

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(11)

2014 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

## Журнал включен в:

- Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)
- Перечень журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ (редакция май 2012г.)

## Журнал зарегистрирован

Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 28.03.14.  
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 211 экз.  
Усл. печ. л. 17,8. Уч.-изд. л. 16,01.  
Зак. 1203.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии  
человека»  
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.  
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ  
РНИУП «Институт радиологии».  
220112, г. Минск,  
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

## Главный редактор

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (к.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н.), А.Н. Лызииков (д.м.н., профессор), А.В. Макарович (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

## Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), В.П. Сытый (д.м.н., профессор, Минск), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

## Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,  
ГУ «РНИЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbr.rcrm.by> e-mail: [mbr@rcrm.by](mailto:mbr@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический  
центр радиационной медицины и  
экологии человека», 2014

№ 1(11)

2014

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

- Ю.Г. Григорьев, А.П. Бирюков**  
Радиобиология мобильной связи: современные аспекты фундаментальных и прикладных исследований 6
- Р.К. Апсаликов, Ж.Б. Ибраева, Л.М. Пивина, А.М. Нуртанова, А.В. Липихина**  
Научно-методологические основы мониторинга состояния здоровья экспонированного радиацией населения Восточно-Казахстанской области 17

**Медико-биологические проблемы**

- А.Ю. Абросимов, М.И. Рыженкова**  
Папиллярный рак щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС: морфологические особенности первичных и рецидивных опухолей 24
- Е.А. Дрозд, Ю.В. Висенберг, Н.Г. Власова**  
Особенности формирования индивидуальных доз внутреннего облучения населения, проживающего на радиоактивно загрязненной территории 33
- А.В. Иванова**  
Состояние липопероксидации в митохондриях мозга при гипогликемическом судорожном синдроме и различных способах его купирования 39
- И.Н. Николайкова, С.И. Вершинина**  
Показатели иммунного статуса у пациентов с носительством вируса папилломы человека высокого онкогенного риска 47
- А.Н. Переволоцкий, Т.В. Переволоцкая**  
Прогнозная оценка объемной активности радиоактивных изотопов инертных газов при штатном и аварийном выбросе Белорусской АЭС с реактором ВВЭР 53
- П.В. Уржумов, А.В. Возилова, П.Н. Донов, Е.А. Блинова, А.В. Аклеев**  
Связь полиморфизма генов систем репарации ДНК с повышенным уровнем хромосомных aberrаций у облученных лиц 59

**Reviews and problem articles**

- Y. G. Grigoriev, A.P. Birukov**  
Radiobiology mobile communication: modern aspects of fundamental and applied research 6
- R.K. Apsalikov, Zh.B. Ibrayeva, L.M. Pivina, A.M. Nurtanova, A.V. Lipikhina**  
Scientific-methodological bases of health monitoring of population of East Kazakhstan region exposed to radiation 17

**Medical-biological problems**

- A.Yu. Abrosimov, M.I. Ryzhenkova**  
Papillary thyroid carcinoma after Chernobyl accident: morphology of primary and recurrent tumors 24
- E. Drozd, Yu. Visenberg, N. Vlasova**  
Peculiarities of formation of individual doses of internal exposure in population residing on the contaminated territory 33
- A.V. Ivanova**  
Lipoperoxidation state of rat brain mitochondria at hypoglycemic convulsive syndrome and different ways of its arresting 39
- I.N. Nikolaykova, S.I. Verшинina**  
Immune status in patients with human papillomavirus carriage high risk 47
- A.N. Perevolotsky, T.V. Perevolotskaya**  
The predictive estimate of volumetric activity of radioactive isotopes of inert gases under normal and emergency emission of the Belarusian NPP with the PWR reactor 53
- P.V. Urzhumov, A.V. Vozilova, P.N. Donov, E.A. Blinova, A.V. Akleev**  
Association of the DNA repair systems genes with elevated levels of chromosomal aberrations in exposed individuals 59

**И.Я. Шахтамиров, Р.Х. Гайрабеков, Х.М. Мутиева, В.П. Терлецкий, В.Ю. Кравцов**  
Биоиндикация генотоксичности стойких органических загрязнителей в Чеченской Республике. Сообщение 1. Микроядерный тест в эритроцитах птиц 65

