збільшені у розмірах фібробласти з яскраво базофільними ядрами. Пошкоджені альвеоли різної конфігурації та зменшених розмірів розмежовувалися широкими прошарками міжальвеолярних перегородок. Пізня стадія (III стадія) розвитку пневмофіброзу, яку оцінювали у 4,5–5,0 ум. од. ступеня тяжкості, характеризувалася стійким порушенням альвеолярно-капілярної структури у легенях. На більшості досліджуваних ділянок визначалися нечисленні з вузькими просвітами кровоносні судини, поодинокі старіючі фібробласти (фіброцити) і щільний сполучнотканинний матрикс. Ділянки грубоволокнистих сполучнотканинних утворень значно перевищували по площі ділянки дистрофічно змінених респіраторних структур у легенях.

Динаміка розвитку пневмофіброзу за результатами скорінг-аналізу в опромінених тварин і в тварин, які вживали препарат, представлена в табл. 1. З наведених даних видно, що починаючи з 1-го місяця і надалі, в терміни від 3 до 6 місяців після опромінення, у легенях піддослідних тварин визначали характерні ознаки формування фіброзних змін. Хоча частість виникнення пневмофіброзу не залежала від дози

опромінення і була статистично нерозрізненною в обох варіантах опромінення, але клінічно тяжчі пошкодження гістоструктури легень вірогідно частіше траплялися в тварин, які зазнали дії опромінення у більшій дозі 6,2 Гр (табл. 1). Використання Есміну за розробленою схемою гальмувало процес радіаційно зумовленого пневмофіброзу та знижувало його інтенсивність. У разі застосування препарату частість виникнення запальних реакцій у легенях протягом першого місяця після опромінення знижувалась в 1,9 та 1,5 разу. Надалі, через 3 міс, фіброзні зміни у легенях тварин, що опромінювалися та вживали препарат, спостерігали лише в 52,4% і 66,7% досліджуваних ділянок порівняно з 78,9% і 80,9% у групах опромінених тварин, при цьому встановлені зміни за ступенями тяжкості при обох дозах опромінювання практично не перевищували 1,5–2,0 ум. од. Наприкінці дослідів у групах тварин, яким застосовували препарат, клінічно виражений

Таблиця 1. Вплив препарату Есмін на ступінь тяжкості пневмофіброзу в щурів за умов одноразового зовнішнього X-опромінення

Термін досліду	Дослід	n	Ступінь фіброзу (ум. од.) за стадіями					
			I		II		III	
			0	0,5–1,0	1,5–2,0	2,5–3,0	3,5–4,0	4,5–5,0
			абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1 місяць	Контроль	16	16 (100)	—	—	—	—	—
	Опромінення 4,0 Гр	19	3 (15,7)	15 (78,9)	1 (5,3)	—	—	—
	Опромінення 6,2 Гр	21	2 (9,5)	17 (80,9)	2 (9,5)	—	—	—
	Препарат + 4,0 Гр	20	14 (60)	6 (40,0)	—	—	—	—
	Препарат + 6,2 Гр	20	9 (45,0)	11 (55,0)	—	—	—	—
3 місяці	Контроль	19	18 (94,7)	—	1 (5,3)	—	—	—
	Опромінення 4,0 Гр	21	3 (14,3)	2 (9,5)	13 (61,9)	3 (14,3)	—	—
	Опромінення 6,2 Гр	21	2 (9,5)	3 (14,3)	9 (42,8)	5 (23,8)	2 (9,5)	—
	Препарат + 4,0 Гр	21	10 (47,6)	1 (4,8)	9 (42,9)	1 (4,8)	—	—
	Препарат + 6,2 Гр	21	7 (33,3)	1 (4,8)	12 (57,1)	1 (4,8)	—	—
6 місяців	Контроль	17	14 (82,4)	—	3 (17,6)	—	—	—
	Опромінення 4,0 Гр	21	3 (14,3)	—	3 (14,3)	11 (52,3)	3 (14,3)	1 (4,8)
	Опромінення 6,2 Гр	21	2 (9,5)	—	1 (4,8)	9 (42,8)	6 (28,6)	3 (14,3)
	Препарат + 4,0 Гр	21	9 (42,8)	—	7 (33,3)	4 (19,0)	1 (4,7)	—
	Препарат + 6,2 Гр	21	5 (23,8)	—	7 (33,3)	6 (28,5)	3 (14,3)	—

Таблиця 2. Показники відносного ризику та зниження відносного ризику пневмофіброзу у щурів за умов одноразового зовнішнього X-опромінення та застосування препарату Есмін

Термін досліджу	Дослід	Відносний ризик	Зниження відносного ризику (%)
1 місяць	Препарат + опромінення 4,0 Гр	2,5	62,5
	Препарат + опромінення 6,2 Гр	1,8	42,1
3 місяці	Препарат + опромінення 4,0 Гр	1,6	38,8
	Препарат + опромінення 6,2 Гр	1,4	26,3
6 місяців	Препарат + опромінення 4,0 Гр	1,5	36,8
	Препарат + опромінення 6,2 Гр	1,2	15,7

пневмофіброз спостерігали в 57,2% та 76,2% досліджуваних ділянок, але істотно послаблювався ступінь його тяжкості (табл. 1). Про значущість встановленого ефекту Есміну свідчили також дані з розрахунку ВР та ЗВР пневмофіброзу, які наведені у табл. 2. Як видно з приведених даних, максимальна ефективність препарату відзначалася на першій стадії при зниженні активності запальних реакцій у легень (ВР=2,5 при ЗВР 62% та ВР=1,8 при ЗВР 42%), але в основну фазу формування фіброзу більш значущі зміни під впливом препарату виявлялися в тварин, опромінених у нижчій із застосованих доз.

Вплив препарату на морфометричні показники пневмофіброзу приведено на рис. 1. В опромінених тварин відбувалося збільшення площі фіброзних розростань та зменшення функціонально активної площі альвеол у респіраторному відділі легень. Незалежно від дози опромінення, окремі ділянки з порушеною гістоструктурою, характерною для початку розвитку фіброзу, спостерігались вже наприкінці 1-го місяця після опромінення, але достовірні зміни визначалися на 3-му і 6-му місяці спостережень. Під впливом препарату загальна площа сполучнотканинних новоутворень у легнях на 3-му місяці дослідів зменшувалася в 1,4 і 1,2 рази, на 6-му місяці — в 1,3 рази в тварин, опромінених у дозі 4,0 Гр. Водночас, по мірі формування пневмофіброзу в тварин, що вживали препарат, активна поверхня альвеол, доступна для вентиляції залишалася збільшеною порівняно з тваринами, які зазнали тільки опромінення (рис. 1). Дані морфометричних досліджень узгоджувалися з даними біохімічного визначення компонентів сполучнотканинного матриксу у легнях піддослідних тварин. За результатами цих досліджень

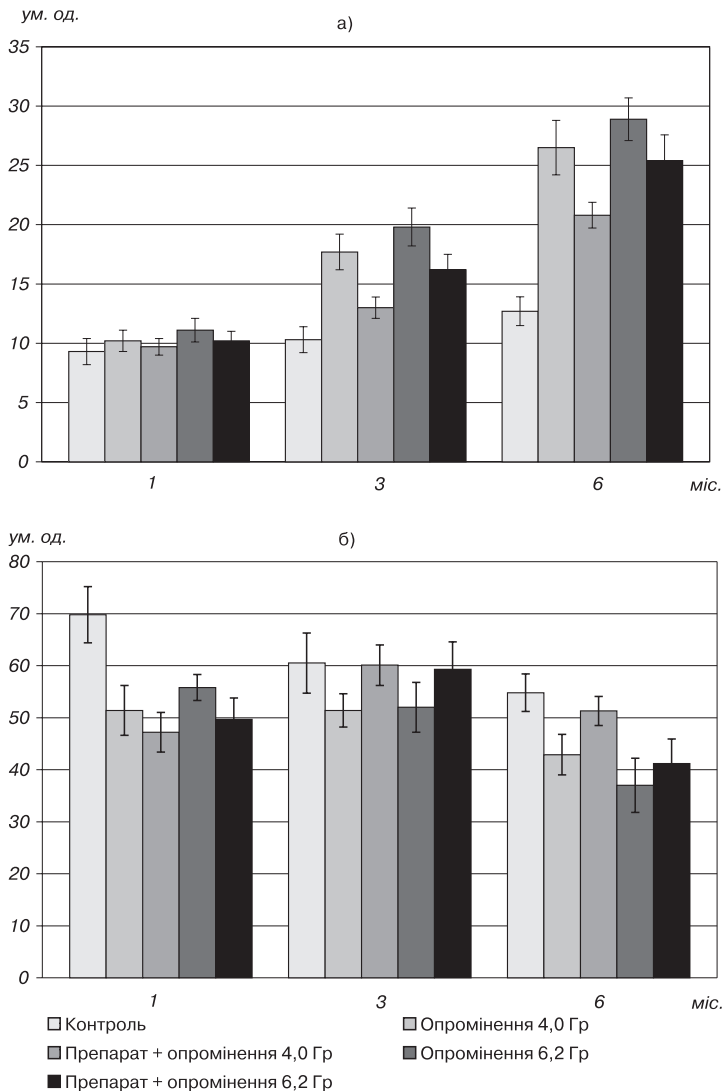


Рис. 1. Вплив препарату “Есмін” на морфометричні показники легень щурів за умов однофазового зовнішнього X-опромінення (ум. од.): *а* — площа фіброзу; *б* — площа альвеол

показано, що позитивний вплив препарату виявлявся в зменшенні накопичення СК та сумарних ГАГ і сГАГ глікозаміногліканів у легенях тварин у віддалені терміни після опромінення (табл. 3).

Таким чином, проведені дослідження показали ефективність Есміну за умов одноразового загального опромінення організму та здатність його знижувати рівень запальних реакцій, подовжувати терміни формування пневмофіброзу та знижувати ступінь його інтенсивності, тим самим поліпшувати функціональний стан легень у віддалений період після опромінення. Механізми встановленого превентивного ефекту препарату відносно розвитку пневмофіброзу досконально нез'ясо-

Таблиця 3. Вплив препарату Есмін на стан сполучнотканинного матриксу в легенях шурів за умов одноразового зовнішнього X-опромінення

Термін досліджу	Дослід	N	Сумарний	ГАГ (мкмоль гексуронових	
			колаген (мкмоль	кислот/г тканини)	
			гідроксипроліну/ г тканини)	сумарні	сульфатовані
			$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$
1 місяць	Контроль	9	47,4±3,0	749,0±31,8	464,9±22,6
	Опромінення 4,0 Гр	10	58,3±3,7 *	841,4±27,1 *	498,7±19,5
	Опромінення 6,2 Гр	10	60,6±4,7 *	885,0±29,8 *	548,7±22,6 *
	Препарат + 4,0 Гр	10	49,6±3,2	846,1±36,9	495,2±35,4
	Препарат + 6,2 Гр	10	51,2±4,7	872,3±43,5 *	505,5±43,7
3 місяці	Контроль	8	51,3±3,7	728,1±32,6	429,5±21,8
	Опромінення 4,0 Гр	10	69,6±3,6 *	793,5±28,8	515,7±18,9 *
	Опромінення 6,2 Гр	10	72,3±4,0 *	897,2±36,0 *	645,9±23,1 *
	Препарат + 4,0 Гр	10	59,7±5,1	740,7±38,3	456,8±29,2
	Препарат + 6,2 Гр	10	61,7±4,0	853,5±43,4 *	582,2±36,4 *
6 місяців	Контроль	9	56,2±3,6	631,0±28,0	377,9±17,7
	Опромінення 4,0 Гр	10	75,1±4,5 *	744,0±22,0 *	513,3±20,3 *
	Опромінення 6,2 Гр	10	78,1±4,7 *	908,0±30,2 *	681,0±25,0 *
	Препарат + 4,0 Гр	10	69,2±4,3 **	774,8±45,4 *	544,2±31,7 *
	Препарат + 6,2 Гр	10	67,3±4,5	889,1±49,6 *	749,2±45,8 ** *

Примітки: * — вірогідно у порівнянні з контролем, $p < 0,05$; ** — вірогідно у порівнянні з опроміненням, $p < 0,05$.

вані, але проведені раніше дослідження з визначення радіозахисних властивостей координаційних сполук біометалів показали здатність зазначених речовин впливати на ферментативний фон організму, структурно і функціонально імітувати дію більшості металозалежних ферментів, особливо ферментів антиоксидантного захисту, які виконують виключну роль у регулюванні метаболічних процесів та знижують явища тканинної гіпоксії, що розвивається в організмі внаслідок дії радіаційного чинника і вносить свій внесок у розвиток віддалених радіаційних ефектів, у тому числі РІПф [14]. Встановлені нами раніше антиоксидантні властивості координаційних металоорганічних сполук та створеного на їх основі препарату Есмін, можливість їх знижувати прояви оксидативного стресу та зберігати АО-резерви тканин [15], а також комплексно діяти на сполучнотканинний матрикс у ранні терміни після опромінення [16], можуть лежати в основі радіозахисної дії препарату та зниження ступеня розвитку радіаційно-індукованих фіброзних змін у тканинах опроміненого організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Borgmann K., Roper B., El-Awady R. et al.* // *Radiother. Oncol.* — 2002. — Vol. 64. — P. 121–152.
2. *Denham J., Hauer-Jensen M.* // *Radiother. Oncol.* — 2002. — Vol. 63. — P. 129–145.
3. *Border J., Komperman H., Silleris Smitt H. et al.* // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994. — Vol. 30. — P. 1073–1081.
4. *Cosset J.-M.* // *Radiother. Oncol.* — 2002. — Vol. 63. — P. 1–10.
5. *Burger A., Löffler H., Bamberg M., Rodemann H.* // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1998. — Vol. 73. — P. 401–408.
6. *Антонюк С.В., Коцарев О.С., Лихолат О.А.* // *УРЖ.* — 2002. — Т.Х, вып. 3. — С. 249–253.
7. *Roderman S., Bamberg M.* // *Radiother. and Oncology.* — 1995. — Vol. 35. — P. 83–90.
8. *Haddad P., Kalaghchi B., Amouzegar-Hashemi F.* // *Proceeding of 46th Annual ASTRO Meeting.* — 2003. — P. 557.
9. *Delaniain S., Baillet F., Haurt J. et al.* // *Raditherapy and Oncology.* — 1994. — V.32. — P. 12–20.
10. *Uzlenkova N.E., Grigorieva G.S., Konakchovich N.F., Frenkel L.A.* // *Metal Ions in Biology and Medicine.* — Paris, 2002. — Vol. 7. — P. 64–67. Особистий внесок.
11. *Замараева Т.В.* // В кн.: *Современные методы в биохимии.* — М.: Медицина, 1997. — С. 262–264.
12. *Медицинские лабораторные технологии: Справочник / Под ред. А. И. Карпищенко.* — СПб.: Интермедика, 1999. — Т. 2. — С. 72–73.
13. *Узленкова Н.С., Мамотюк Є.М., Гусакова В.А., Кононенко О. К.* // *УРЖ.* — 2006. — № 4. — С. 432–438.
14. *Delaman S., Lefaix J-L.* // *Radiother. and Oncology.* — 2004. — Vol. 73. — P. 119–131.
15. *Узленкова Н.С.* // Тез. доп. III з'їзду з радіаційних досліджень (радіобіологія і радіоекологія). — Київ, 2003. — С. 191.

16. *Uzlenkova N.E.* // European radiation research. — Київ: Чорнобильнтерінформ, — 2006. — С. 96.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭСМИНА ПРИ ПОЗДНИХ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПНЕВМОФИБРОЗАХ У КРЫС

*Н. Е. Узленкова¹, Е. М. Мамотиук¹, Е. К. Кононенко¹,
В. А. Гусакова¹, А. С. Григорьева², Н. Ф. Конахович²*

¹ Институт медицинской радиологии

им. С.П.Григорьева АМН Украины, Харьков

² Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, Киев

На экспериментальной модели однократного общего рентгеновского облучения в дозах 4,0 Гр и 6,2 Гр было проведено изучение эффективности применения препарата Есмин при поздних радиационно-индуцированных пневмофиброзах (РИПФ) у крыс. Применение препарата по разработанной схеме, в среднем, в 1,5 раза снижало частоту возникновения и интенсивность развития РИПФ, в 1,4 раза сокращало площадь соединительнотканых разрастаний в легких и в 1,2 раза улучшало функциональное состояние респираторного отдела легких. По данным биохимических исследований позитивное влияние препарата проявлялось в уменьшении накопления сумарного коллагена, суммарных и сульфатированных гликозаминогликанов в соединительнотканном матриксе легких через 3 и 6 мес после облучения. По результатам вычисления величин относительного риска и снижения относительного риска развития пневмофиброза максимальная эффективность препарата определялась на первой стадии развития пневмофиброза при снижении активности воспалительных реакций в легких крыс.

Ключевые слова: *общее рентгеновское облучение, радиационно-индуцированный пневмофиброз, соединительнотканый матрикс.*

EFFICACY OF ESMIN IN THE RAT'S LATE RADIATION INDUCED FIBROSIS OF LUNG

*N. E. Uzlenkova¹, E. M. Mamotiuk¹, E. K. Kononenko¹,
V. A. Guskova¹, A. S. Grygorieva², N. Ph. Konahovich²*

*¹ Institute for Medical Radiology by S.P.Grygoriev,
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv*

*² Institute for Pharmacology and Toxicology,
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev*

The objective of this study was to evaluate the efficacy of Esmine in the experimental rat's late radiation induced fibrosis (RIF) in lung. The obtained data demonstrate that the Esmine introduction had positive effect, reduced the appearance and the severity of RIF by 1.5, the lung fibrosis area by 1.4 and increase the functional activity of respiratory portion of the lung by 1.2. The Esmine may be protective against radiation induced damage of connective tissue, reduced the collagen and glycosaminoglycans contents in the lung during the follow-up postirradiation period of 3 and 6 months. The calculation of relative risk of lung's RIF have shown that the Esmine is useful as a preventive agent.