**И.Я. Шахтамиров, Р.Х. Гайрабеков, Х.М. Мутиева, В.П. Терлецкий, В.Ю. Кравцов**  
Биоиндикация генотоксичности стойких органических загрязнителей в Чеченской Республике. Сообщение 2. Микроядерный тест в эритроцитах рыб 71

### *Клиническая медицина*

**И.Н. Мороз, Т.Г. Светлович, Т.В. Калинина**  
Физический и психологический компоненты здоровья как характеристики качества жизни лиц пожилого и старческого возраста при разных условиях оказания медико-социальной помощи 76

**О.В. Мурашко, О.К. Кулага**  
Эндокринные расстройства у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными кистозными опухолями яичников 82

**Н.М. Оганесян, А.Г. Карапетян**  
Отдаленные медицинские последствия аварии на ЧАЭС: биологический возраст и качество жизни ликвидаторов 90

**А.Е. Силин, А.В. Коротаев, В.Н. Мартинков, А.А. Силина, Т.В. Козловская, И.Б. Тропашко, С.М. Мартыненко**  
Анализ спектра генетических вариантов рецептора липопротеинов низкой плотности в группе пациентов с гиперхолестеринемией 98

**Е. А. Слепцова, А. А. Гончар**  
Первичный гиперпаратиреоз: значимые ультразвуковые критерии в диагностике аденомы паращитовидной железы 104

**М.В. Фридман, С.В. Маньковская, Н.Н. Савва, Ю.Е. Демидчик**  
Результаты лечения спорадического папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков 111

**I.Ya. Shahtamirov, R.Kh. Gayrabekov, Kh.M. Moutieva, V.P. Terletskiy, V.Yu. Kravtsov**  
Bioindication genotoxicity of persistent organic pollutants in Chechen Republic. Message 1. Micronucleus test in chicken erythrocytes

**I.Ya. Shahtamirov, R.Kh. Gayrabekov, Kh.M. Moutieva, V.P. Terletskiy, V.Yu. Kravtsov**  
Bioindication genotoxicity of persistent organic pollutants in Chechen Republic. Message 2. Micronucleus test in fish erythrocytes

### *Clinical medicine*

**I.Moroz, T. Svetlovich, T. Kalinina**  
Physical and psychological health components as characteristics of quality of life of elderly and old people in various settings of medical and social care provision

**O.V. Murashko, O.K. Kulaga**  
Endocrine disorder in women of reproductive age with benign cystic ovarian tumors

**N.M. Hovhannisyan, A.G. Karapetyan**  
The remote medical consequences of failure on Chernobyl NPP: biological age and quality of the life of liquidators

**A. Silin, A. Korotaev, V. Martinkov, A. Silina, T. Kozlovskaya, I. Tropashko, S. Martynenko**  
Spectrum analysis of genetic variants of low density lipoprotein receptor in the group of patients with hypercholesterolemia

**H. Sleptsova, A. Gonchar**  
Primary hyperparathyroidism: significant ultrasound criterias in diagnostics of parathyroid adenoma

**M. Fridman, S. Mankovskaya, N. Savva, Yu. Demidchik.**  
Sporadic papillary thyroid carcinoma in children and adolescents: the results of treatment