Key words: *total X-ray irradiation, lung's radiation induced fibrosis, connective tissue's matrix.*

УДК 616-03-053.2-053.6:616-071+616-036.22:616-001.28

ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДИТЯЧОГО ТА ПІДЛІТКОВОГО НАСЕЛЕННЯ, ЯКЕ ВКЛЮЧЕНО ДО КЛІНІКО- ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО РЕЕСТРУ НЦРМ АМНУ. ДОСВІД 15 РОКІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Ж. В. Усатенко, Н. О. Король, О. М. Студенікіна,
В. В. Крижановська, Н. В. Печериця, М. М. Боголій, Г. Д. Олексієнко
ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ

Ключові слова: *Чорнобильська катастрофа, захворюваність, клініко-епідеміологічний реєстр, постраждали діти.*

Основні методологічні вимоги сучасного етапу радіаційної медицини викладено в рекомендаціях Чорнобильського Форуму 2005: основою епідеміологічних досліджень є клініко-епідеміологічні реєстри [1]. Клініко-епідеміологічні реєстри базуються на стандартизованому клінічному обстеженні епідеміологічно сформованих виборок постраждалого населення. Саме таким вимогам відповідає найбільш інформативний на Україні щодо наслідків для здоров'я постраждалого внаслідок аварії на ЧАЕС населення клініко-епідеміологічний реєстр (КЕР) ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України” (ДУ “НЦРМ АМН України”), в рамках якого функціонує дитяче відділення КЕР (ДКЕР).

Визначення ДКЕР на сучасному етапі буде таким: *ДКЕР — це автоматизовані індивідуальні дані про стан здоров'я епідеміологічно обґрунтованих та сформованих за правилом репрезентативності когорт постраждалого дитячого та підліткового населення різних категорій спостереження; реєстри є відкритими для подальшого доформування з можливістю розширення обсягу інформації, яка заноситься до них. Розширення інформації відбувається за такими основними напрямками: формування даними поточного року спостереження (динаміка); включення нових контингентів як народжених в поточному році, так і населення, яке не було включено в науковий реєстр, розширення обсягу інформації за рахунок включення в дослідження нових показників (психологічні тести, анкетування батьків, результати соціального опитування, поведінкові фактори ризику та інші).*

Валідизована, докладна медична інформація потрібна не тільки для ретельного обстеження кожного постраждалого, а й для накопичування стандартизованих даних, які будуть використовуватися науковцями не одне майбутнє десятиліття. Епідеміологічне обґрунтування виборок, які підлягають обстеженню та включенню в ДКЕР, забезпечує репрезентативність результатів, можливість екстраполяції виявлених закономірностей формування захворюваності на все постраждале населення. Детальна інформація, яку закладено в протокол ДКЕР, дає можливість проаналізувати значимість кожного із чинників (соціально-гігієнічних, психоемоційних, дозиметричних, індивідуально-спадкових) для різних наслідків, розробити та втілити цільові коригуючі програми для виявлених груп ризику.

Об'єкт і методи дослідження. Попередніми дослідженнями було обґрунтовано та втілено інформаційний алгоритм клініко-епідеміологічного реєстру, який було засновано в ДУ “НЦРМ АМН України” в 1991 році [2].

Згідно з розробленим інформаційним алгоритмом клініко-епідеміологічних реєстрів, поглиблене клінічне обстеження здійснюється за викликом (індивідуально надіслані запрошення) та включає обов'язкову програму (огляд гематолога, гастроентеролога, ендокринолога, невропатолога, отоларинголога та експертний висновок педіатра) і розширену програму з включенням інших спеціалістів, яка розробляється для кожної окремої дитини чи підлітка за результатами обов'язкової програми. До обов'язкової програми включено також загальні аналізи крові та сечі, антропометрія, ЕКГ, УЗД щитоподібної залози та черевної порожнини; для підлітків (13–18 років) — психологічні тести. Списки дітей та підлітків, яких за індивідуально надісланими запрошеннями, викликають на обстеження, формуються за правилами репрезентативності та згідно до повних списків постраждалого дитячого населення дитячих територіальних об'єднань (ДТМО), які обслуговують це населення та включені до програми ДКЕР за узгодженням з науковими відділами епідеміології НЦРМ відповідальними за науково-методичний супровід КЕР.

Об'єктом дослідження були діти та підлітки різних груп первинного обліку: евакуйовані з 30-кілометрової зони, в тому числі опромінені в утробі матері; діти народжені від учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) 1986 року, 1987 року та першої половини 1988 року; діти, які проживають на контрольованих територіях (КТ) (зони 2, 3, 4); діти, народжені від евакуйованих з 30-кілометрової зони. Обстеження про-

Таблиця 1. Кількість дитячого та підліткового населення, включеного до ДКЕР за період спостереження 1992–2006 рр.

Рік обстеження	1992	1994	1996	1998	2000	2002	2004	2006
Кількість обстежених	1009	2565	2727	2787	3987	4080	4681	4129

Таблиця 2. Склад дитячого та підліткового населення, включеного до ДКЕР за період спостереження 1992–2006 рр.

	Групи первинного обліку				
	евакуйовані	<i>in utero</i>	діти УЛНА	діти евакуйованих	жителі КТ
Кількість обстежених	4346	723	3464	1821	5629

водиться кожні два роки. Загальну кількість обстежених за роками та розподіл за групами первинного обліку представлено в табл. 1 і 2.

Діагнози кодувались за МКХ-IX в період 1992–1998, а з 1999 року — за МКХ-X. Кодування діагнозів відбувалось після закінчення повного обстеження при оформленні “Експертного висновку” експертної комісії, очолюваної головним лікарем ДКЕР.

Результати дослідження та їх обговорення. Динаміка основних показників стану здоров’я дитячого та підліткового населення, яке включено до ДКЕР ДУ “НЦРМ АМН України”. Аналіз рівня захворювань, виявлених при диспансеризації визначеного постраждалого дитячого та підліткового населення, виявляє значну негативізацію на етапі 1996 р. в порівнянні до перших етапів обстеження (1992, 1994 рр.). Загальний рівень поширеності непухлинних захворювань серед постраждалого дитячого та підліткового населення у 2006 р. збільшився практично вдвічі в порівнянні з 1992 р. (рис. 1). Подальший період спостереження виявив стабілізацію цього показника.

Найбільший приріст показника поширеності всіх захворювань, виявлених при диспансеризації, здійснювався за рахунок трьох класів захворювань, а саме — органів дихання, органів травлення, нервової системи та органів чуття, які складають 60% структури цього показника.

При ранжуванні структури всіх захворювань, виявлених при диспансеризації, на протязі всього періоду обстеження перше місце в структурі всієї виявленої патології займають захворювання органів

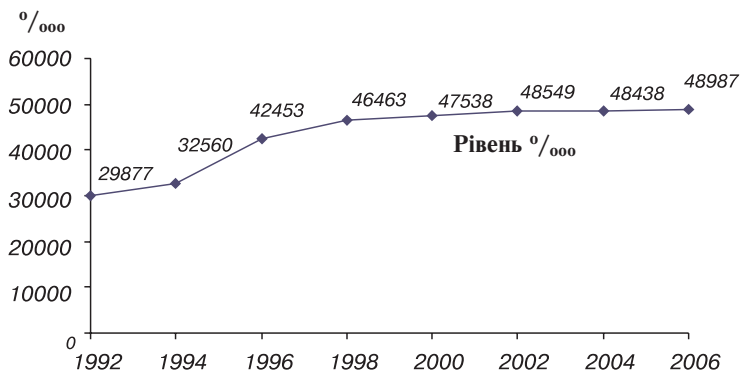


Рис. 1. Динаміка рівня поширеності захворювань (0/000), виявлених при диспансеризації серед обстеженого постраждалого дитячого та підліткового населення

дихання — 30–32% в різні роки. В структурі цього класу переважають хронічні аденонозиліти (70–80%); цю нозологічну групу представлено, передусім, патологією глоткового лімфоїдного кільця: хронічні компенсовані тонзиліти — 40%, хронічні субкомпенсовані тонзиліти — 21%, аденоїдні вегетації — 18,5%.

Друге місце в структурі всіх захворювань, виявлених при диспансеризації, посідає клас захворювань шлунково-кишкового тракту — 11–15% в різні роки. В структурі цього класу основна частка припадає на нозологічну групу патології печінки, жовчного міхура, жовчних шляхів — 50–55% в різні роки; 25% належить нозологічній групі хронічних гастродуоденітів.

На кожному етапі обстеження реєструвалась виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки. Особливість популяційних показників цієї нозологічної групи серед постраждалих дітей та підлітків полягає у співвідношенні виразка—ерозія (1:2,6 — 1:2,8); серед клінічних особливостей найбільш важливим відмічено безсимптомний перебіг (невиражений больовий синдром, при загостреннях не завжди прослідковується сезонність). Вищезгадані особливості перебігу цієї нозологічної групи зумовлює значний відсоток (70%) встановлення діагнозу на першому етапі обстеження в ДКЕР. Найчастіше ці захворювання реєструються серед підлітків.

Серед інших клінічних особливостей лікарі-спеціалісти ДКЕР відмічають поєднання поверхневих гастродуоденітів та ерозивних ушко-

джен з функціональними змінами жовчних шляхів, жовчного міхура (дискінезія) та підшлункової залози (диспанкреатизм) — 60%.

Анамнестичні дані свідчать, що серед хворих на цю нозологічну групу значний відсоток тих, хто не дотримується гігієнічних норм харчування, та тих, хто переніс захворювання різного генезу: 35% серед хворих перенесли гельмінтоз, 60% — дисбактеріоз, 65% хворіли на гострі респіраторні інфекції, 68% — на вітряну віспу, 30% — на епідпаротит. Необхідно відмітити високу ступінь алергізації дітей, яким встановлено діагнози цієї нозологічної групи.

Аналіз розподілу обстеженого дитячого та підліткового населення за інтегральною оцінкою стану здоров'я виявляє значну негативну динаміку (рис. 2) в порівнянні з результатами перших етапів (1992, 1994 рр.) починаючи з 1996 року. Подальші спостереження вказують на стабілізацію показників на протязі всього подальшого періоду. На заключному етапі обстеження здоровими визнано тільки 4% обстежених, на етапі 1992 року — 29%. Друга група здоров'я зменшилась з 29% (етап обстеження 1992 року) до 12% на останньому етапі спостереження. Найбільший відсоток на всіх етапах припадає на третю групу здоров'я, яка збільшилась з 40% на етапі 1992 року наглядю до 60% — на етапі 1996 року; треба додати, що майже у 40% випадків причиною визначення третьої групи здоров'я впродовж всього періоду спостереження були хвороби органів травлення, а серед них — хвороби

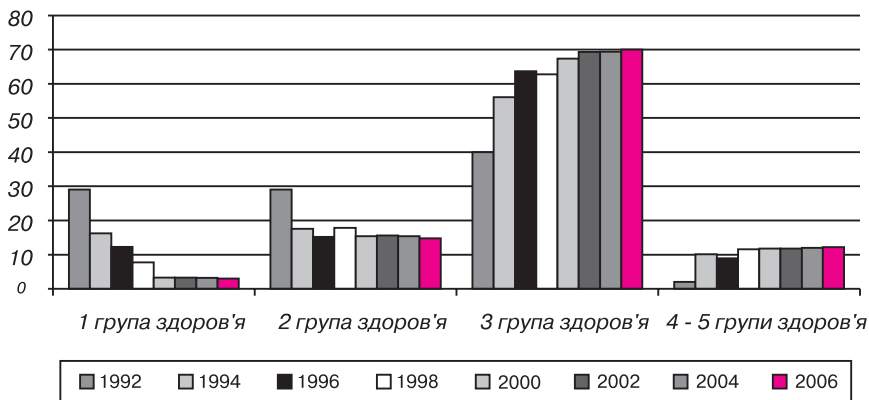


Рис. 2. Розподіл (%) постраждалого дитячого та підліткового населення згідно з інтегральною оцінкою стану здоров'я

печінки, жовчного міхура, жовчних шляхів та підшлункової залози, гастрити та гастродуоденіти, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки.

На другому місці в структурі причин, які обумовлюють третю групу (34,0%), — хронічні запалення органів дихання, з них на першому місці хронічні запальні процеси мигдаликів у стані декомпенсації, на другому — бронхіти та бронхіальна астма. Третє місце (22%) посідає вегетативна дистонія. Після значної негативізації в 1996 р., в подальшому розподіл обстежених за інтегральною оцінкою стану здоров'я практично не зазнає змін.

Висновки. 1. Аналіз основних показників стану здоров'я постраждалого дитячого та підліткового населення, виявляє негативну динаміку, починаючи з 1996 року обстеження; подальший період спостереження характеризується стабільністю цих показників. Загальний рівень поширеності непухлинних захворювань серед постраждалого дитячого та підліткового населення у 2006 році збільшився практично вдвічі в порівнянні з 1992 роком.

2. На заключному етапі обстеження здоровими визнано тільки 4% обстежених, що майже в 5 разів менше в порівнянні з першим етапом. Найбільший відсоток на всіх етапах припадає на третю групу здоров'я, яку встановлено, — 60% всіх обстежених.

3. Найбільший приріст показника поширеності всіх захворювань, виявлених при диспансеризації, здійснювався за рахунок трьох класів захворювань, а саме органів дихання, органів травлення, нервової системи та органів чуття. Серед них найважливішими виявлено такі нозологічні групи: хронічні запальні процеси мигдаликів, хвороби печінки, жовчного міхура, жовчних шляхів та підшлункової залози, гастрити та гастродуоденіти, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, вегетативна дистонія.

4. Захворювання цих нозологічних груп зумовлюють встановлення третьої групи здоров'я постраждалим дітям та підліткам на всіх етапах спостереження, що зумовлює нагальну необхідність розробки та впровадження заходів щодо їх профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наследие Чернобыля: Медицинские, экологические и социально-экономические последствия и рекомендации правительствам Беларуси, Российской Федерации и Украины // Чернобыльский форум. — МАГАТЭ, 2005.
2. Отчет о научно-исследовательской работе "Проведение мониторинга за здоровьем детей II категории наблюдения и родившихся от женщин, беременных

на момент аварии на ЧАЭС для исследования сомато-стохастических эффектов радиационного воздействия и формирования эталонного регистра": Отчет о НИР / Научный центр радиационной медицины (НЦРМ); Руководитель В. Н. Бугаев. — Н ГР 01.9.10 047735; Н БП19691. — К., 1992. — 150 с.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ, КОТОРОЕ ВКЛЮЧЕНО В КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГИСТР НЦРМ АМНУ. ОПЫТ 15 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

Ж. В. Усатенко, Н. О. Король, О. М. Студеникина, В. В. Крижановская, Н. В. Печерица, М. М. Боголий, Г. Д. Олексенко

ГУ "Научный центр радиационной медицины АМН Украины", г. Киев

Анализ основных показателей состояния здоровья детского и подросткового населения выявляет негативную динамику с 1996 года наблюдения. Дальнейший период характеризуется стабильностью показателей. Общий уровень распространенности неопухолевых заболеваний у обследованных увеличился в 2006 году в два раза по сравнению с 1992 годом. На заключительном этапе наблюдения здоровыми признаны только 4% обследованных, что почти в 5 раз меньше в сравнении с первым этапом. Третью группу здоровья установлено у 60% всех обследованных. Наибольший рост распространенности всех болезней произошел за счет заболеваний классов органов дыхания, пищеварения и нервной системы. Среди них наиболее важными являются такие нозологические группы: хронические воспалительные болезни миндалин, болезни печени, желчного пузыря, вегетативная дистония, гастродуоденальная патология. Эти заболевания обуславливают установление третьей группы здоровья, что показывает необходимость разработки и внедрения мер по их профилактике.

Ключевые слова: *Чернобыльская катастрофа, заболеваемость, клинико-эпидемиологический регистр, пострадавшие дети.*

BASIC HEALTH INDICES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS INCLUDED TO CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL REGISTER OF RCRM AMSU. 15 YEARS OF EXPERIENCE.

Z.V. Usatenko, N.O. Korol, V.V. Studenikina, V.V. Kryzhanivska, N.V. Pecheritsa, M.M. Bogoliy, G.D. Olexenko

SI "Research Centre for Radiation Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

Analysis of basic health indices in children and adolescents included to clinical-epidemiological register showed negative tendency since 1996 and stability till the last year of observation. The prevalence of all diseases in observed subjects increased in 2006 more than two times as comparison with 1992. At the last year of observation only 4% of subjects are recognized as "healthy"; 60% of subjects were diagnosed with chronic pathology. The most prominent prevalence increase was in following classes of diseases: lung, digestive system, and nervous system disorders. The most important disorders for developing and intervention prophylactic programs are: laryngological disorders, hepatocholangitis, vegetative nervous system and gastro duodenal disorders.

Key words: *Chornobyl catastrophe, morbidity, clinical-epidemiological register, suffered children.*

УДК 616-831-005.1-071-08:616-001.28

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

В. П. Харченко, Т. А. Куликова, Л. В. Дьячкова

*ФГУ “Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрова”,
г. Москва, Россия*

Ключевые слова: *Авария на Чернобыльской АЭС, цереброваскулярная патология, участники ликвидации последствий аварии.*

Последствия аварии на Чернобыльской АЭС продолжают вызывать интерес у международной и российской научной общественности. По мере накопления новых научных данных возрастает актуальность проблемы ее медицинских последствий.