<b>И.М. Хмара, Ю.В. Макарова, С.В. Петренко, С.М. Чайковский</b> Йодная обеспеченность детей в Беларуси	120	<b>I. Khmara, Y. Makarova, S. Petrenko, S. Tchaikovsky</b> Iodine sufficiency of children in Belarus	
<b>В. Шпудейко, Ж. Пугачева, Д. Новик, Наото Такахаша</b> Пероксидаза – негативный острый миелоидный лейкоз с диффузным и гранулярным гликогеном в бластных клетках	129	<b>V. Shpudeiko, J. Pugacheva, D. Novik, Naoto Takahashi</b> Peroxidase negative acute myeloid leukemia with a diffuse or granular form of glycogen in blast cells. Case Report	
<b>Обмен опытом</b>		<b>Experience exchange</b>	
<b>К.Н. Апсаликов, А.В. Липихина, Ш.Б. Жакупова</b> Территория и население Карагандинской области Республики Казахстан, пострадавшие в результате деятельности Семипалатинского испытательного ядерного полигона. Архивно-аналитическая справка	135	<b>K.N. Apsalikov, A.V. Lipikhina, Sh.B. Zhakupova</b> Territory and population of Karaganda region of the Republic of Kazakhstan affected by the activity of Semipalatinsk nuclear test site. Archival analytical reference	
<b>А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, С.М. Думанский, И.А. Галстян, Н.М. Надежина</b> Применение бизнес-интеллектуальных технологий OLAP и DATA MINING для оперативного анализа радиационно-эпидемиологических данных	141	<b>A.P. Biryukov, E.V. Vasil'ev, S.M. Dumansky, I.A. Galstjan, N.M. Nadezhina</b> Application business intelligent technologies OLAP and DATA MINING for operational analysis radiation-epidemiological data	
<b>С.Д. Бринкевич, О.Г. Суконко, Г.В. Чиж, Ю.Ф. Полойко</b> Позитронно-эмиссионная томография. Часть 2: Синтез и медицинское применение радиофармацевтических препаратов, меченых $^{18}\text{F}$	151	<b>S.D. Brinkevich, O.G. Sukonko, G.V. Chizh, Yu.F. Poloiko</b> Positron-Emission Tomography. Part 2: Synthesis and Medical Applications of $^{18}\text{F}$ -Labeled Radiopharmaceuticals	
<b>А.П. Саливончик, Е.С. Тихонова, С.В. Зыблева</b> Иммуноглобулин для подкожного введения как препарат выбора при лечении первичного иммунодефицита: история болезни	163	<b>A.P. Salivonchik, E.S. Tikhonova, S.V. Zybleva</b> Immunoglobulin for subcutaneous administration as the drug of choice in the treatment of primary immunodeficiency: a case history	
Правила для авторов	171		

## РАДИОБИОЛОГИЯ МОБИЛЬНОЙ СВЯЗИ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ И ПРИКЛАДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

<sup>1</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России,  
г. Москва, Россия

<sup>2</sup>Консультативный Комитет ВОЗ по Международной программе «ЭМП и здоровье»

В статье рассмотрены и проанализированы результаты экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований реакций головного мозга в условиях облучения электромагнитными полями радиочастот нетепловых уровней. Условия облучения населения электромагнитными полями сотового телефона являются качественно новым для человека физическим фактором воздействия, не имеющим аналогов в природной среде.

Бурное развитие сотовой связи принципиально изменило условия облучения населения за последние годы и стало основным экспозиционным фактором формирования условий облучения населения в радиочастотном диапазоне.

IARC классифицировало радиочастотные электромагнитные поля по группе 2B, как возможное канцерогенное излучение для людей, основываясь на увеличенном риске для глиомы, которая относится к очень злокачественным опухолям мозга.

**Ключевые слова:** радиобиология неионизирующих излучений, мобильная связь, электромагнитное поле, дети, подростки, риск воздействия.

Проблема безопасности использования мобильной связи приобретает в последнее время важное социальное значение: усложнение электромагнитной обстановки, неконтролируемость излучения органами чувств человека, неоднозначность современных представлений об особенностях биологических эффектов и механизмах действия магнитных полей различных частот, - все это представляет собой глобальную экологическую проблему электромагнитного загрязнения окружающей среды и является одним из приоритетных направлений исследований неионизирующих физических факторов окружающей человека среды. Впервые при использовании мобильного телефона (МТ) прямому воздействию электромагнитных полей радиочастотного диапазона (ЭМП РЧ) подвергается головной мозг.

Подготовленное авторами краткое обобщение опубликованных результатов наиболее авторитетных и, с нашей точки зрения, высокопрофессиональных исследований воздействия ЭМП РЧ МТ на мозг призвано

помочь адекватному восприятию деталей проблемы, более глубокому пониманию возможностей проведения исследований риска для здоровья населения при использовании мобильной связи и выявления наиболее общих закономерностей среди разнообразных и достаточно противоречивых данных.