В последнее десятилетие в структуре заболеваемости лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС происходит перераспределение приоритетности патологии и, начиная с 1992 г., наблюдается тенденция к увеличению болезней органов кровообращения. При этом отмечается сочетанное поражение сразу нескольких систем организма [2–4, 9, 15]. Так, если в 1990–1991 гг. первое место в структуре заболеваемости занимали болезни нервной системы (34,6%), а болезни системы кровообращения находились лишь на пятом месте (9,8%), то уже в последующие годы, по данным стационарного обследования, они вышли на первое место, составляя в структуре всей патологии 89,5% [5]. По данным [2], доля сердечно-сосудистой заболеваемости в структуре соматической патологии у ликвидаторов достигла 61,5%, распространенность гипертонической болезни составила 76,8, а цереброваскулярных заболеваний 47,7 на 1000 обследованных. Эта патология среди ликвидаторов встречалась более чем в 3 раза чаще, чем среди всего населения [6, 7]. Цереброваскулярные нарушения, сопровождающиеся расстройствами функционирования головного мозга и психопатологической симптоматикой, выявлялись у 65–80% ликвидаторов [8, 10]. В силу этого, в структуре заболеваемости, связанной с ликвидацией последствий

радиационной аварии, удельный вес этой патологии составляет от 30 до 60% [1].

Эти сведения согласуются с данными Российского межведомственного экспертного совета за 1991–1997 гг., по которым доля цереброваскулярной патологии составила 32% [14]. Зачастую соматическая патология у чернобыльцев сочеталась с выраженными неврозоподобными нарушениями в виде астено-депрессивных, астено-невротических, тревожно-фобических и ипохондрических синдромов. Начиная с 1992–1993 гг., психопатологические, преимущественно астенические проявления обнаруживали тенденцию к стойкости, прогредиентности и нарастанию интеллектуально-мнестических нарушений. Имеющиеся клинические данные позволили говорить о признаках не только общего органического снижения всех познавательных процессов, но и о наличии локальных изменений головного мозга [16]. Кроме того, по мере отдаления от момента воздействия комплекса неблагоприятных факторов, у ликвидаторов наблюдалась выраженная отрицательная динамика нарушений психических процессов, которая была обусловлена нарастанием очаговых изменений, связанных с хронической ишемией мозга. [11, 13]. В этой связи очевидна необходимость изучения особенностей течения хронической цереброваскулярной недостаточности у этой категории больных

Цель и задачи исследования. Изучение структуры и распространенности заболеваемости ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, выявление влияния возраста, периода участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и дозы облучения на развитие цереброваскулярной патологии, изучение особенностей клинического течения хронической цереброваскулярной недостаточности у ликвидаторов.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужила случайная выборка участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС из базы данных Республиканского межведомственного экспертного совета по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти лиц, подвергшихся радиационному воздействию, при ФГУ РНЦ рентгенорадиологии Росздрава, за период с 1995 по 2006 год.

Было выполнено ретроспективное эпидемиологическое исследование распространенности заболеваемости среди 1108 ликвидаторов мужского пола разного возраста и периода участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, вошедших в выборку. Средний возраст

на момент исследования составил $51,6 \pm 0,3$ года, доза облучения — $12,9 \pm 0,3$ сГр. Доля ликвидаторов 1986 г. в выборке составляет 52,5%, ликвидаторов 1987 и 1988 гг. — соответственно 31% и 16,5%.

Результаты исследования и их обсуждение. Ведущей патологией у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС являлись болезни системы кровообращения, частота встречаемости которых достигала 71,4%, что в 3–4,5 раза выше распространенности этой патологии среди трудоспособного населения, не подвергавшегося радиационному воздействию. Удельный вес цереброваскулярных болезней (ЦВБ) в структуре болезней системы кровообращения (БСК) у ликвидаторов достигал 57,3%, что в 1,5 раза превышало эти показатели по России. На первое место среди цереброваскулярной патологии вышла дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) — более 94%, у населения этот показатель составляет не более 60%.

Наиболее высокая распространенность ДЭП (около 30%) выявлена у ликвидаторов в возрастной группе 48–52 лет, а удельный вес этой патологии в структуре ЦВБ в данном возрастном диапазоне составлял 89,4%. Распространенность II-й стадии ДЭП у этой когорты ликвидаторов достигала 83%. Полученные данные свидетельствуют о более раннем по сравнению с обычной популяцией развитии у этих лиц цереброваскулярной патологии

Среди сопутствующих ЦВБ заболеваний у ликвидаторов наиболее часто встречались гипертоническая болезнь и ИБС (52,6% и 24,6% соответственно), 3-е и 4-е места занимали вегето-сосудистая дистония (23,2%) и сочетание гипертонической болезни и ишемической болезни сердца (18,9%), при этом важно отметить, что сопутствующая патология чаще встречалась в возрасте от 43 до 57 лет.

Как показал анализ материалов исследования, распространенность ЦВБ и ГБ была связана с периодом работ по ликвидации последствий аварии (рис. 1).

При этом зависимость распространенности цереброваскулярной и гипертонической болезней от периода работ была выявлена у участников 1986 (ОР=3,8 и 8,1; $p < 0,001$) и 1987 гг. (ОР=2,2 и 5,3; $p < 0,001$), в то время как риск развития ИБС — только у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии в 1986 году (ОР=2,9; $p < 0,001$). Среди других БСК такой зависимости не установлено. Что касается распространенности стадий ДЭП, то оказалось, что достоверный риск развития II-й стадии был выявлен в когорте УЛПА 1986 и 1987 гг., а III-й стадии — только у ликвидаторов 1986 года (табл. 1).

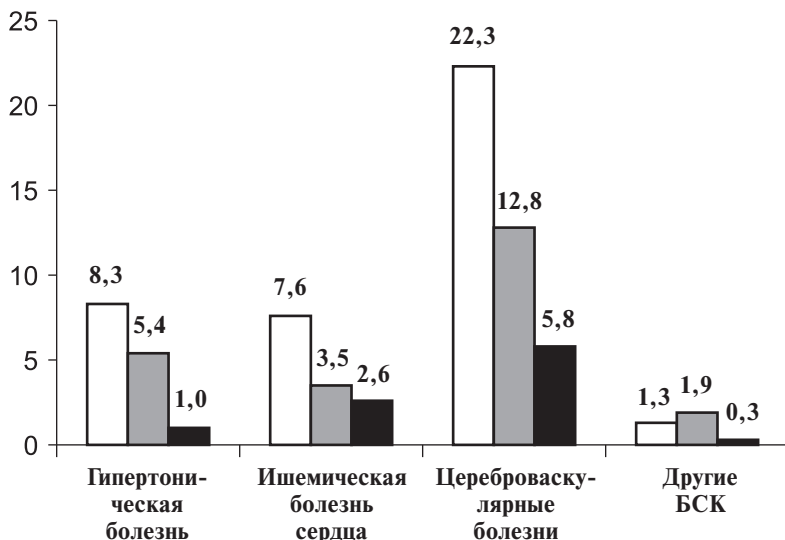


Рис. 1. Распространенность ЦВБ, ГБ, ИБС и других БСК в зависимости от периода участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (%): □ — 1986 г.; ■ — 1987 г.; ■ — 1988 г.

У ликвидаторов с ДЭП достоверная корреляционная связь с дозой выявлена у лиц с III-й стадией заболевания ($r=0,767$; $p=0,05$). Вместе с тем оценка относительного риска развития ЦВБ от воздействия радиационного фактора показала, что распространенность достоверно связана с дозой облучения более 20 сГр.

Таблица 1. Влияние периода участия на распространенность стадий ДЭП

Стадии ДЭП	Относительный риск (ОР)	
	1986 г.	1987 г.
I	0,6	0,0
II	4,4**	2,7**
III	4,0*	0,0

Примечание: * — $p<0,05$; ** $p<0,001$.

Таблица 2. Относительный риск влияния дозы облучения на распространенность стадий ДЭП

Стадии ДЭП	Дозы облучения, сГр			
	5,1–10	10,1–15	15,1–20	20,1 и более
I	0,0	0,7	0,3	1,7
II	1,3	0,5	0,9	1,6**
III	2,0	3,0	2,0	8,0*

Примечание: * — $p=0,04$; ** $p=0,001$.

Среди ликвидаторов с ДЭП риск возникновения II-й и III-й стадий заболевания выявлен при дозе облучения более 20 сГр (табл. 2).

Цереброваскулярная патология у обследованных ликвидаторов была представлена цефалгическим, психоорганическим, психовегетативным, вестибуло-атактическим, эпилептиформным и астено-вегетативным синдромами, среди которых у ликвидаторов 1986 года преобладали, хотя и не достоверно, цефалгический, психоорганический, психовегетативный и астено-вегетативный синдромы, а у ликвидаторов 1987 г. — эпилептиформный и цереброастенический синдромы ($p>0,05$) (рис. 2).

При магнитно-резонансном исследовании головного мозга у ликвидаторов выявлено расширение субарахноидальных пространств конвекситальных отделов больших полушарий в лобных и теменных долях, расширение периваскулярных пространств и проявления лейкоареоза. У лиц с психоорганическим синдромом чаще обнаруживались гиперинтенсивные очаги сосудистого характера и расширение периваскулярных пространств. Важно отметить, что среди ликвидаторов 1986 года доля лиц с выраженной картиной сосудистой энцефалопатии, выявленной при МР-исследовании, достигала 75%, превышая таковую среди ликвидаторов 1987 года — 22,2% ($p<0,05$).

При этом характерным отличием для ликвидаторов по сравнению с необлученной популяцией является более раннее развитие цереброваскулярной патологии. Клиническая картина у этой когорты, как показало исследование, характеризуется преобладанием неврозоподобных состояний с астенической и астенодепрессивной симптоматикой, выраженными вегетативными и эмоциональными расстройствами, с широким спектром нейропсихологических нарушений, представляющих

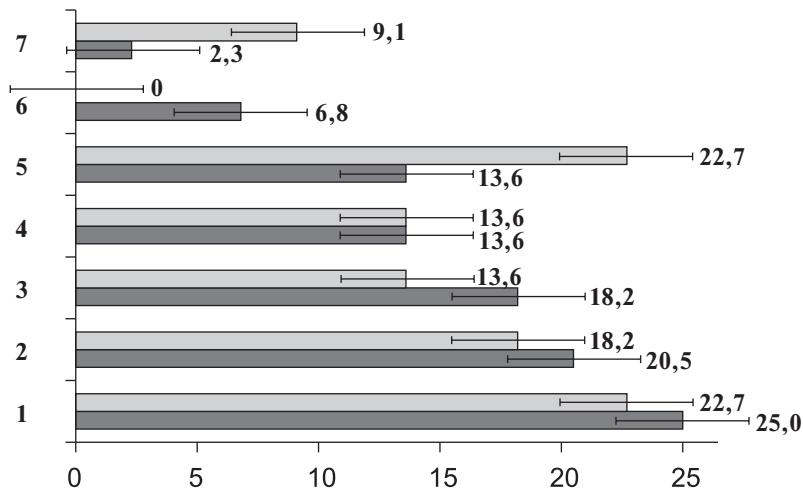


Рис 2. Распределение ликвидаторов разного периода участия в зависимости от выявленных синдромов (%): 1 — цефалгический; 2 — психоорганічний; 3 — психо вегетативний; 4 — вестибуло-атактичний; 5 — епілептиформний; 6 — астено-вегетативний; 7 — церебрастенічний

собой проявления психоорганічного синдрому з прогресивним теченням. Серед ліквідаторів 1986 року такі зміни зустрічаються в 3,7 рази частіше, ніж в аналогічній когорті 1987 року.

Дослідження показало, що інтелектуально-мнестическі порушення у ліквідаторів відносно швидко завершуються зниженням умовної і професійної спроможності, приводячим до втрати спроможності і соціальної дезадаптації.

Висновок. Результати нинішнього дослідження дозволили встановити, що цереброваскулярна патологія у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС розвивається порівняно з звичайною популяцією, як правило, на 10–15 років раніше. Рівень поширеності хронічної цереброваскулярної недостаточності в когорті ліквідаторів обумовлений періодом участя в аварійно-восстановительних роботах і отриманою дозою облучення. Основу клінічної картини даного захворювання у цієї категорії осіб складають когнітивні порушення в поєднанні з неврологічними розладами, при цьому основним відмінням від звичайної популяції є переобладнання у них психопатологічної симптоматики, обумовленої психоорганічним синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Валикова Т. А.* Поражение нервной системы при воздействиях малых доз радиации // Свобод.-радикал. процессы: экол., фармакол. и клин. аспекты: Тез. докл. на междунар. конф., С.-Петербург, 8–10 сент., 1999 / Цитология. — 1999. — № 9. — С. 793.
2. *Виленский Б. С.* Инсульт. — СПб., 1995.
3. *Віничук С. М.* Судинні захворювання нервової системи. — К.: Наукова думка, 1999.
4. *Волошин П. В., Міщенко Т. С.* До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // Укр. вісник психоневрол. — 2002. — Т. 10, вип. 2 (31). — С. 12–17.
5. *Кательницька Л. И.* Динамика состояния здоровья “ликвидаторов” последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в Северо-Кавказском регионе // Тез. докл. 1 Науч. сес. Рост. гос. мед. ун-та, Ростов-на-Дону, 1996. — Ростов н/Д, 1996. — С. 123–124.
6. *Кузнецова С. М., Красиленко Е. П.* Изменение структуры cerebro- и кардиоваскулярной патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (1986–1996 гг.) // Пробл. старения и долголетия. — 1999. — № 3. — С. 247–252.
7. *Нягу А. И., Логановский К. Н.* Нейропсихологические эффекты ионизирующих излучений. — Киев, 1998. — 350 с.
8. *Одинак М. М., Михайленко А. А., Иванов Ю. С. и др.* Сосудистые заболевания головного мозга. — СПб.: Гиппократ, 2003.
9. *Пострелко В. М., Картель М. Т., Коновалов О. Г.* Комплексная терапия экзогенно обусловленных астенодепрессивных состояний с использованием энтеросорбции // Эфферентная терапия. — СПб, 1997. — № 3. — С. 16–20.
10. *Сарвир И. Н.* Сравнительные данные экспериментально-психологического исследования личности больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца с ангиозными состояниями // Медицинские исследования. — 2001. — Т. 1, вып. 1 (тематический). Доступно по URL: <http://psychiatry.org.ua/medical/paper019.htm>
11. *Сидоренко В. А.* Особенности клинической картины соматической патологии, нейроэндокринной регуляции и иммунного статуса у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Всерос. центр. экстр. и радиац. мед. МЧС России. — СПб, 1999. — 19 с.
12. *Титков Ю. С., Прохвятилов А. Ю.* Психологические особенности личности у больных гипертонической болезнью и их родственников // Кардиология. — 1990. — Т. 30, № 1. — С. 77–78.
13. *Харченко В. П., Пескин А. В.* Заболеваемость участников ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС по данным Российского регионального межведомственного экспертного совета // Чернобыл. катастрофа — 12 лет спустя: Матер. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 10 и 12 годовщине со дня Чернобыл. катастрофы, Москва, 18 апр., 1996 и 24 апр., 1998. — М., 1998. — С. 55.
14. *Цыб А. Ф., Хоптынская С. К., Селева Н. Г.* Современное состояние медицинских последствий Чернобыльской Аварии. От Первой в мире АЭС к атомной энергетике XXI века. — Обнинск, 1999. — С. 44–45.
15. *Янакева Т. А.* Эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии и болезни Паркинсона: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1999.

**ПОШИРЕНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ
НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС**

В. П. Харченко, Т. А. Куликова, Л. В. Дьячкова

*ФДУ “Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрова”,
м. Москва, Росія*

Ретроспективно-епідеміологічне дослідження 1108 учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС 1986–1987 рр. дозволило встановити, що цереброваскулярна патологія у ліквідаторів розвивається порівняно зі звичайною популяцією, як правило, на 10–15 років раніше. Рівень розповсюдженості хронічної цереброваскулярної недостатності в когорті ліквідаторів зумовлений періодом участі в аварійно-відновлювальних роботах і отриманою дозою опромінення. Основу клінічної картини цього захворювання в цієї категорії осіб складають когнітивні розлади в поєднанні з неврологічними розладами, при цьому основною відмінністю від звичайної популяції є переважання в них психопатологічної симптоматики, зумовленої психоорганічним синдромом.

Ключові слова: аварія на Чорнобильській АЕС, цереброваскулярна патологія, учасники ліквідації наслідків аварії.

**PREVALENCE AND PECULIARITIES
OF CEREBROVASCULAR PATHOLOGY DEVELOPMENT
IN CHORNOBYL NPP ACCIDENT CLEAN-UP WORKERS**

V. P. Kharchenko, T. A. Kulikova, L. V. Diachkova

*FSI “Russian Research Centre for Rontgen-Radiology,
Russian Ministry of Public Health”, Moscow, Russia*

Retrospective-epidemiological investigation of 1108 Chernobyl Disaster clean-up workers (1986-1987) has shown, that cerebro-vascular pathology in those persons developed, as a rule, 10-15 years earlier, than in general population. The incidence of chronic cerebro-vascular pathology among the clean-up workers is linked with the duration of work in Chernobyl area and with the doses of radiation, which they absorbed. The major part of the clinical picture in those patients is due to cognitive deficit, accompanied by neurological impairments. The main difference of those people from the general population is the predominance of psychopathological symptoms caused by psycho-organic syndrome.

Key words: Chernobyl NPP accident, cerebro-vascular pathology, clean-up workers.

УДК 616.428:547.963:616.831:614.876

СТАН СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ЛІМФОЦИТІВ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС ДО ПРОТЕЇНУ S-100 І ОСНОВНОГО БІЛКА МІЄЛІНУ

В. І. Хоменко

Київський центр трансплантації кісткового мозку, м. Київ

Ключові слова: аутоімунні реакції, протеїн S-100, основний білок мієліну (ВМР), учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, цереброваскулярна патологія.

Незважаючи на велику кількість повідомлень про значне підвищення питомої ваги нервово-психічних розладів серед постраждалого внаслідок аварії на ЧАЕС населення, питання про можливість виявлення детерміністських ефектів з боку нервової системи дорослої людини в діапазоні низьких доз радіаційного опромінення є одним з найбільш дискусійних. Проблема радіогенних віддалених наслідків після впливу іонізуючого випромінювання залишається актуальною і до сьогодні. Розповсюдженість нервово-психічних розладів у персоналу, опроміненого в дозах понад 0,25 Зв, складає 80,5%, тоді як в дозах менших за 0,25 Зв — 21,4% від загальної кількості [1].

Обстеження учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС, які отримали низькі дози радіації (менше 0,7 Гр), через декілька років після катастрофи виявили у них органічні ураження мозку, пов'язані з локальними порушеннями метаболізму і кровообігу, що проявляються в неврологічних і психічних розладах. Рентгенівська комп'ютерна томографія та однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (СПЕКТ) продемонстрували велику чутливість мозку до низьких доз радіації. Температурне картування також відображає локальні органічні патологічні зміни у пацієнтів даної категорії [2]. А. К. Гуськова (2001) наводить значення порогових доз для розвитку мікроорганічних симптомів — 2 Гр на рік і 4 Гр — сумарно. При опроміненні у дозі до 10 Гр зміни в нервовій системі реалізуються за рахунок біохімічної репарації нейрона та функціональної реорганізації нервової діяльності [3].

За даними ДУ “НЦРМ АМН України”, отриманими на основі 15-річного досвіду спостережень за різними категоріями постраждалих, які зазнали впливу гострого і хронічного опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС, нервово-психічні розлади є етіологічно гетерогенними внаслі-

док комбінованого впливу іонізуючого випромінювання (ІВ) і психічного стресу, обумовленого катастрофою та її наслідками, які підсилюються соціально-економічною кризою в суспільстві. [1]. У хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕП), які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, виявлено недостатність імунологічного контролю, основним проявом якого є депресія Т-клітинної ланки імунітету, стійкий дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій та зниження кількості клітин, що виконують ефекторні функції — цитотоксичних лімфоцитів і природних кілерів. Ці зміни не залежать від отриманої дози опромінення. Однак, у тих осіб, поглинута доза опромінення яких становила 1 Гр і вище, виявлено більший дефіцит Т-клітинного типу з підвищенням активаційного маркеру HLA-DR, ніж у тих, доза опромінення яких була в межах 0,04–0,76 Гр [4].

Існує думка, що низькі дози опромінення можуть бути причиною виникнення післярадіаційної енцефалопатії у осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Експериментальні і клінічні дослідження проведені з метою підтвердження аутоімунної гіпотези розвитку променевих уражень показали, що однією з ланок патогенезу уражень ЦНС у опромінених в діапазоні низьких доз, може бути розвиток аутоімунних реакцій до нейроантигенів, що, в свою чергу, створює перманентне “хвибне коло” і призводить до прогресування післярадіаційної енцефалопатії [5]. Таким чином, зміни в імунній системі, які відбулися під впливом комплексу несприятливих факторів аварії на ЧАЕС (післярадіаційний, психоемоційний стрес) мають значення в розвитку широкого спектру патологічних процесів.

Метою нашого дослідження було вивчення сенсibilізації до нейроспецифічних білків у хворих на цереброваскулярні захворювання і дисциркуляторну енцефалопатію у віддалений період після опромінення (1997–1998 рр.) та визначення дозових залежностей показників.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 108 пацієнтів неврологічного відділення ДУ “НЦРМ АМН України”, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС та працювали в 30-кілометровій зоні ЧАЕС, віком від 32 до 68 років ($48,78 \pm 0,81$ роки). На момент обстеження у 62 УЛНА були зафіксовані індивідуальні дози опромінення, які коливались від 4,5 сЗв до 94 сЗв ($35,31 \pm 2,66$ сЗв). У 46 пацієнтів — УЛНА дозові навантаження були не визначені.

Прояви дисциркуляторної енцефалопатії різного ступеня мали 90 пацієнтів з 108 обстежених УЛНА, хворих на цереброваскулярні захворювання.

До контрольної групи увійшли 66 практично здорових осіб без функціональних і органічних порушень ЦНС, у віці ($35,77 \pm 1,40$) роки.

Був проведений порівняльний аналіз результатів ДНК-цитометрії у відповідь на антигенну стимуляцію протеїном S-100 та коефіцієнти активації HLA-DR лімфоцитів УЛНА і осіб контрольної групи після їх антигенної стимуляції протеїном S-100 і основним білком мієліну (ВМР). Статистичний аналіз проводили за параметричним методом Ст'юдента та із застосуванням кореляційного аналізу в програмі "Statistica 5.5".

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження активуючого впливу ВМР та протеїну S-100 на процеси активації лімфоцитів УЛНА та осіб контрольної групи (зміна експресії HLA-DR та інтенсивності забарвлення ядер лімфоцитів пофарбованих пропідієм йодиду після інкубації з вищевказаними нейроспецифічними антигенами) вказує на ряд достовірних відмінностей (табл. 1 і 2).

Серед УЛНА в порівнянні з контрольною групою встановлено статистично вірогідне збільшення коефіцієнту забарвлення ДНК ядер лімфоцитів у відповідь на антигенну стимуляцію протеїном S-100

Таблиця 1. Вплив протеїну S-100 на зміну забарвлення ДНК ядер лімфоцитів УЛНА на ЧАЕС

Показник	Контрольна група		УЛНА		t	p
	M	$\pm m$	M	$\pm m$		
Коефіцієнт забарвлення ядра (S100PJ)	00,93	0,04	11,16	0,02	-5,623	$\leq 0,001$

Таблиця 2. Вплив протеїну S-100 та основного білка мієліну (ВМР) на активацію HLA-DR лімфоцитів у УЛНА на ЧАЕС

Показник	Контрольна група		УЛНА		t	p
	M	$\pm m$	M	$\pm m$		
Коефіцієнт активації HLA-DR (S100ICO)	110,73	00,34	113,59	0,15	8-8,628	$\leq 0,001$
Коефіцієнт активації HLA-DR (ВМРICO)	90,98	00,28	113,08	0,15	9-9,547	$\leq 0,001$

($p \leq 0,001$) (табл. 1). Порівняльний аналіз результатів активації HLA-DR лімфоцитів УЛНА і осіб контрольної групи у відповідь на антигенну стимуляцію протеїном S-100 і ВМР, показав, що в УЛНА коефіцієнти активації HLA-DR лімфоцитів достовірно вищі, ніж у осіб контрольної групи ($p \leq 0,001$), (табл. 2).

При проведенні порівняння результатів активуючого впливу протеїну S-100 на зміну забарвлення ДНК ядер лімфоцитів УЛНА і осіб контрольної групи відповідного віку, а також коефіцієнтів активації HLA-DR лімфоцитів у відповідь на антигенну стимуляцію протеїном S-100 і ВМР, встановлено вірогідне збільшення коефіцієнту забарвлення ДНК ядер лімфоцитів у відповідь на антигенну стимуляцію протеїном S-100 ($p \leq 0,002$) та достовірне підвищення коефіцієнтів активації HLA-DR лімфоцитів у відповідь на антигенну стимуляцію протеїном S-100 і ВМР ($p \leq 0,001$ і $p \leq 0,001$) в УЛНА.

Обстежено 62 особи, які під час перебування в 30-кілометровій зоні ЧАЕС отримали дозове навантаження в межах 4,98–94 сЗв. До 1-ї групи увійшли хворі з дозовим навантаженням до 30 сЗв віком ($46,87 \pm 7,98$) років, до 2-ї — 30–94 сЗв, віком ($50,94 \pm 7,42$) років.

Проведений порівняльний аналіз впливу протеїну S-100 на зміну забарвлення ДНК ядер лімфоцитів УЛНА з визначеними дозовими навантаженнями до 30 сЗв та від 30 до 94 сЗв (табл. 3), не виявив достовірних розбіжностей між показниками. Але встановлено достовірне збільшення коефіцієнту активації HLA-DR лімфоцитів у відповідь на стимуляцію протеїном S-100 ($p \leq 0,05$) у пацієнтів з більшою визначеною дозою опромінення. Збільшення коефіцієнту активації HLA-DR лімфоцитів у відповідь на ВМР у пацієнтів цієї ж групи (табл. 4) виявилось не достовірним.

Таблиця 3. Порівняльний аналіз впливу протеїну S-100 на зміну забарвлення ДНК ядер лімфоцитів УЛНА на ЧАЕС при різних дозових навантаженнях

Показник	Дозове навантаження				t	p
	до 30 сЗв		від 30 до 94 сЗв			
	M	$\pm \sigma$	M	$\pm \sigma$		
Коефіцієнт забарвлення ядра (S100PJ)	1,19	0,25	1,21	0,24	-0,167	$\leq 0,87$

Таблиця 4. Порівняльний аналіз впливу протеїну S-100 та основного білка мієліну (ВМР) на активацію HLA-DR лімфоцитів УЛНА при різних дозових навантаженнях

Показник	Дозове навантаження				t	p
	до 30 сЗв		30–94 сЗв			
	М	$\pm\sigma$	М	$\pm\sigma$		
Коефіцієнт активації HLA-DR (S100ICO)	113,26	11,46	114,11	00,70	-2,094	$\leq 0,05$
Коефіцієнт активації HLA-DR (ВМРICO)	113,04	11,20	113,32	00,86	-0,731	$\leq 0,47$

При кореляційному аналізі між коефіцієнтом забарвлення ДНК ядер лімфоцитів УЛНА у відповідь на антигенну стимуляцію протеїном S-100 та визначеною дозою зовнішнього опромінення, а також віком не встановлено достовірних кореляційних зв'язків. В УЛНА на ЧАЕС встановлено вірогідне збільшення коефіцієнту активації експресії HLA-DR лімфоцитів у відповідь на антигенну стимуляцію ВМР при збільшенні значень коефіцієнту активації експресії HLA-DR лімфоцитів у відповідь на стимуляцію протеїном S-100 ($R=0,40$; $p\leq 0,002$).

Вірогідне зростання значень коефіцієнта активації HLA-DR лімфоцитів у відповідь на антигенну стимуляцію протеїном S-100 спостерігається при зниженні відносної кількості еозинофілів ($R=-0,27$; $p\leq 0,05$) та відносної кількості Т-стабільних лімфоцитів ($R=-0,34$; $p\leq 0,02$). Вірогідне зростання значень коефіцієнта активації HLA-DR лімфоцитів у відповідь на антигенну стимуляцію ВМР корелює зі зниженням відносної і абсолютної кількості Т-стабільних лімфоцитів ($R=-0,40$; $p\leq 0,01$ і $R=-0,30$; $p\leq 0,05$), між зниженням вмісту загального білка ($R=-0,32$; $p\leq 0,02$), АсАТ ($R=-0,38$; $p\leq 0,01$), АлАТ ($R=-0,47$; $p\leq 0,001$) і бета-ліпопротеїдів ($R=-0,32$; $p\leq 0,02$) та вірогідним зростанням значень коефіцієнта активації HLA-DR лімфоцитів у відповідь на стимуляцію протеїном S-100.

Висновки.

1. Підвищений рівень сенсibilізації лімфоцитів до нейроспецифічних антигенів у УЛНА на ЧАЕС свідчить про участь аутоімунних реакцій у формуванні імунологічних патогенетичних механізмів при

цереброваскулярних захворюваннях, а також їх участь у розвитку дисциркуляторної енцефалопатії.

2. Встановлені вірогідні кореляційні зв'язки між зміною експресії HLA-DR лімфоцитів на протеїн S-100 і BMP та відносною кількістю еозинофілів крові, відносною і абсолютною кількістю Т-стабільних лімфоцитів, а також вмістом загального білка, АсАТ, АЛАТ і бета-ліпопротеїдів крові, що вказує на різні механізми розвитку аутоімунних реакцій у відповідь на нейроантигени.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нейропсихиатрические эффекты острого, хронического и внутриутробного облучения вследствие Чернобыльской катастрофы / А. И. Нягу, К. Н. Логановский, К. Л. Юрьев и др. // Междунар. журн. радиац. медицины. — 2001. — Т. 3, № 1–2. — С. 251.
2. Температурное картирование отражает патологические изменения в мозге у пациентов-чернобыльцев в отдаленный период после облучения малыми дозами / А. В. Габова, А. Г. Сельский, Г. Д. Кузнецова и др. // Междунар. журн. радиац. медицины. — 2001. — Т. 3, № 1–2. — С. 174.
3. Гуськова А. К. Радиация и мозг человека // Междунар. журн. радиац. медицины. — 2001. — Т. 3, № 1–2. — С. 183–184.
4. Лисяный Н. И., Любич Л. Д. Роль нейроиммунных реакций в развитии послерадиационной энцефалопатии при воздействии малых доз ионизирующего излучения // Междунар. журн. радиац. медицины. — 2001. — Т. 3, № 1–2. — С. 225.
5. Голярник Н. А. Стан клітинного імунітету у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію // Проблеми радіаційної медицини. — 2003. — Вип. 9. — С. 20–24.

СОСТОЯНИЕ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС К ПРОТЕИНУ S-100 И ОСНОВНОМУ БЕЛКУ МИЕЛИНА

В. И. Хоменко

Киевский центр трансплантации костного мозга, г. Киев

У 108 больных с цереброваскулярными заболеваниями участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на ЧАЭС через 11–12 лет в ответ на антигенную стимуляцию протеином S-100 и основным белком миеллина (BMP) выявлены достоверно повышенные коэффициенты активации HLA-DR лимфоцитов, вероятное повышение коэффициента окрашивания ДНК ядер лимфоцитов пропидием йодида в ответ на антигенную стимуляцию протеином S-100 ($p < 0,002$). При дозовых нагрузках до 30 сЗв (1 гр.) и 30 — 94сЗв (2 гр.) установлено достоверное повышение коэффициента активации HLA-DR⁺ лимфоцитов в ответ на протеин S-100 у пациентов 2-й группы. Не выявлено дозозависимых изменений групповых параметров активации лимфоцитов в ответ на BMP, и коэффициента окрашивания ДНК ядер лимфоцитов пропидием йодида в ответ на антигенную стимуляцию протеином S-100 методом группового и корреляционного анализа. Повышенный уровень сенсibilизации лимфоцитов к нейроспецифическим антигенам УЛПА на ЧАЭС свидетельствует об участии аутоиммунных реакций в патогенезе цереброваскулярной патологии, в частности дисциркуляторной энцефалопатии.

Ключевые слова: аутоиммунные реакции, протеин S-100, основной белок миелина (BMP), участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, цереброваскулярная патология.

**LYMPHOCYTE SENSITIZATION TO PROTEIN-100
AND THE BASIC MYELIN PROTEIN IN CLEAN-UP WORKERS
OF CHORNOBYL NPP ACCIDENT**

V. I. Khomenko

Bone Marrow Transplantation Centre of Kyiv, Kyiv

Reliably elevated coefficients of HLA-DR lymphocyte activation in response to antigen stimulation by S-100 protein and basic myelin protein (BMP), and probable rise of lymphocyte nuclear DNA staining index (propidium iodide) in response to antigen stimulation by S-100 protein ($p \leq 0,002$) are revealed in 108 cerebrovascular patients being the ChNPP accident emergency workers. Under exposure doses up to 30 cSv (group 1) or within a range of 30–94 cSv (group 2) the reliable rise of HLA-DR⁺ lymphocyte activation coefficient under S-100 stimulation was present in group 2. Neither dose-dependent alterations of group parameters of lymphocyte activation in response to BMP, nor lymphocyte nuclear DNA staining index (propidium iodide) in response to antigen stimulation by S-100 protein were found through grouped and correlation analysis. Amplified lymphocyte sensibilization to neuro-specific antigens in Chornobyl NPP accident emergency workers proves the autoimmunity role in cerebrovascular pathology pathways meaning discirculatory encephalopathy in particular.

Key words: autoimmunity, S-100 protein, basic myelin protein, Chornobyl NPP emergency workers, cerebrovascular pathology.

УДК 616.98 [578.825-616.155. 392]: 614.876

СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО ВНЕСКУ АНТИГЕННОГО СТИМУЛУ В ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ

А. А. Чумак, І. В. Абраменко, Н. І. Білоус, І. А. Філоненко

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини” АМН України, м. Київ

Ключові слова: *хронічна лімфоцитарна лейкемія, гени важких ланцюгів імуноглобулінів, стереотипні рецептори, антиген, апоптичні клітини.*

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) — одне з найбільш поширених онкогематологічних захворювань (35–40 випадків на 100000 населення щорік), що вражає переважно чоловіків (співвідношення чоловіки/жінки приблизно 2:1) у віці старше 40 років (середній вік на момент діагнозу 60–65 років). У 95% випадків захворювання має В-клітинне походження і характеризується типовим імунофенотипом лейкоемічних клітин — CD5⁺CD20⁺CD23⁺, з експресією на поверхневих мембранах молекул імуноглобулінів (Ig).

Ще на початку інтенсивного дослідження молекулярної структури імуноглобулінового рецептору В-лімфоцитів у хворих на ХЛЛ з'явилися дані щодо нестохастичного використання окремих генів імуноглобулінів при його побудові. Порівняння проводилось з незлоякісними В-клітинами, експресуючими або ні антиген CD5 (одна з найосновних фенотипових ознак клітин при ХЛЛ В-клітинного походження), у дорослих середнього і похилого віку та у кордовій крові новонароджених [1–4]. Так, при ХЛЛ значно збільшується кількість випадків з використанням генів варіабельних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів (IgVH) першої родини і, відповідно, зменшується представництво генів 3-ї VH родини порівняно з циркулюючими в периферичній крові CD5-позитивними В-клітинами в нормі [5].