В первую очередь необходимо рассмотреть результаты экспериментальных исследований реакций головного мозга в условиях облучения ЭМП РЧ нетепловых уровней у животных зрелого возраста.

Первые работы по исследованию возможных реакций головного мозга на острое и хроническое воздействие относятся к 60-70 годам прошлого столетия.

В 1959 году в лаборатории академика М.Н. Ливанова при изучении влияния рентгеновских лучей на ЦНС кроликов были впервые обнаружены объективные признаки действия ЭМП на ЦНС [1].

Пресман А.С. (1968) выдвинул гипотезу о нетепловом информационном действии ЭМП на головной мозг [2]. Он выска-

зал предположение, что при определенных условиях ЭМП нетеплового уровня может привести к неблагоприятным проявлениям со стороны психики человека. Ю.А. Холодовым был проведен большой цикл исследований по влиянию магнитного поля (МП), переменного магнитного поля (ПеМП) и ЭМП на головной мозг [3, 4]. На основании полученных данных им была высказана гипотеза "о кумуляции нарушений" при повторных воздействиях ЭМП, о развитии судорожного синдрома в условиях комбинированного действия ЭМП и других физических факторов внешней среды, о наличии прямого действия ЭМП на мозг.

Frey A. (1975) [5] высказал предположение, что ЭМП РЧ малой интенсивности могут оказывать прямое воздействие на клетки головного мозга. Эта гипотеза стала известна как "Эффект Фрая". Следует отметить, что уже тогда это утверждение вызвало бурю негодования в сообществе ученых, имеющих отношение к разработке стандартов ЭМП РЧ, а также в промышленности и в военном ведомстве США. В противоположность мнению Фрая, уже в это время господствовала точка зрения, что только воздействие теплового уровня ЭМП РЧ может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья, а ЭМП нетеплового уровня безвредны.

В России было проведено большое число работ по изучению поведенческих реакций и двигательной активности у различных экспериментальных животных под влиянием ЭМП [3, 5-7, 8]. К.В. Судаков и его коллеги исследовали реакции у животных в условиях кратковременных воздействий модулированных ЭМП малой интенсивности [3, 4]. Было показано влияние ЭМП на эмоциональную сферу животных, эпилептическое и гипногенное действие, вплоть до развития каталепсии.

Коллективом Отдела неионизирующих излучений в Институте биофизики Минздрава СССР (РФ) под руководством Ю.Г. Григорьева и С.Н. Лукьяновой был выполнен большой объем исследований влияния ЭМП РЧ низкой интенсивности на головной мозг [9]. На этом основании можно предположить,

что хроническое электромагнитное облучение с теми же параметрами может привести к более значимым изменениям.

Большое внимание было уделено оценке возможного влияния ЭМП РЧ на память. Были проведены исследования по влиянию ЭМП на формирование памяти при облучении ЭМП в эксперименте на цыплятах [10-12]. Для этого впервые была использована модель импринтинга. Под запечатленим/импринтингом понимают реакции, образующиеся у животных в самый ранний период жизни (сразу после рождения).

Проведенные исследования показали, что кратковременное воздействие немодулированным ЭМП в период эмбрионального развития может привести к нарушению процесса импринтинга (запечатлевания). В итоге авторы получили дозозависимость в диапазоне низких нетепловых уровней ЭМП РЧ по критерию нарушений нервной деятельности головного мозга в модельном эксперименте.

В 1989 году Lai и др. [13] опубликовал результаты эксперимента, проведенного на крысах, по оценке когнитивных функций после кратковременного однократного воздействия ЭМП 2450 МГц низкого уровня (плотность потока энергии (ППЭ) 1 мВт/см<sup>2</sup>, Specific Energy Absorption Rate (SAR) 0,6 Вт/кг). Авторы предположили, что ЭМП РЧ низких уровней активируют эндогенные опиаты, которые, в свою очередь, приводят к снижению холинергической активности в гиппокампе и в коре головного мозга. В результате были получены данные, указывающие на блокировку холинергической системы в гиппокампе и в коре головного мозга при воздействии ЭМП (налоксон уменьшал эффект электромагнитного воздействия).

Особое внимание привлекает проведенный по решению Советско-Американской Комиссии по проблеме "Изучение биологического действия физических факторов окружающей среды" синхронный эксперимент в США и СССР по оценке возможного влияния однократного воздействия ЭМП РЧ на ЦНС (Митчел К. Л. И. др., [14]). Как в эксперименте, проведенном в США (Наци-

ональный Институт гигиены окружающей среды), так и в СССР (Киевский НИИ общей и коммунальной гигиены им. А.Н. Марзеева) не было получено каких-либо отклонений от показателей контрольных животных.

Являются важными исследования возможных когнитивных функций при длительном хроническом воздействии ЭМП РЧ при использовании нескольких различных низких величин интенсивностей.

Лобанова Е.А. [15] установила изменение условнорефлекторной деятельности крыс, характер которого зависел, прежде всего, от величины ППЭ.

Никитина В.Н. и др. [16] исследовали влияние ЭМП РЧ 1765 МГц, создаваемого судовой радиолокационной станцией, на самцов крыс при воздействии по 2 ч в день в течение 4-х месяцев с плотностью потока мощности (ППМ) 100 мкВт/см<sup>2</sup>. Было установлено, что хроническое СВЧ-облучение вызывает изменения в поведении животных, приводит к стойким нарушениям механизмов памяти, не восстанавливающимся в период последствия.

В некоторых публикациях не было получено каких-либо изменений со стороны поведения животных, их когнитивных функций. Dubreuil D. et al. (2003) [17] зарегистрировал в эксперименте только незначительные изменения памяти под влиянием ЭМП в течение до одной недели. Отрицательный результат был получен Finnie J. и др. (2002) [18], Yamaguchi H. и др. 2003 [19]).

Рассмотренные выше результаты исследований, с нашей точки зрения, исключительно важны, т.к. дают возможность подойти к оценке чувствительности ЦНС к ЭМП РЧ при достаточно длительном воздействии, оценить возможное развитие неблагоприятных изменений в деятельности мозга даже при относительно непродолжительном облучении, сделать прогноз как о развитии клинической патологии, так и о возможности компенсации нарушенных функций.

На протяжении последних более 20 лет, с 1988 года, профессор L. Salford с коллегами проводили исследования по влиянию

ЭМП сотового телефона на головной мозг крыс, оценивая состояние ГЭБ. Все эти опыты были проведены на крысах, которых подвергали воздействию ЭМП в одних и тех же условиях: в специальных безэховых камерах (TEM-cells). Первое обобщение этих результатов было сделано в публикациях Salford L., Brun A., Eberhardt J. et al. [20-21].

Результаты проведенных экспериментов показали, что под влиянием однократного воздействия ЭМП МТ низкого (нетеплового) уровня уже в течение 2 часов после облучения происходит повышение проницаемости ГЭБ для альбумина, которое сохраняется более одного месяца. Альбумин проникает в ткани головного мозга и аккумулируется в нейронах, вокруг их, в клетках глии, вокруг кровеносных капилляров [20-22].

По мнению Salford L. и др. (2003) [20] повышенная проницаемость глобулина через ГЭБ и его попадание в мозговую ткань может привести в последующем к поражению нейронов.

Вместе с тем, у ряда авторов имеются противоположные точки зрения по этой проблеме. Finnie J и др. [23, 24] не получили повышения проницаемости ГЭБ у мышей после их облучения ЭМП GSM стандарта в течение 104 недель с различными величинами SAR 0,25, 1,0, 2,0 и 4,0 Вт/кг. Отрицательные результаты были опубликованы также в работах Kuribavayashi M. et al. (2005), Tsurita G et al.. (2000); Mc Quade J., Merritt J., Miller S et al., 2009; Masuda H., Ushiyama A., Wang J et al., 2009; Poullietier de Gannes F., Billaudel B, Taxile M. et al., 2009) [25-29].

Таким образом, полученные очень важные результаты по изменению функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) не являются общепринятыми и не подтверждаются в смежных лабораториях, т.е. описанные эффекты не являются бесспорными.

В последние 17 лет было проведено около 40 исследований по оценке возможного неблагоприятного влияния ЭМП сотового телефона преимущественно на мозг пользователей (рисунки 1, 2).