В нормі серед CD5⁺ В-клітин найчастіше виявлена експресія таких генів як IgVH3-23 (13,9%), IgVH4-59 (6,3%), IgVH3-30.3 (8,3%), IgVH3-30 (6,3%), IgVH3-07 (5,6%) [4]. IgVH1-69-експресуючі клони В-клітин відсутні майже у 10% здорових індивідуумів, а в інших зустрічаються, в середньому, з частотою 4,7% серед молодих та 4,3% серед осіб похилого віку [4]. Розподіл окремих IgVH генів серед хворих на ХЛЛ дещо інший. Найбільш часто (представлено розкидання показників серед найбільш

повно обстежених когорт хворих розвинутих європейських країн) при ХЛЛ виявляються IgVH1-69⁺ (10,5–17,4%), IgVH4-34⁺ (10,7–14,5%), IgVH3-23⁺ (6,4–9,2%) та IgVH3-07⁺ (5,4–8,1%) випадки, причому переважання IgVH1-69 та IgVH4-34 генів є статистично вірогідним порівняно з нормою [6–8]. Навпаки, випадки захворювання з використанням IgVH3-30.3 гену зустрічаються вкрай рідко [8]. Крім того, важливим є факт щодо виявлених розбіжностей в частоті експресії окремих IgVH генів при ХЛЛ у мешканців окремих країн. Це стосується насамперед виявленої гіперекспресії гену IgVH3-21 (11,7%) серед хворих на ХЛЛ у Скандинавії [9] та деяких країнах північної Європи [10, 11], тоді як частота використання цього гену незначна в південній Європі та США (до 2%) [12, 13].

Значна варіабельність структури ділянки, яка відповідає за комплементарність зв'язку важких ланцюгів імуноглобуліна з антигеном (т.з. CDR3 — complementarity-determining region 3) пов'язана з тим, що в її побудові задіяні як гени варіабельних ділянок імуноглобулінів, так і гени D (diversity — різноманіття) і J (joining — поєднання) [14]. При ХЛЛ зазвичай в структурі молекули імуноглобуліна використовуються ті ж самі D гени, які експресуються популяцією нормальних В-лімфоцитів, а також відомими моноклональними антитілами. Однак, є свідчення, що окремі D сегменти асоціюються при ХЛЛ з певними IgVH генами, наприклад D3-3 — з IgVH1-69 [15]. Це саме стосується і використання J генів — переважна кількість випадків ХЛЛ з експресією IgVH3-07 гену також експресує J4 ген, навпаки, IgVH1-69-позитивні випадки ХЛЛ у 50–70% також є J6-позитивними [16].

Довжина CDR3 регіону важких ланцюгів імуноглобулінів варіює залежно від родини VH генів, інкорпорированих до складу молекули. Так, середня довжина CDR3 для IgVH3-07-експресуючих випадків ХЛЛ складає 13 амінокислотних залишків (а.з.), тоді як довжина IgVH1-69⁺ випадків значно більша — 23 а.з. [15, 16]. Цікаво, що IgVH4-34-експресуючі ХЛЛ клітини при немутованому стані генів імуноглобулінів мають більшу довжину CDR3 регіону за рахунок включення J6 та J5 сегментів, тоді як мутовані — меншу, оскільки включають J4 ген [16]. Ці дані свідчать, що наявні розбіжності в структурі В-клітинного рецептору для антигену в клонах при В-ХЛЛ можуть бути результатом селекції різними антигенними епітопами. Таке припущення підтверджують і подальші дослідження амінокислотного складу CDR3 регіонів та нуклеотидного складу кодуючих їх генів.

Як зазначають Kolar G.R., Capra J.D. [17], репертуар CDR3 регіону імуноглобулінів може складати більш, ніж 3,4 млн перебудов, враховуючи кількість функціональних генів, що входять до родин окремих генів важких і легких ланцюгів ($[44VH \times 27D \times 6J] \times [46Vk \times 5Jk]$ або $[36V\lambda \times 7J\lambda]$), однак при дослідженні більш ніж 10000 послідовностей, отриманих з В-клітин нормальних мигдаликів, вони ніколи не спостерігали двох клонів з однаковими CDR3 регіонами. Тому поява перших свідчень про експресію більш, ніж у 20% хворих на ХЛЛ однакових послідовностей структури імуноглобулінів на амінокислотному та нуклеотидному рівнях була сприйнята як очевидний доказ антигенної селекції [18].

К. Stamatopoulos et al. [19] вперше провели класифікацію випадків ХЛЛ з однаковими CDR3 регіонами важких ланцюгів імуноглобулінів. Вони проаналізували послідовності 916 хворих на ХЛЛ (Греція, Іспанія, Франція, Північна Італія) і знайшли, що в 201 хворого IgVH гени мають схожі CDR3 регіони, які належать до одного з 48 виділених авторами кластерів. Найбільше представництво мали 5 кластерів, які включали послідовності від 10 хворих та більше:

- 1) “змішаний” кластер — в структуру CDR3 входили гени IgVH1-18, 1-02, 1-03, 5-5a, D6-19 ген у третій рамці зчитування (3RF) та J4 ген, з типовим фрагментом OWL (20 хворих);
- 2) кластер, представлений переважно IgVH3-21 геном, рідко 3-11 та 3-48, відсутністю D гена та наявністю J6 з класичною ARD-ANGMDV послідовністю (18 хворих);
- 3) кластер з типовою послідовністю DIVVPAAI (IgVH1-69, 1-02, 1-08, 4-34 / D2-2 (3RF) / J6) — 12 хворих;
- 4) IgVH4-34/D5-5 (IRF), 4-17 (3RF)/J6 — з типовим фрагментом GYPLDTVTRRYYYGMDV (13 хворих);
- 5) IgVH1-69/3-10 (3RF)/J6 з VRGVIPIYYYYGMDV фрагментом (10 хворих).

Для хворих, що входили до цих кластерів вдалось виявити деякі особливості клінічного перебігу — хворі, віднесені до 4-го кластеру, були молодшими, захворювання носило індолентний характер. Навпаки, кластер 2 відрізнявся несприятливим, агресивним перебігом ХЛЛ.

Італійська група, обстеживши 1398 хворих на ХЛЛ, розширила кількість кластерів з однотипними (гомологічними, стереотипними) послідовностями до 71 [20]. Як і в попередніх авторів, більшість кластерів була представлена немутованими генами, з переважанням IgVH3-21 і IgVH1-69 експресуючих випадків. IgVH3-21-позитивні хво-

рі з ARDANGMDV послідовністю (кластер 2) та IgVH1-69-позитивні хворі з гомологічними послідовностями в цілому мали гірший перебіг захворювання, ніж хворі з експресією тих самих генів, але які не мали гомології з іншими. Навпаки, ген IgVH3-23 вкрай рідко входив до складу кластерів (4 з 134 IgVH3-23 експресуючих випадків), а перебіг захворювання у хворих з мутованими гетерогенними IgVH3-23 генами був менш сприятливий, ніж у хворих з іншими мутованими генами 3-ї родини.

В більшості наявних в літературі когорт хворих на ХЛЛ ген IgVH3-21 є одним з найбільш представлених серед гомологічних випадків. Група дослідників з США підтвердила дані європейських колег щодо несприятливого перебігу захворювання з експресією гомологічних IgVH3-21 генів, а також виявила, крім вже описаної ARDANGMDV послідовності, другий мотив — DPSFYSSSWTLFDY, який був представлений значно рідше [13].

Стосовно гену IgVH1-69, остаточних даних щодо клінічного перебігу захворювання у випадках його експресії не отримано. В цілому вважають, що його експресія, особливо з гомологічними послідовностями, пов'язана з несприятливим прогнозом [21], а мутовані випадки, які експресують унікальні CDR3 послідовності, — навпаки, мають сприятливий прогноз [22].

Ген IgVH4-39 також досить часто представлений при ХЛЛ випадками з гомологічними CDR3 послідовностями. Встановлено, що це є незалежним прогностичним фактором щодо трансформації захворювання у синдром Ріхтера (поряд з високим рівнем CD38 позитивності та значною лімфаденопатією [23, 24].

Ідентифікована нова підгрупа хворих з експресією генів IgVH3-48 та IgVH3-53, яка має несприятливий прогноз перебігу захворювання [25].

Робота по виявленню стереотипних випадків ХЛЛ триває. Цей напрямок інтенсивно розвивається. На сьогодні відомо вже понад 100 окремих молекулярних кластерів захворювання [26]. До 25% хворих на ХЛЛ можна віднести до таких, які експресують гени імуноглобулінів з гомологічними послідовностями [27]. Але залишається невідомим, які антигенні стимули спричиняють активацію певних клонів В-лімфоцитів при ХЛЛ?

Дослідження для з'ясування цього питання проводяться в трьох основних напрямках. По-перше, — це співставлення отриманих послідовностей від хворих на ХЛЛ з відомими антитілами зі встановле-

ною антигенною специфічністю. По-друге, на основі секвенованих послідовностей варіабельних ділянок імуноглобулінів створюються рекомбінантні антитіла та досліджується характер їх зв'язування з окремими антигенами або клітинами. Третій напрямок — епідеміологічні дані щодо можливого зв'язку розвитку ХЛЛ з впливом антигенів, наявністю окремих видів супутньої патології. Підсумуємо основні отримані результати [28].

Епідеміологічні дані. Ще на початку 1980-х років був встановлений вірогідний вплив бензину та розчинників на його основі на розвиток ХЛЛ [29, 30]. Збільшення ризику спостерігається також у фермерів, діяльність яких пов'язана з тваринництвом, що автори пояснюють можливим використанням хімічних речовин або впливом інфекцій, які передаються від тварин до людини [31]. В більш пізньому дослідженні, проведеному в США, ці дані були підтвержені та розширені — підвищений ризик захворіти на ХЛЛ спостерігався серед фермерів, робітників майстерень по ремонту автомобілів і, зокрема, двигунів, а також зв'язківців, військовослужбовців [32]. В популяційному дослідженні, проведеному у Німеччині, відмічена слабка асоціація між вірогідністю захворіти на ХЛЛ та впливом речовин, що містять миш'як, хлорфенол, нітрати/нітри/нітрозаміни, тривалим контактом з органічними добривами, гербіцидами та дизельним маслом [33]. Є свідчення щодо можливого впливу вірусів — частота ХЛЛ підвищена серед хворих на розсіяний склероз [34]. З'являються дані про зв'язки ХЛЛ з дією іонізуючого випромінювання [35–38]. Однак виявлені кореляції здебільшого слабкі, на відміну від чітко встановленого впливу історії ХЛЛ у родині (випадки ХЛЛ, а також і інших онкогематологічних захворювань у родичів) [39].

Найбільш ґрунтовне епідеміологічне дослідження ризиків розвитку ХЛЛ було проведено в скандинавських країнах (Швеція, Данія), яке включало 7764 випадки ХЛЛ, що розвинулись протягом 40 років, 16638 підібраних за віком та статтю контрольних випадків, 17991 родичів хворих на ХЛЛ та 39388 контрольних осіб, не підібраних за віком і статтю [40]. В ньому не виявлено впливу аутоімунних захворювань, які передували розвитку ХЛЛ, на ризик виникнення останнього. Аналіз проводився за такими нозологічними формами — поліміозит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, аміотрофічний боковий склероз, тиреоїдит Хашимото, цукровий діабет, аутоімунна тромбоцитопенічна пурпура, склеродермія, міастенія, гранулематоз Вегенера, анкілозуючий спондиліт, хвороба Крона, психо-

ріаз, саркоїдоз, виразковий коліт. Виявлено зв'язок між аутоімунною гемолітичною анемією (АІГА) та розвитком ХЛЛ протягом наступного року ($OR=108,4$), однак автори схильні вважати, що це є проявом недіагностованого раніш ХЛЛ, оскільки АІГА — часте ускладнення хвороби. Вкрай цікавим виявилось зменшення ризику захворіти на ХЛЛ (майже вдвічі) для хворих на ревматичну хворобу серця. Висловлено припущення, що ХЛЛ може бути пов'язаний з впливом бактеріального антигенного чинника, а тривалий профілактичний прийом антибактеріальних препаратів хворими на ревматизм запобігає розвитку захворювання.

Ця ж група дослідників продовжила розробку гіпотези щодо вірогідності патогенетичної ролі широко розповсюджених бактеріальних чинників при ХЛЛ, зокрема інкапсульованих бактерій. Для цього були проаналізовані анамнестичні дані всіх захворілих на ХЛЛ осіб в Данії в період з 1977 по 1997 р. (4239 випадків) і підібраних за віком, статтю та місцем проживання більш ніж 15000 осіб без ХЛЛ (по 4 контролю на один випадок ХЛЛ) [41]. За даними популяційних реєстрів Данії поліклінічних хворих та хворих, що проходили обстеження і лікування в різних клініках, досліджувалась захворюваність цих осіб на пневмонію, бронхіти, фарингіти, ларингіти, синусити, отити, грип, туберкульоз. Встановлена асоціація між захворюваністю на пневмонію (за 1–4 роки до діагнозу) та наступним розвитком ХЛЛ, причому ризик збільшувався при більшій кількості зареєстрованих епізодів пневмоній. Однак, захворюваність на пневмонії за 5 років до діагнозу ХЛЛ статистично не відрізнялась від контролю, а, навпаки, менш за 1 рік до діагнозу, — була суттєво вищою. Тому, поряд з висновком про вірогідний внесок бактеріальних агентів (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) автори не виключають і фактор недостатньо високої діагностики ХЛЛ на початкових стадіях захворювання (особливо актуально, оскільки на останній Робочій нараді ВООЗ по класифікації хронічних лімфопроліферативних захворювань запропоновано ввести нову нозологічну форму — моноклональний В-клітинний лімфоцитоз, який протікає безсимптомно, з незначною кількістю лейкоцитів в периферичній крові, менш за 5 Г/л [42]) та порушень клітинної ланки імунітету, що передують розвитку ХЛЛ.

Структурна схожість молекул імуноглобулінів при ХЛЛ з антитілами відомої специфічності та дослідження їх антигенної специфічності. Порівняння 916 отриманих власно нуклеотидних послідовностей від хворих на ХЛЛ з 6892 відомими та представленими в міжнародних

базах даних, проведене в кооперативному дослідженні вчених Греції, Франції, Італії та Іспанії, показало, що найчастіше гомологія виявляється між послідовностями, отриманими від хворих на ХЛЛ (у 17,3%), і значно рідше імуноглобуліни хворих на ХЛЛ співпадають з послідовностями, отриманими з нормальних В-лімфоцитів (0,7%), з клонів В-лімфоцитів з аутореактивною специфічністю (0,7%), наявних у хворих на захворювання з імунним компонентом (1%) та інші В-клітинні лімфопроліферативні захворювання (0,5%) [19]. Описана структурна схожість CDR3 фрагментів імуноглобулінів при ХЛЛ з ревматоїдним фактором, антитілами, спрямованими проти кардіоліпіну, IgG, ДНК [43-45]. Водночас є гомологія послідовностей імуноглобулінів при ХЛЛ з антитілами, спрямованими проти вірусів і бактерій [46, 47].

Отримані дані щодо структури молекул імуноглобулінів у хворих на ХЛЛ підтверджуються результатами досліджень антигенної специфічності. В перших роботах проводилась активація форболовими ефірами В-лімфоцитів, отриманих від хворих, в культурі *in vitro*, а потім супернатанти використовували як джерела антитіл та перевіряли на реактивність з окремими антигенами за допомогою імуноферментних та імунофлуоресцентних тестів. Встановлено реактивність молекул імуноглобулінів при ХЛЛ з Fc-фрагментом IgG, одно- та дволанцюговою ДНК, гістонами, кардіоліпіном, компонентами цитоскелету, причому здебільшого зв'язували більш, ніж один антиген, тобто, були поліреактивними [48].

Багато робіт присвячені дослідженню IgVH4-34-експресуючих випадків ХЛЛ. Встановлено, що такі імуноглобуліни реагують з N-ацетиллактозаміновими залишками у складі I/i детермінант груп крові, і переважна більшість з них експресують гомологічні рецептори, віднесені до 4-го кластеру за Stamatopoulos et al. [19, 49]. Ці детермінанти присутні на апоптичних клітинах та Т- і В-лімфоцитах, які експресують певні ізоформи антигену CD45 [50]. Не виключено, що тригерним механізмом для розвитку IgVH4-34-позитивних клонів В-лімфоцитів є інфекція вірусами групи герпес. Про це свідчать поява таких клонів у хворих з інфекцією Епштейн-Бар вірусом (ЕБВ) [51], носіїв змішаної інфекції ЕБВ та цитомегаловіруса [52]. IgVH4-34-експресуючі В-лімфоцити також часто присутні у хворих на системний червоний вовчак. Вважають, що вони за рахунок взаємодії з CD45 молекулою на поверхні лімфоцитів, сприяють їх елімінації та розвитку лімфопенії у хворих [53].

Встановлена специфічність імуноглобулінових молекул, що належать до кластеру 6 за Stamatoroulos et al. [19] (IgVH1-69/D3-16 (2RF)/J3). Вони зв'язуються з внутрішньоклітинною молекулою з м.м. 225 кД, яка є важким ланцюгом міозину нем'язевих клітин.

Непряме свідчення щодо специфічності Ig молекул при ХЛЛ отримано при детальному обстеженні хворих на різні форми аутоімунних процесів (без зв'язку з ХЛЛ) — аутоімунну гематолітичну анемію, аутоімунну тромбоцитопенію, синдром Еванса. В них знайдено у периферичній крові клони В-лімфоцитів, які фенотипово нагадують клони при В-ХЛЛ [54]. Крім того, встановлено, що клітини окремих хворих на ХЛЛ розпізнають В3 білок еритроцитів, найчастішу мішень для розвитку аутоімунних гематолітичних анемій [55].