Информация об этих исследованиях представлена в работе Григорьева Ю.Г.

и Григорьева О.А., 2013 [30]. Результаты этих исследований позволяют сделать важный вывод, что головной мозг "воспринимает" электромагнитное излучение мобильного телефона, как правило, во время каждого его использования. Проявление

этого «восприятия» может находить свое выражение в различной форме: изменяются биопотенциалы головного мозга, кровоток мозга, тестируются гормональные реакции, отмечаются когнитивные нарушения и ряд других проявлений. Необходи-

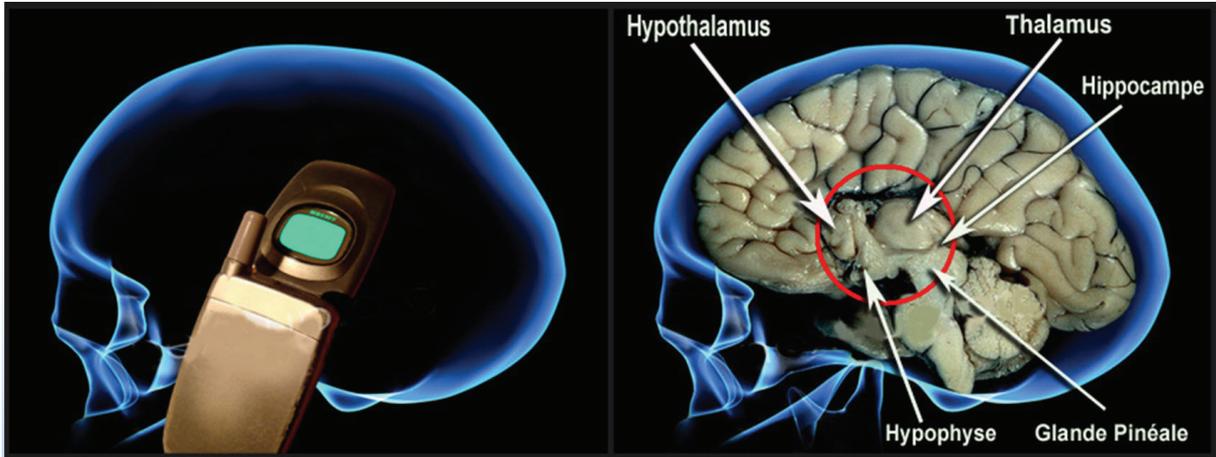


Рисунок 1 – Локализация поглощения ЭМП сотового телефона

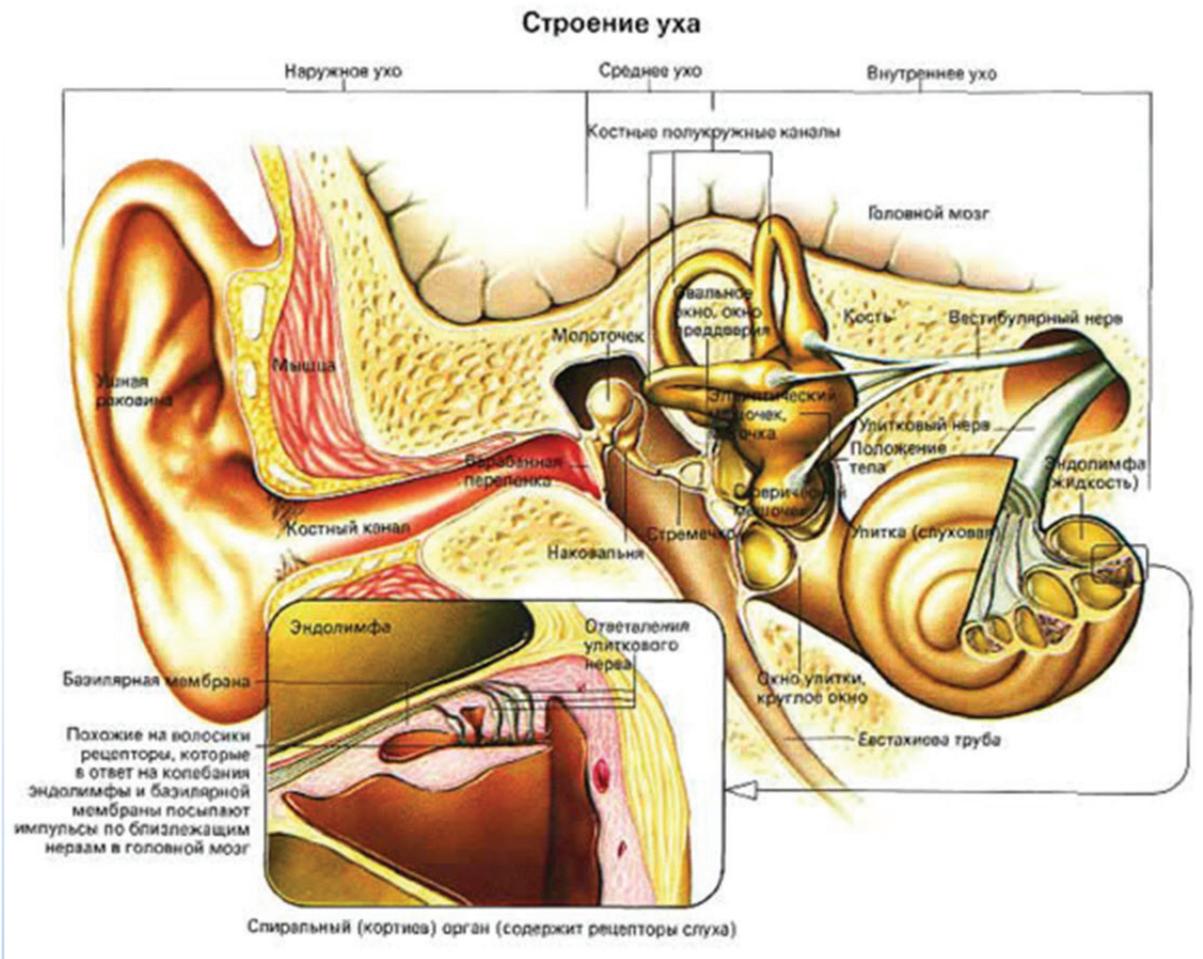


Рисунок 2 – Нервные структуры вестибулярного и слухового анализаторов во внутреннем ухе. Эти образования находятся непосредственно под пучком ЭМП МТ

мо отметить, что эти проявления не носят закономерный характер, они могут иметь различную степень выраженности и быть нестойкими. Часть из этих проявлений может приводить к дополнительному включению компенсаторных реакций. Однако условия этих исследований (отсутствие длительного хронического воздействия) не позволяют зарегистрировать уровень срыва компенсаторных/адаптивных реакций.

Мы хотим обратить внимание читателя, что перечисленные исследования на добровольцах не позволяют оценить возможные последствия для функции мозга при условии его ежедневного многолетнего непосредственного облучения. Соответствующие широкомасштабные наблюдения на добровольцах, как отечественными, так и зарубежными учеными, до сих пор не проводились.

Естественно возникает вопрос о состоянии здоровья у пользователей сотовыми телефонами.

В течение 1995-1996 гг. в Швеции и Норвегии большое число пользователей сотовых телефонов так же начали предъявлять жалобы на головные боли, плохое самочувствие, на трудность концентрации внимания, чувство жара в некоторых областях кожи, а также на состояние гиперчувствительности к электромагнитным полям (Mild K., Oftedal G., Susstrom M. et al., 1998; Oftedal G., Sandström M., Mild K., Wilen J., 1998; Sandström M., Wilen X., Oftedal G., Mild K., 2001) [31-33].

Практически аналогичные исследования были проведены в Австралии (Hocking B., 1998) [34]. Имеется и другая точка зрения, что нет оснований считать, что жалобы на ухудшение здоровья связаны с использованием СТ. Безусловно, ряд перечисленных жалоб являются результатом воздействия ЭМП на головной мозг. Однако жалобы пользователей не могут быть самостоятельными критериями для оценки опасности ЭМП СТ для пользователей, хотя они являются хорошим подспорьем для соответствующей оценки при наличии объективных данных.