Велике комплексне дослідження з використанням мас-спектрометрії, імуноферментного аналізу, електрофорезу та імуноблотингу білків, було проведено М.А. Lanemo et al. [56]. Його особливістю було також визначення точної структури імуноглобулінів та їх віднесення до відповідних кластерів стереотипних рецепторів [19]. Були визначені нові клітинні мішені (білки цитоскелету — віментин, філамін В, кофілін-1), а також реактивність з антигенами бактерій, які містять фосфорилхолін (наприклад, полісахаридами *Streptococcus pneumoniae*) та окисненими ліпопротеїнами низької щільності. Переважна більшість досліджених клонів (всього проаналізовано 28 клонів В-лімфоцитів від хворих на ХЛЛ) одночасно реагувала з бактеріальними та клітинними антигенами. На цій основі висловлено припущення, що CD5⁺ клітини при В-ХЛЛ є похідними від клітин, які продукують “нормальні антитіла”, задіяні в елімінацію патогенних мікроорганізмів/вірусів та апоптозних клітин, а саме захворювання знаходиться на перехресті аутоімунної та неопластичної ланок патогенезу [57]. Ця думка нині є домінуючою в світовій літературі. Перспективою розвитку шляхів пошуку антигенних стимулів при ХЛЛ є розробка стратегій щодо профілактики розвитку захворювання. Аналогію можна провести з атеросклерозом, в патогенезі якого, починаючи з 1970-х років, значну роль відводять інфекційному чиннику — *Helicobacter pylori*, періодонтальному мікроорганізму *Porphyromonas gingivalis*, цитомегаловірусу (ЦМВ) та іншим вірусам герпес групи, вірусу гепатиту А [58]. Показано, наприклад, що зменшення кількості епізодів реактивації ЦМВ та елімінація *H. pylori* сприяють зменшенню вираженості процесу. Водночас розглядається можливість проведення вакцинації проти деяких з інфекційних чинників — в експерименті на мишах з генетичною спонтанною гіпер-

ліпідемією введення назальної вакцини проти *P. gingivalis* зменшує ризик розвитку в них атеросклерозу [59]. Таким чином, цей напрямок досліджень слід вважати актуальним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Analysis of the human VH gene repertoire. Different effects of selection and somatic hypermutation on human peripheral CD5⁺/IgM⁺ and CD5⁻/IgM⁺ B cells / *H.-P. Brezinschek, S.J. Foster, R.I. Brezinschek et al.* // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, N 10. — P. 2488–2501.
2. Non-stochastic utilization of Ig V region genes in unselected human peripheral B cells / *S.C. Huang, R. Jing, A.H. Glas, E.C. Milner* // *Mol. Immunol.* — 1996. — Vol. 33, N 6. — P. 553–560.
3. *Mortari F., Wang J. Y., Schroeder H. W. Jr.* Human cord blood antibody repertoire. Mixed population of VH gene segment and CDR3 distribution in the expressed C alpha and C gamma repertoires // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 150, N 4. — P. 1348–1351.
4. Features of the overexpressed V1-69 genes in the unmutated subset of chronic lymphocytic leukemia are distinct from those in the healthy elderly repertoire / *R. N. Potter, J. Orchard, E. Critchley et al.* // *Blood.* — 2003. — Vol. 101, N 8. — P. 3082–3084.
5. *Chiorazzi N., Ferrarini M.* B cell chronic lymphocytic leukemia: lessons learned from studies of the B cell antigen receptor // *Annu. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 841–894.
6. *Messmer B. T., Albesiano E., Chiorazzi N.* The pattern and distribution of immunoglobulin VH gene mutations in chronic lymphocytic leukemia B cells are consistent with the canonical somatic hypermutation process // *Blood.* — 2004. — Vol. 103, N 9. — P. 3490–3495.
7. Subsets with restricted immunoglobulin gene rearrangement features indicate a role for antigen selection in the development of chronic lymphocytic leukemia / *G. Tobin, U. Thunberg, K. Karlsson et al.* // *Blood.* — 2004. — Vol. 104. — P. 2879–2885.
8. Geographic patterns and pathogenetic implications of IGHV gene usage in chronic lymphocytic leukemia: the lesson of the IGHV3-21 gene / *P. Ghia, K. Stamatopoulos, Ch. Belessi et al.* // *Blood.* — 2005. — Vol. 105, N 4. — P. 1678–1685.
9. Chronic lymphocytic leukemias utilizing the VH3-21 gene display highly restricted Vλ2-14 gene use and homologous CDR3s: implicating recognition of a common antigen epitope / *G. Tobin, U. Thunberg, A. Johnson et al.* // *Blood.* — 2003. — Vol. 101, N12. — P. 4952–4957.
10. High frequency of p53 dysfunction and low level of VH mutation in chronic lymphocytic leukemia patients using the VH3-21 gene segment / *K. Lin, S. Manocha, P. J. Harris et al.* // *Blood.* — 2003. — Vol. 102. — P. 1145–1146.
11. Prognostic value of specific VH genes in CLL / *J. Philippe, A. Janssens, K. Smith et al.* // *Leuk. Lymph.* — 2003. — Vol. 44. — P. 40.
12. Comprehensive characterization of IGHV3-21-expressing B-cell chronic lymphocytic leukemia: an Italian multicentre study / *R. Bomben, M. Dal Bo, D. Capello et al.* // *Blood.* — 2007. — Vol. 109, N 7. — P. 2989–2998.
13. Use of IGHV3-21 in chronic lymphocytic leukemia is associated with high-risk disease and reflects antigen-driven, post-germinal centre leukemogenic selection / *E.M. Ghia, S. Jain, G.F. Widhopf et al.* // *Blood.* — 2008. — Vol. 111, N 10. — P. 5101–5108.
14. *Lefranc M.-P., Lefranc G.* The immunoglobulin FactsBook. — Academic Press, 2001. — 457 p.
15. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted set of mutated and unmutated antigen receptors / *F. Fais, F. Ghiotto, S. Hashimoto S et al.* // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 102. — P. 1515–1525.

16. *Jonhson T. A., Rassenti L. Z., Kipps T. J.* IgVH1 genes expressed in B cell chronic lymphocytic leukemia exhibit distinctive molecular features // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158. — P. 235–246.
17. *Kolar G. R., Capra J. D.* Ig V region restrictions in human chronic lymphocytic leukemia suggest some cases have a common origin // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 113, N7. — P. 953–954.
18. Remarkably similar antigen receptors among a subset of patients with chronic lymphocytic leukemia / *F. Ghiotto, F. Fais, A. Valletto* // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 113, N7. — P. 1008–1016.
19. Over 20% of patients with chronic lymphocytic leukemia carry stereotyped receptors: Pathogenetic implications and clinical correlations / *K. Stamatopoulos, G. Belessi, C. Moreno et al.* // *Blood.* — 2007. — Vol. 109. — P. 259–270.
20. Novel molecular and clinical features of CLL expressing or not expressing stereotyped B cell receptors: results of an Italian multicentric study / *R. Bomben, M. Dal-Bo, D. Capello et al.* // *Haematologica.* — 2008. — Vol. 93, Suppl. 1 — P. 27.
21. Clinical and molecular predictors of disease severity and survival in chronic lymphocytic leukemia / *J. B. Weinberg, A. D. Volkheimer, Y. Chen et al.* // *Am. J. Hematol.* — 2008. — Vol. 83, N1. — P. 90.
22. Chronic lymphocytic leukemia with mutated IgVH1-69 usage: a distinct CLL subgroup with more indolent behavior? / *L. Galligan, M. A. Gatherwood, C. Matthews et al.* // *Leuk. Lymphoma.* — 2008. — Vol. 49, N 4. — P. 648–649.
23. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome / *D. Rossi, M. Cerri, D. Capello et al.* // *Brit. J. Haematol.* — 2008. — In press.
24. CLL transformation to Richter syndrome carry stereotyped HCDR3 at very high frequency (>50%) and display biased usage of homologous IGVH4-39 genes / *S. Varelia, D. Capello, R. Bomben et al.* // *Haematologica.* — 2008. — Vol. 93, Suppl. 1 — P. 28.
25. V (H)3-48 and V (H)3-53, as well as V (H)3-21 gene rearrangements define unique subgroups in CLL and are associated with biased lambda light chain restriction, homologous LCDR3 sequences and poor prognosis / *C. Matthews, M. A. Catherwood, T. C. Morris, M. D. Alexander* // *Leuk. Res.* — 2007. — Vol. 31, N 2. — P. 231–234.
26. Stereotyped patterns of somatic hypermutation in subsets of patients with chronic lymphocytic leukemia: implications for the role of antigen selection in leukemogenesis / *F. Murray, N. Darzentas, A. Hadzidimitriou et al.* // *Blood.* — 2008. — Vol. 111, N3. — P. 1524–1533.
27. *Ghia P.* Clues on the origin and behaviour of chronic lymphocytic leukemia cells // *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association.* — 2008. — Vol. 2, N1. — P. 302–307.
28. *Tobin G., Rosen A., Rosenquist R.* What is the current evidence for antigen involvement in the development of chronic lymphocytic leukemia? // *Hematol. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N1. — P. 7–14.
29. *Arp E. W., Wolf P. H., Cherchoway H.* Lymphocytic leukemia and exposures to benzene and other solvents in the rubber industry // *J. Occup. Med.* — 1983. — Vol. 25, N 8. — P. 598–602.
30. Comparison of methods for determining occupational exposure in a case-control interview study of chronic lymphocytic leukemia / *M. S. Linet, W. F. Stewart, M. L. Van Natta et al.* // *J. Occup. Med.* — 1987. — Vol. 29, N 2. — P. 136–141.
31. Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control study based on job titles / *D. Amadori, O. Nanni, F. Falcini et al.* // *Occup. Environ. Med.* — 1995. — Vol. 52, N 6. — P. 374–379.
32. Occupation and risk of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia / *T. Zheng, A. Blair, Y. Zhang et al.* // *J. Occup. Environ. Med.* — 2002. — Vol. 44, N 5. — P. 469–474.

33. Richardson D. B., Terschuren C., Hoffmann W. Occupational risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Northern Germany // *Am. J. Ind. Med.* — 2008. — Vol. 51, N 4. — P. 258–268.
34. Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis / E. Szekanecz, S. Szamosi, L. Gergely et al. // *Clin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 27, N 9. — P. 1163–1166.
35. Weiss H. A., Darby S. C., Doll R. Cancer mortality following X-rays treatment for ankylosing spondylitis // *Int. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 59. — P. 327–338.
36. Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma after pelvis radiotherapy for benign disease / P. D. Inskip, R. A. Kleinerman, M. Stovall et al. // *Radiat. Res.* — 1993. — Vol. 135. — P. 108–124.
37. Bazyka D., Romanenko A., Bebeszko V. Leukemia in Ukrainian clean-up workers of the Chernobyl accident: epidemiologic and hematologic aspects // *Haematologica.* — 2006. — Vol. 91. — P. 68.
38. Hatch M. Cancer following the Chernobyl nuclear accident (the Ukrainian-American Studies of thyroid disease and leukemia) // *J. Acad. Med. Sci. Ukraine.* — 2006. — Vol. 12. — P. 78–85.
39. Sgambati M. T., Linet M. S., Devesa S. Chronic lymphocytic leukemia: epidemiological, familial, and genetic aspects. Vol 2. 2nd ed. — Basel, Switzerland: Marcel Dekker, 2001. — 344 p.
40. Patterns of autoimmunity and subsequent chronic lymphocytic leukemia in Nordic countries / O. Landgren, E.A. Engels, N.E. Caporaso et al. // *Blood.* — 2006. — Vol. 108. — P. 292–296.
41. Respiratory tract infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia / O. Landgren, J. S. Rapkin, N. E. Caporaso et al. // *Blood.* — 2007. — Vol. 109. — P. 2198–2201.
42. MBL or CLL: which classification best categorizes the clinical course of patients with an absolute count $>$ or $= 5 \cdot 10^9/L$ but a B-cell lymphocyte $< 5 \cdot 10^9/L$? / T. D. Shanafelt, N. E. Kay, T. G. Call et al. // *Leuk. Res.* — 2008. — Vol. 32, N 9. — P. 1458–1461.
43. Differences in mutational patterns between rheumatoid factors in health and disease are related to variable heavy chain family and germ-line gene usage / M. Borretzen, C. Chapman, J. B. Natvig et al. // *Eur. J. Immunol.* — 1997. — Vol. 27. — P. 735–741.
44. Memory B cells producing somatically mutated antiphospholipid antibodies are present in healthy individuals / P. Lieby, A. Soley, A. M. Knapp et al. // *Blood.* — 2003. — Vol. 102. — P. 2459–2465.
45. Systematic analysis of sequences of anti-DNA antibodies-relevance to theories of origin and pathogenicity / A. Rahman, I. Giles, J. Haley, D. Isenberg // *Lupus.* — 2002. — Vol. 11. — P. 807–823.
46. Weitkamp J. H., LaFleur B. J., Crowe J. E. Jr. Rotavirus-specific CD5⁺ B cells in young children exhibit a distinct antibody repertoire compared with CD5⁻ B cells // *Hum. Immunol.* — 2006. — Vol. 67. — P. 33–42.
47. The human antibody repertoire specific for rabies virus glycoprotein as selected from immune libraries / R. A. Kramer, W. E. Marissen, J. Goudsmit et al. // *Eur. J. Immunol.* — 2005. — Vol. 35. — P. 2131–2145.
48. Chronic lymphocytic leukemic (CLL) cells secrete multispecific autoantibodies / B.M. Broker, A. Klajman, P. Yoninou et al. // *J. Autoimmun.* — 1988. — Vol. 1, N5. — P. 449–481.
49. Polyreactive Monoclonal Antibodies Synthesized by Some B-CLL Cells Recognize Specific Antigens on Viable and Apoptotic T Cells / R. CATERA, K. HATZI, C. CHU et al. // *Blood.* — 2006. — Vol. 108. — P. 2813.
50. VH4-34 anti-I/i autoantibodies recognize apoptotic cells / A. Pugh-Bernard, K. Hocknell, A. Cappione et al. // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 46. — P. 126.
51. Expression of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) in the mouse can elicit the production of anti-dsDNA and anti-Sm antibodies / K. Sundar, S. Jacques, P. Gottlieb et al. // *J. Autoimmun.* — 2004. — Vol. 23. — P. 127–140.

52. Common herpesviruses and chronic lymphocytic leukemia: molecular evidence for a potential link with a subset of patients expressing stereotyped IGHV4-34 B cell receptors / *E. Kostareli, A. Hadzidimitriou, N. Stavroyianni et al.* // *Haematologica*. — 2008. — Vol. 93, Suppl. 1. — P. 26.
53. Correlation of 9G4 idiotope with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus / *D. A. Isenberg, C. McClure, V. Farewell et al.* // *Ann. Rheum. Dis.* — 1998. — Vol. 57. — P. 566–570.
54. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura / *S. Mittal, M. G. Blaylock, D. J. Culligan et al.* // *Haematologica*. — 2008. — Vol. 93, N 1. — P. 151–152.
55. Chronic lymphocytic leukemia cells bind and present the erythrocyte protein band 3: possible role as initiators of autoimmune hemolytic anemia / *J. Galletti, C. Canones, P. Morande et al.* // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 181, N5. — P. 3674–3683.
56. A new perspective: molecular motifs on oxidized LDL, apoptotic cells, and bacteria are targets for chronic lymphocytic leukemia antibodies / *M. A. Lanemo, E. Hellqvist, E. Sidorova et al.* // *Blood*. — 2008. — Vol. 111, N7. — P. 3838–3848.
57. From normal to clonal B cells: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) at the crossroad between neoplasia and autoimmunity / *P. Ghia, C. Scielzo, M. Frenquelli et al.* // *Autoimmun. Rev.* — 2007. — Vol. 7, N 2. — P. 127–131.
58. *Stassen F. R., Vainas T., Bruggeman C. A.* Infection and atherosclerosis: an alternative view on an outdated hypothesis // *Pharmacol. Rep.* — 2008. — Vol. 60, N 1. — P. 85–92.
59. Nasal immunization with *Porphyromonas gingivalis* outer membrane protein decreases *P. gingivalis*-induced atherosclerosis and inflammation in spontaneously hyperlipidemic mice / *Y. Koizumi, T. Kurita-Ochiai, S. Oguehi, M. Yamamoto* // *Infect. Immun.* — 2008. — Vol. 76, N7. — P. 2958–2965.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ АНТИГЕННОГО СТИМУЛА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

А.А.Чумак, И.В. Абраменко, Н.И.Білоус, І.А.Філоненко

ГУ “Научный центр радиационной медицины” АМН Украины, г. Киев

В обзоре литературы обобщены данные о структуре иммуноглобулинового рецептора В-лимфоцитов у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), проанализированы отличия от популяции В-клеток в норме и при неонкологической патологии. Особое внимание уделено имеющимся сведениям о реактивности клонов В-лимфоцитов при ХЛЛ с антигенами микроорганизмов, вирусов и собственных тканей организма.

Ключевые слова: *хронический лимфолейкоз, гены тяжелых цепей иммуноглобулинов, стереотипные рецепторы, антиген, апоптотные клетки.*

MODERN VIEW ON ANTIGENIC INFLUENCE IN PATHOGENESIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

A.A.Chumak, I.V. Abramenko, N.I. Bilous, I.A. Filonenko

*SI “Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Science of Ukraine”, Kyiv*

Data about structure of B-cell immunoglobulin receptor in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) are summarized, and the differences between neoplastic, normal B-cells, and B-cells in patients with different somatic diseases are analyzed. Special attention is addressed on reactivity of CLL B-cells with bacterial and viral antigens simultaneously with autoantigens.

Key words: *chronic lymphocytic leukemia, immunoglobulin heavy chain genes, stereotyping receptors, antigen, apoptotic cells.*

УДК 612.6.05:575.224

КІЛЬКІСНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ УТВОРЕННЯ АБЕРАЦІЙ ХРОМОСОМ ПРИ γ -ОПРОМІНЕННІ НА S-СТАДІЇ МІТОТИЧНОГО ЦИКЛУ

В.М. Шкарупа

ДУ “Науковий центр радіаційної медицини” АМН України, Київ

Ключові слова: γ -опромінення, аберації хромосом, поклітинний розподіл аберацій

Основою для появи і розвитку кількісної радіобіології став аналіз дозових залежностей радіаційних пошкоджень. Дослідження на хромосомному рівні дозволяє застосувати не менш важливий для з'ясування природи первинних пошкоджень метод — статистичний аналіз розподілу аберацій хромосом по клітинах. Такий аналіз використовується для встановлення відповідності отриманих даних формальній теорії (наприклад, теорії мішені), коли емпіричний розподіл порівнюється з теоретичними розподілами. Дослідження розподілу аберацій по клітинах для різних доз випромінювань є важливим для розуміння механізмів їх дії на генетичному і клітинному рівнях.

За класичною теорією мішені при дії рідкоіонізуючих випромінювань розподіл пошкоджень в клітинах описується законом Пуасона [1]. Цьому розподілу відповідають випадки з рідкими подіями за умов, що поява однієї події не впливає на появу іншої. Дійсно, в ряді робіт по радіаційному мутагенезу в культурі лімфоцитів людини і клітинах рослин показана вірогідна відповідність емпіричного розподілу теоретичному пуасонівському [1–5]. Однак, при радіаційному мутагенезі спостерігали і перевищення дисперсії порівняно із середньою (у випадку розподілу Пуасона ці показники рівні) [4–10]. Відхилення розподілу від закону випадкових подій виявляли переважно при великих дозах опромінення, в залежності від опромінення на різних стадіях мітозу та строків фіксації [4, 5, 9]. В переважній більшості сучасних досліджень відхилення розподілу аберацій хромосом від пуасонівського розглядається як результат нерівномірного опромінення. Але, як показано в роботах [8,9], при γ - і нейтронному опроміненні, враховуючи дозові залежності, таке пояснення є малоімовірним. Цей феномен намагаються також пояснити поклітинним відновленням аберацій [11]. Проте,

і ця гіпотеза не пояснювала всіх експериментальних фактів. Іншим феноменом, який не вкладається в теорію мішені, є виявлення досить значимої кількості мультиаберантних клітин. Спроби адекватно описати появу таких клітин за допомогою певного теоретичного дискретного розподілу не дали результатів [10–12]. Гіпотеза про існування двох субпопуляцій клітин — з Пуасонівським та геометричним розподілом дала можливість адекватно описати поклітинний розподіл аберацій при спонтанному мутагенезі в контрольній групі та для груп населення, які проживають в екологічно несприятливому регіоні; пояснити кількісні закономірності появи мультиаберантних клітин [13].

Використання методів кількісного аналізу для виявлення характерних особливостей поклітинного розподілу аберацій при дії іонізуючого опромінення є цікавим для цитогенетиків, оскільки встановлення подібних закономірностей робить можливим проведення ретроспективної оцінки цитогенетичних ефектів. Нами було проведено аналіз закономірностей розподілу аберацій при опроміненні лімфоцитів людини на S-стадії міотичного циклу (при фіксації на 50 год.) в діапазоні доз: 2–8 Гр. Дані спостереження частоти клітин з абераціями взяті з публікації [4].

За висновками автора, при дозі опромінення 8 Гр розподіл аберацій відхиляється від Пуасонівського, при менших дозах — відповідає йому. Як показали наші розрахунки, навіть у випадках вірогідної відповідності емпіричного розподілу закону Пуасона, зі збільшенням дози спостерігається зменшення ймовірності цієї відповідності. Причому, вже при 6 Гр спостерігається наддисперсія розподілу (табл. 1). Це вказує на поступове відхилення емпіричного розподілу від Пуасонівського зі збільшенням дози. Відхилення не можна пояснити гетерогенністю популяції клітин обумовленою наявністю клітин першого і другого мітозів, оскільки в цій роботі було показано, що всі клітини на 50-ту годину фіксації (при опроміненні у всіх дозах) перебували на стадії першого мітозу. Характер розходження з пуасонівським розподілом при дозах 6 та 8 Гр обумовлений аномально підвищеною кількістю неаберантних клітин і клітин з великою кількістю аберацій та різкою диспропорцією між кількістю неаберантних клітин і кількістю клітин з однією аберацією (табл. 1). Такий розподіл якісно відрізняється від пуасонівського [9].

Деякі автори пояснюють феномен аномально високої кількості клітин класу “0” процесами пострадіаційного відновлення. Лучник Н.В.

показав, що первинні пошкодження в клітинах виникають приблизно з однаковою частотою у всіх стадіях клітинного циклу. Кількісна ж різниця в частоті аберацій на протязі циклу обумовлена головним чином вторинними процесами в пострадіаційний період [11]. Отримані Севанькаєвим А. В. результати дослідження цитогенетичних закономірностей впливу модифікаторів променевої дії дозволили припустити, що варіативність радіочутливості хромосом протягом мітотичного циклу пов'язана головним чином з різним ступенем репарації первинних пошкоджень, а радіорезистентність на стадії S обумовлена більш ефективною системою репарації цих пошкоджень в даній стадії циклу [4]. Збільшення тривалості інтерфази розглядається як один з шляхів безаберацного звільнення клітин від радіаційно-індукованих потенційних пошкоджень ДНК за рахунок протекторного процесу блокування клітин в G₂-періоді і пролонгації часу репарації [14]. Такі припущення добре пояснюють аномально підвищену кількість неаберацних клітин, але, не узгоджуються з підвищеною частотою клітин з великою кількістю аберацій.

Методи дослідження. Нами було проведено аналіз розподілу аберацій по клітинах з використанням двопопуляційної моделі, відповідно до якої клітини можна розділити на дві фракції. В першій розподіл клітин за кількістю аберацій може описуватись розподілом Пуасона, а у другій — геометричним розподілом. Загальна формула для двопопуляційної моделі, що описує кількість клітин з x абераціями має вигляд [13]:

$$P(x) = P[(1 - a)e^{-m} m^x / x! + a\theta(1 - \theta)^x], \quad (1),$$

де P — загальна кількість проаналізованих клітин, a — частка клітин з геометричним розподілом за кількістю аберацій, m — параметр розподілу Пуасона (середня кількість аберацій на клітину для клітин з Пуасонівським розподілом), θ — параметр геометричного розподілу (частка клітин без аберацій для частки клітин, що розподіляються у відповідності до геометричного розподілу), x — кількість аберацій в клітині, $P(x)$ — кількість клітин з x абераціями. Оцінку параметрів моделі автор отримував кількісним методом мінімізації величини критерію χ^2 між емпіричними та теоретичними даними. Але оцінка цим методом є адекватною лише у випадку нормального розподілу стандартної похибки. Для отримання більш адекватних результатів аналізу нами було запропоновано використовувати метод максимальної правдоподібності з оптимізацією оцінки параметрів моделі [15].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати аналізу представлені в табл. 1 і 2.

Як видно з табл. 1, двопопуляційна модель найкраще описує поклітинний розподіл аберацій. При дозах 2 Гр та 4 Гр частка субпопуляції клітин з геометричним розподілом є незначною і лише 12–14% клітин цієї субпопуляції мають аберації хромосом. При більших дозах спостерігається збільшення частки субпопуляції з геометричним розподілом. При цьому різко зростає її навантаженість пошкодженнями (частота аберацій в 3–4 рази перевищує таку в пуасонівській субпопуляції) та частка клітин з абераціями (табл. 2). Це обумовлено накопиченням клітин з багатьма абераціями та мультиаберагантними клітинами саме в субпопуляції з геометричним розподілом.

Слід зазначити, що відповідність поклітинного розподілу закону випадкових і незалежних подій при опроміненні у дозі 6 Гр, спостеріга-

Таблиця 1. Порівняння емпіричного розподілу числа аберацій хромосом по клітинах при γ -опроміненні лімфоцитів людини на S-стадії (50 год. фіксації) з теоретичними розподілами

Доза, Гр	Розподіл*	Кількість аберацій в клітині								Статистичні показники		
		0	1	2	3	4	5	6	≥ 7	χ^2	df	P
2	Е	311	79	10	0	0	0	0	0	—	—	—
	П	312,3	77,3	10,4	—	—	—	—	—	0,059	1	0,81
	Д	311,6	77,8	10,4	—	—	—	—	—	0,035	2	0,98
4	Е	150	44	6	0	0	0	0	0	—	—	—
	П	151,2	42,3	6,5	—	—	—	—	—	0,117	1	0,73
	Д	151,7	42,6	6,6	—	—	—	—	—	0,126	2	0,94
6	Е	139	48	8	4	0	1	0	0	—	—	—
	П	134,1	53,6	<u>10,7</u>	<u>1,56</u>	<u>0,16</u>	—	—	—	0,811	1	0,37
	Д	139,4	46,7	9,7	2,4	0,9	0,8	—	—	0,544	3	0,91
8	Е	70	47	28	17	7	8	4	15	—	—	—
	П	32,7	58,6	52,4	31,3	14	5,02	1,5	0,49	123,3	4	<0,0001
	Д	68,4	49,9	26,8	14,9	9,7	6,93	5	14,3	1,71	7	0,97

Примітки: * — Е — емпіричний розподіл; П — Пуасона; Д — двопопуляційний, підкреслено об'єднані класи.

Таблиця 2. Параметри відповідності експериментальних даних теоретичним розподілам

Доза, Гр	S ²	S ² /m	Розподіл	m _n (λ)	m _r	p	a
2	0,237	0,96	П	0,248	—	0	0
			Д	0,249	0,136	0,88	0,0022
4	0,263	0,94	П	0,28	—	0	0
			Д	0,283	0,163	0,86	0,0014
6	0,544	1,34	П	0,405	—	0	0
			Д	0,316	0,96	0,51	0,1425
8	4,48	2,50	П	1,79	—	0	0
			Д	0,733	2,98	0,251	0,5798

Примітки: S² — дисперсія розподілу; m — середня кількість аберацій на клітину; m_n(λ) — середня кількість аберацій на клітину для субпопуляції з розподілом Пуасона; m_r — середня кількість аберацій на клітину для субпопуляції з геометричним розподілом; a — частка клітин з геометричним розподілом; p — частка клітин без аберацій в субпопуляції з геометричним розподілом.

ється за рахунок об'єднання класів розподілу (при цьому передбачається відсутність клітини з 5 абераціями), що не є адекватним відображенням реального розподілу аберацій по клітинах (при df=3; $\chi^2=10,67$; P=0,014). Таким чином, можна вважати, що при γ -опроміненні клітин культури лімфоцитів людини на S-стадії (при фіксації на 50 год.) розподіл аберацій вірогідно відхиляється від Пуасонівського вже при дозі 6 Гр. Про це свідчать наддисперсія розподілу і значна частка (14,25%) субпопуляції клітин з геометричним розподілом (табл. 2).

Регресійний аналіз дозової залежності частоти аберацій для субпопуляції клітин з геометричним розподілом виявив її експоненціальний характер: $y=0,032e^{0,55x}$ ($R^2=0,93$) (рис. 1). У зв'язку з цим цікавим є те, що при дії мітоміцину С, дозова залежність хроматидних обмінів, поклітинний розподіл яких відповідав геометричному, також мала експоненціальний характер [16]. Такі спільні закономірності дозової залежності при радіаційному та хімічному мутагенезі, очевидно, обумовлені особливостями механізмів формування аберацій в цій субпопуляції клітин. За думкою А.Н. Чеботарьова [13] формування аберацій в субпопуляції клітин з геометричним розподілом, при спонтанному мутагенезі та за умов дії факторів хімічного забруднення, обумовлено порушеннями роботи генів репарації та реплікації, а також за рахунок

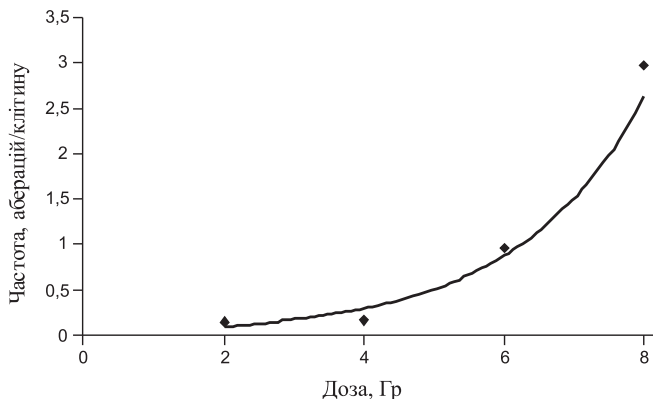


Рис. 1. Експериментальні дані і розрахункова дозова залежність частоти аберацій в субпопуляції з геометричним розподілом аберацій по клітинах при γ -опроміненні

прямой дії мутагенних факторів на ферменти реплікації та репарації. Проте, досить висока частка цієї субпопуляції при 8 Гр (57,98%), а також відповідність цьому розподілу при дії деяких хімічних мутагенів примушує розширити спектр можливих механізмів формування аберацій, які призводять до їх геометричного розподілу по клітинах. Більш детальний аналіз характеру розподілу та дозових залежностей різних типів аберацій при γ -опроміненні дозволить з'ясувати деякі з таких механізмів.

Висновки. 1. Двопопуляційна модель добре описує кількісні закономірності поклітинного розподілу аберацій хромосом при γ -опроміненні.

2. Відхилення від розподілу Пуасона при збільшенні дози опромінення можна пояснити зростанням частки субпопуляції клітин з геометричним розподілом.

3. Ймовірно, найбільш інформативним при оцінці радіаційно-індукованого мутагенезу є визначення кількості клітин з геометричним розподілом і ступеню навантаженості абераціями цих клітин.

4. Враховуючи, що при дії низьких доз іонізуючого опромінення частка клітин з геометричним розподілом є незначною, її підвищення може свідчити про прояви хромосомної нестабільності та індивідуальної радіочувливості в різних групах населення, в т.ч. тих, які зазнали впливу факторів Чорнобильської аварії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ли Д. Е.* Действие радиации на живые клетки. — М.: Госатомиздат, 1963. — 250 с.
2. *Лучник Н. В., Бочков Н. П., Севанькаев А. В.* Влияние гамма-облучения на хромосомы человека. Сообщение III. Статистический анализ распределения аберраций по клеткам // *Генетика*. — 1969. — Т. 5, № 1. — С. 129–135.
3. Статистический анализ радиационного поражения хромосом растений клеток в связи с вариабельностью экспериментальных данных / *Е. Э. Ганасси, Г. Ф. Лямин, Г. Ф. Антикаева, Л. Х. Эйдус* // *Генетика*. — 1971. — Т. 7., № 12. — С. 30–37.
4. *Севанькаев А. В.* Радиочувствительность хромосом лимфоцитов человека в митотическом цикле. — М.: Энергоатомиздат, 1987. — 160 с.
5. *Гриневиц Ю. А., Дёмина Э. А.* Имунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоизионизирующих излучений. — К.: Здоров'я, 2006. — 200 с.
6. *Лучник Н. В.* Биофизика цитогенетических поражений и генетический код. — Л.: Медицина, 1968. — 296 с.
7. *Courzin D., Parworth D. C.* The overdispersion between cells of chromosomal aberrations // *J. Theor. Biol.* — 1979. — Vol. 80. — P. 249–262.
8. *Virsik R. P., Harder D.* Statistical interpretation of the overdispersed distribution of radiation induced dicentric chromosome aberration at high LET // *Radiat. Res.* — 1981. — Vol. 85, № 1. — P. 13–23.
9. *Обатуров Г. М.* Биофизические модели радиобиологических эффектов. — М.: Энергоатомиздат, 1987. — 152 с.
10. *Кучоконь Н. К., Лазаренко Л. М., Безруков В. Ф.* Кількість аберрацій на аберантну клітину як параметр хромосомної нестабільності. 2. Порівняльний аналіз впливу факторів різної природи // *Цитологія і генетика*. — 2004. — № 1. — С. 55–62.
11. *Лучник Н. В., Бочков Н. П., Севанькаев А. В.* Влияние гамма-облучения на хромосомы человека. Сообщение III. Статистический анализ распределения аберраций по клеткам // *Генетика*. — 1969. — Т. 5, № 1. — С. 129–135.
12. *Jacson W. D., Barber H. N.* Patterns of chromosome breakage after irradiation and ageing // *J. Heredity*. — 1958. — Vol. 12, № 1. — P. 1.
13. *Чеботарёв А. Н.* Новый подход к оценке мутагенности цитогенетическими методами // *Вестн. РАМН*. — 2000. — № 5. — С. 23–26.
14. *Лебедева Л. И., Ахметьева Е. М.* Возможные механизмы возникновения перестроек хромосом. VIII. Цитогенетический анализ динамики репарации и реализации потенциальных повреждений хромосом в клетках костного мозга гамма-облученных мышей // *Генетика*. — 1996. — Т. 32, № 6. — С. 804–809.
15. *Шкарупа В. М.* Оптимізація оцінки параметрів поклітинного розподілу аберрацій в двопопуляційній моделі // *Епідеміологія медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. 20 років потому: Тези доп. Міжнар. наук.-практ. конф. Київ, 9–10 жовтня 2007 р.* — К., 2007. — С. 120.
16. *Косякова Н. В., Чеботарёв А. Н.* Распределение хроматидных обменов и их дозовая зависимость при действии митомицина С на покоящиеся лимфоциты человека // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. — 2002. — Т. 133, № 6. — С. 691–693.

**КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ
АБЕРРАЦИЙ ХРОМОСОМ ПРИ γ -ОБЛУЧЕНИИ
НА S-СТАДИИ МИТОТИЧЕСКОГО ЦИКЛА**

В.Н. Шкарупа

ГУ “Научный центр радиационной медицины” АМН Украины, Киев

Двухпопуляционная модель хорошо описывает закономерности распределения аберраций хромосом по клеткам при γ -облучении лимфоцитов человека на S-

стадии митотического цикла. Отклонение от распределения Пуассона при дозах 6 Гр и 8 Гр обусловлено повышением доли субпопуляции клеток с геометрическим распределением. Дозовая зависимость частоты aberrаций в этой субпопуляции имеет экспоненциальный характер.

Ключевые слова: γ -облучение, aberrации хромосом, по клеточное распределение aberrаций.

**QUANTITATIVE REGULARITIES OF CHROMOSOME
ABERRATIONS FORMATION DUE TO γ -IRRADIATION
AT THE S-STAGE OF MITOTIC CYCLE**

V.M. Shkarupa

*SI "Research Centre for Radiation Medicine,
Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv*

A two-populations model well describes regularities of chromosomal aberrations distribution per cells in γ -irradiated human lymphocytes at the S-stage of mitotic cycle. The deviation from Poisson distribution at doses of 6 Gy and 8 Gy is caused by an increase of the subpopulation of cells with geometrical distribution. Dose dependence of frequency aberrations in this subpopulation has exponential character.

Key words: γ -irradiation, chromosome aberrations, distribution per cells.

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК

- Абраменко І. В. **331**
Алесіна М. Ю. **172**
Андрейченко С. В. **72**
Антипова В. Н. **41**
Архипова Л. В. **216**
Атаманюк Н. П. **17**
- Бабенко С. В. **123**
Базарбаєв Н. А. **166**
Базыка Д. А. **47**
Бєбешко В. Г. **5, 24, 267, 273**
Бєздетко П. А. **34**
Бєзлепкин В. Г. **41**
Бєляєва Н. В. **47**
Бєлінська І. В. **267**
Білоус Н. І. **331**
Бітаєва В. О. **111**
Боголій М. М. **309**
Бородай Г. Г. **273**
Бузунов В. А. **56, 199, 273**
Бузунов В. О. **292**
Булик Л. М. **67**
Бурлака А. П. **133**
- Ваколюк К. О. **17**
Ватліцова О. С. **72**
Вашенко Н. А. **123**
Войчулене Ю. С. **56, 79**
- Газиев А. И. **41**
Ганжа О. Б. **85**
Ганусевич И. И. **133**
Гасанов А. А. **273**
Горбань Е. Н. **92**
Горбачова О. В. **34**
Горобейко М. Б. **285**
Горчакова Л. А. **239**
- Гриневич Ю. П. **98, 160**
Гудзенко Н. А. **105**
Гуляева Н. А. **41**
Гурандо С. Р. **228**
Гусакова В. А. **300**
- Давидова Ю. В. **111**
Дарчук Л. О. **24**
Дац І. В. **119**
Дашкевич В. Є. **123**
Дерев'янку Л. П. **17**
Дмитренко І. В. **139**
Долинский Г. А. **128, 133**
Дрозд І. П. **98**
Дружина М. О. **85**
Дружина Н. А. **133**
Дягіль І. С. **139, 267**
Дьоміна Е. А. **146, 279**
Дьоміна М. В. **151**
Дьячкова Л. В. **316**
- Ежова А. В. **41**
Ерменбай О. Т. **166**
- Жабоедов Г. Д. **155**
Жетписбаєв Б. А. **166**
- Завербна Л. В. **24**
Захарова М. Л. **41**
- Ильдербаєв О. З. **166**
- Іванушко Я. Г. **160**
Ільчишин О. С. **119**
- Каднікова Т. В. **139**
Каленская В. А. **183**
Камінський О. В. **17**
- Карпенко Н. О. **172**
Клепко А. В. **72**
Ковалева В. И. **178**
Коваленко О. М. **17, 285**
Кожухар Н. В. **111**
Кондрашова В. Г. **183**
Кондрашова Н. С. **183**
Кононенко О. К. **300**
Король Н. О. **191, 309**
Красникова Л. И. **56, 199, 273**
Крижановська В. В. **309**
Кубашко А. В. **208**
Куликов А. В. **216**
Куликов Д. А. **216**
Куликова Т. А. **316**
Куріліна Т. В. **111**
Курсіна Н. В. **223**
- Лавренчук Г. Й. **228**
Ларін О. С. **285**
Липська А. І. **85, 98**
Ломаєва М. Г. **41**
Любарець Т. Ф. **139**
- Маковецька Л. І. **98**
Малінарі С. Т. **98**
Мамотюк Є. М. **300**
Мартіна З. В. **139**
Матасар В. І. **239**
Матасар І. Т. **239**
Матюшко Р. П. **139**
Мішаріна Ж. А. **139**
Мокрик О. М. **246**
Муksiнова К. Н. **41**
- Нефидова В. Е. **178**

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК

- Олексієнко Г.Д. **309**
Осіпов Н. В. **92**
Очеретяна М. М. **228**
- Павловський Є. Є. **139**
Перчук І. В. **251**
Петриченко О. О. **257**
Петришин О. А. **24**
Петрищенко Л. М. **239**
Петруня А. М. **155**
Печериця Н. В. **309**
Пирогова Е. А. **56**
Поліщук Л. Я. **172**
Поперека Г. М. **139**
Прокопенко І. М. **267**
Пятак А. А. **273**
- Родионова Н. К. **133**
Родіонова Н. К. **17, 85, 98**
Романенко А. Е. **273**
- Рябченко Н. М. **279**
- Серкіз Я. І. **98**
Скляров Є. Я. **119**
Смирнова Г. Н. **216**
Степанова Є. І. **183**
Стрій Н. І. **292**
Студенікіна О. М. **309**
Сухих Г. Т. **216**
- Талько В. В. **17**
Телецька С. І. **98**
Тепла О. В. **285**
Терещенко В. М. **56, 292**
Ткаченко М. М. **139**
Топольникова Н. В. **92**
- Узленкова Н. Є. **300**
Усатенко Ж. В. **273, 309**
- Федоренко В. Г. **139**
Федорцева Р. Ф. **133**
Філоненко І. А. **331**
Фоменко Л. А. **41**
Фролов В. М. **155**
- Харченко В. П. **316**
Хомазюк І. М. **223**
Хоменко В. І. **324**
- Чоботько Г. М. **160, 228**
Чумак А. А. **331**
- Шкарупа В.М. **343**
- Щербатенко А. В. **41**
- Язид Абу Ебейд Мухамед **155**
Янюта Г. С. **67**

ЗМІСТ

<i>Бебешко В. Г.</i> Звіт про роботу Наукового центру радіаційної медицини АМН України за 2006 рік	5
<i>Атаманюк Н. П., Дерев'янку Л. П., Родіонова Н. К., Талько В. В., Коваленко О. М., Камінський О. В., Ваколюк К. О.</i> Особливості ліпідного та вуглеводного обміну у жінок з надлишковою масою тіла, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС	17
<i>Бебешко В. Г., Завербна Л. В., Дарчук Л. О., Петришин О. А.</i> Віддалені радіаційні ефекти в твердих тканинах зубів ліквідаторів на ЧАЕС	24
<i>Бездетко П. А., Горбачова О. В.</i> Клинические и гемодинамические изменения у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с диабетической ретинопатией	34
<i>Безлепки В. Г., Антипова В. Н., Гуляева Н. А., Захарова М. Л., Ежова А. В., Ломаева М. Г., Фоменко Л. А., Муксинова К. Н., Щербатенко А. В., Газиев А. И.</i> Вариабельность генома клеток периферической крови людей в отдаленные сроки после пролонгированного внешнего гамма-облучения	41
<i>Беляева Н. В., Базыка Д. А.</i> Адаптивный ответ hTERT-VJ1 иммортализованных нормальных фибробластов человека при длительном воздействии низкодозового излучения Чернобыльского спектра: результаты экспериментального исследования	47
<i>Бузунов В. А., Красникова Л. И., Пирогова Е. А., Терещенко В. М., Войчулене Ю. С.</i> Эпидемиологические исследования и оценка влияния малых доз ионизирующего излучения на развитие неопухолевых заболеваний у пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС	56
<i>Булик Л. М., Янюта Г. С.</i> Перебіг вагітності та оцінка гормонального статусу жінок з дифузним зобом	67
<i>Ватліцова О. С., Клепко А. В., Андрейченко С. В.</i> Вплив рентгенівського випромінювання на репродуктивну функцію щурів та деякі фенотипові ознаки у їх нащадків	72

<i>Войчулене Ю. С.</i> Епідеміологічний аналіз ризиків розвитку непухлинної тироїдної патології в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986–1987 рр.	79
<i>Ганжа О. Б., Дружина М. О., Липська А. І., Родіонова Н. К.</i> Зв'язок радіочутливості організму з показниками неспецифічної резистентності	85
<i>Горбань Е. Н., Осипов Н. В., Топольникова Н. В.</i> Возрастные особенности реакции на инсулин и толерантность к глюкозе у облученных крыс в условиях однократного гипоксического воздействия.....	92
<i>Гриневич Ю. П., Маковецька Л. І., Серкіз Я. І., Родіонова Н. К., Липська А. І., Дрозд І. П., Телецька С. І., Малінарі С. Т.</i> Перекисне окиснення ліпідів у крові щурів за умов тривалого внутрішнього опромінення $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$	98
<i>Гудзенко Н. А.</i> Роль некоторых химических агентов в реализации риска лейкемии в когорте участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы	105
<i>Давидова Ю. В., Куріліна Т. В., Бітаєва В. О., Кожухар Н. В.</i> Результати річного постнатального катамнезу жінок, оперованих на щитоподібній залозі з приводу доброякісних та злоякісних захворювань, та їх дітей.....	111
<i>Дац І. В., Склярів Є. Я., Ільчишин О. С.</i> Клініко-функціональна оцінка стану травного каналу в евакуйованого населення у віддалені терміни впливу радіаційного фактору	119
<i>Дашкевич В. Є., Бабенко С. В., Ващенко Н. А.</i> Особливості функціонування імунної системи у вагітних, оперованих з приводу раку щитоподібної залози	123
<i>Долинский Г. А.</i> Математическое моделирование регуляции редокс-гомеостаза в эритроцитах при адаптации к действию ионизирующей радиации	128

<i>Долинский Г. А., Федорцева Р. Ф., Родионова Н. К., Бурлака А. П., Ганусевич И. И., Дружина Н. А.</i>	
Структурно-метаболические изменения в системе периферической крови — сосудистый эндотелий после облучения на фоне эу- и гипертермии.....	133
<i>Дягіль І. С., Любарець Т. Ф., Мішаріна Ж. А., Федоренко В. Г., Дмитренко І. В., Каднікова Т. В., Мартіна З. В., Павловський Є. Є., Ткаченко М. М., Матюшко Р. П., Поперека Г. М.</i>	
Клініко-морфологічні та молекулярно-генетичні особливості хронічної мієлоїдної лейкемії	139
<i>Дьоміна Е. А.</i>	
Дослідження дозової залежності злоякісних новоутворень в групі учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи.....	146
<i>Дьоміна М. В.</i>	
Міжнародні та вітчизняні правові аспекти радіаційних інцидентів	151
<i>Жабоедов Г. Д., Фролов В. М., Петруня А. М., Язид Абу Эбейд Мухамед</i>	
Цитокиновый профиль слезы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с заболеваниями органа зрения	155
<i>Іванушко Я. Г., Чоботько Г. М., Гриневиц Ю. П.</i>	
Антиоксидантна система печінки шурів за дії рентгенівського випромінювання в різних дозах	160
<i>Ильдербаев О. З., Жетписбаев Б. А., Базарбаев Н. А., Ерменбай О. Т.</i>	
Изучение в эксперименте свободнорадикального окисления организма в отдаленном периоде при комбинированном воздействии гамма-облучения в дозе 2 Гр и цементной пыли.....	166
<i>Карпенко Н. О., Алесіна М. Ю., Поліщук Л. Я.</i>	
Запобігання радіаційно індукованим порушенням сперматогенезу у шурів за допомогою біополімеру зі спіруліни.....	172
<i>Ковалева В. И., Нефидова В. Е.</i>	
Использование фолиевой кислоты для повышения стабильности генома детей, рожденных в семьях ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС.....	178
<i>Кондрашова В. Г., Каленская В. А., Кондрашова Н. С., Степанова Є. І.</i>	
Стан серцево-судинної системи у дітей, які народилися від батьків, опромінених у дитячому віці.....	183

<i>Король Н. О.</i> Формування груп ризику порушень стану репродуктивного здоров'я серед молоді та підлітків, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Основні коригуючі заходи.....	191
<i>Красникова Л. И., Бузунов В. А.</i> Риски неопухолової патології у учасників ліквідації последствий Чернобыльской аварии по данным углубленного клинико-эпидемиологического мониторинга	199
<i>Кубашко А. В.</i> Стан про-антиоксидантної рівноваги у реконвалесцентів гострої променевої хвороби внаслідок аварії на ЧАЕС у віддалений термін після опромінення	208
<i>Куликов А. В., Архипова Л. В., Смирнова Г. Н., Куликов Д. А., Сухих Г. Т.</i> Компенсация последствий радиационного облучения с помощью трансплантации иммунокомпетентных клеток в относительно иммунопривилегированную зону организма	216
<i>Курсіна Н. В., Хомазюк І. М.</i> Гіпертрофія лівого шлуночка серця і порушення серцевого ритму в учасників ліквідації наслідків Чернобыльской катастрофи з гіпертонічною хворобою за даними добового моніторингу електрокардіограми.....	223
<i>Лавренчук Г. Й., Чоботько Г. М., Гурандо С. Р., Очеретяна М. М.</i> Модифікуючий вплив електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону на клітини опроміновані іонізуючою радіацією	228
<i>Матасар І. Т., Горчакова Л. А., Петрищенко Л. М., Матасар В. І.</i> Мікронутрієнти як чинники розвитку преморбідних та морбідних станів у населення, що мешкає на радіоактивно забруднених територіях	239
<i>Мокрик О. М.</i> Перебіг вагітності і пологів у жінок, радіаційно опромінених в дитячому віці	246
<i>Перчук І. В.</i> Церебральна електрична активність головного мозку у працівників об'єкту “Укриття”	251

<i>Петриченко О. О.</i>	
Організація медико-санітарних заходів у процесі ліквідації великомасштабної радіаційної аварії на АЕС: ретроспективи та сьогодення	257
<i>Прокопенко І. М., Белінська І. В., Бєбешко В. Г., Дягіль І. С.</i>	
Особливості агрегації тромбоцитів при мієлофіброзі з мієлоїдною метаплазією у осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС.....	267
<i>Романенко А. Е., Бузунов В. А., Бєбешко В. Г., Пятак А. А., Бородай Г. Г., Красникова Л. И., Гасанов А. А., Усатенко Ж. В.</i>	
Клинико-епидемиологический регистр	273
<i>Рябченко Н. М., Дьоміна Е. А.</i>	
Визначення індивідуальної радіочутливості людини з метою первинної профілактики радіогенного раку.....	279
<i>Тепла О. В., Коваленко О. М., Ларін О. С., Горобейко М. Б.</i>	
Порівняльна характеристика перебігу віддаленого післяопераційного періоду у хворих на диференційований рак щитоподібної залози, які опромінені та неопромінені внаслідок аварії на ЧАЕС.....	285
<i>Терещенко В. М., Бузунов В. О., Стрій Н. І.</i>	
Епідеміологічні дослідження смертності від непухлинних хвороб в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС	292
<i>Узленкова Н. Є., Мамотюк Є. М., Кононенко О. К., Гусакова В. А.</i>	
Ефективність Есміну при пізніх радіаційно-індукованих пневмофіброзах у щурів.....	300
<i>Усатенко Ж. В., Король Н. О., Студенікіна О. М., Крижановська В. В., Печериця Н. В., Боголій М. М., Олексієнко Г. Д.</i>	
Основні показники стану здоров'я дитячого та підліткового населення, яке включено до клініко-епідеміологічного реєстру НЦРМ АМНУ. Досвід 15 років спостереження	309
<i>Харченко В. П., Куликова Т. А., Дьячкова Л. В.</i>	
Распространенность и особенности развития цереброваскулярной патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	316

Хоменко В. І.

Стан сенсibiliзації лімфоцитів учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС до протеїну S-100 і основного білка мієліну..... 324

*Чумак А. А., Абраменко І. В.,
Білоус Н. І., Філоненко І. А.*

Сучасні дані щодо внеску антигенного стимулу в патогенез хронічної лімфоцитарної лейкемії 331

Шкарупа В.М.

Кількісні закономірності утворення аберацій хромосом при γ -опроміненні на S-стадії мітотичного циклу 343

Авторський показчик 351

НАУКОВЕ ВИДАННЯ

**ПРОБЛЕМИ
РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ
ТА РАДІОБІОЛОГІЇ**

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ

Випуск 13

Адреса редакції:
04050, м. Київ-50, вул. Мельникова, 53
Науковий центр радіаційної медицини АМН України
тел.: 380-44-483-06-37, 380-44-483-30-45
факс: 483-72-02; e-mail: socprot@rcrm.net

Здано до набору 17.09.2008. Підписано до друку 30.10.2008. Формат 60×84/16.
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. 20,93. Тираж 1000 прим.
Оригінал-макет та друк — видавництво «ДІА»
03022, м. Київ, вул. Васильківська, 45.