Большинство этих вопросов должны решать эпидемиологические исследования, на-

целенные на выявление и измерение связи между воздействием ЭМП и риском развития определенных заболеваний. Методу, безусловно, принадлежит ведущая роль в оценке риска здоровью населения, обусловленного действием вредных факторов, но высокая стоимость и трудоемкость подобных исследований существенно ограничивает их проведение, хотя наличие корректных эпидемиологических данных позволяет создавать адекватные модели риска, давать прогноз, наиболее приближенный к практике, и разрабатывать целевые программы по профилактике вредоносных воздействий.

Рост заболеваемости опухолями мозга по свидетельствам результатов эпидемиологических исследований, проводимых в экономически развитых странах, наблюдается повсеместно. Удельный вес злокачественных опухолей головного мозга (ОГМ) среди всех злокачественных новообразований варьирует от 4 до 8% [35-37]. Согласно официальной статистике, стандартизованные по возрасту уровни заболеваемости ОГМ наиболее высоки в развитых индустриальных странах.

Поэтому в открытой печати можно легко найти результаты этих исследований и представить динамику процесса заболеваемости в развитых странах. Именно динамика процесса, ее основные тенденции и периоды представляют особый интерес для эпидемиологической диагностики - процесса постановки эпидемиологического заключения путем анализа эпидемиологических данных, их обобщения и истолкования (в нашем случае, раскрытия значения и взаимосвязей заболеваемости опухолями головного мозга).

McKinley и соавт. (2000) [38] установили, что в течение 20-летнего периода, с 1976 по 1995 год, заболеваемость глиобластомами в штате Нью-Йорк у мужчин возросла на 33%, женщин – на 65%, а заболеваемость анапластическими астроцитомами за 10-летний период, с 1984 по 1995 год, у мужчин – на 150%, женщин – на 160%. Сравнительный анализ заболеваемости первичными опухолями головного

мозга в Австралии в периоды 1978-1985 и 1986-1992 гг. показал достоверный рост заболеваемости во всех возрастных группах взрослого населения, особенно старше 75 лет, причем у мужчин в этом возрасте показатель увеличился с 16,3 до 26,2, а у женщин – с 9,7 до 18,0 на 100 тыс. населения. По данным Н. Christensen и соавт. (2003), в Дании показатель заболеваемости глиомами мозга в 1993-1997 гг. по сравнению с периодом 1943-1947 гг. увеличился в 1,7 раза [39].

В целом, общую картину динамики заболеваемости ОГМ в США и странах Западной Европы можно охарактеризовать как ежегодное повышение уровней заболеваемости на 1-2% в год за период 1980-90 гг., в особенности среди пожилых и детей.

Значимая тенденция к возрастанию уровней заболеваемости опухолями ЦНС (С71-72) отмечена и в Российской Федерации. За последние 11 лет стандартизованный показатель заболеваемости вырос с 3,2 на 100 тысяч населения в 2000 году до 4,2 на 100 тысяч населения в 2010 году. Среднегодовой темп прироста опередил все другие основные локализации и составил 2,9% [35].

Более подробно следует остановиться на эпидемиологических исследованиях вреда мобильной связи. До 2003 года было опубликовано несколько эпидемиологических исследований о возможностях зависимости между использованием сотовых телефонов и развитием опухоли мозга, в которых были получены отрицательные результаты (Muscat и др. 2000; Jnskip и др., 2001; Johansen и др., 2001; Auvinen и др., 2002) [40-43].

Шведские ученые, которые начали свои эпидемиологические исследования с 1997, получили первые результаты, указывающие на возможную корреляцию между воздействием ЭМП РЧ на мозг и развитием злокачественных опухолей соответствующих локализаций (Hardell et al. 1999, 2001) [44-47].

Для аналоговых телефонов, при использовании телефонов в течение 5-10 лет, риск развития опухоли в возрастной группе 20-29 лет равнялся: ОР – 8,17 (95% ДИ

0,94-71) и для беспроводных телефонов: ОР 4,30 (95% ДИ 1,22-15). Для других возрастных категорий такой зависимости не было обнаружено. Дополнительный анализ этих данных показал, что лица группы 20-29 лет уже в детском возрасте начали пользоваться СТ. Эти результаты показывают, что использование СТ в детском и юношеском возрасте, начиная с 10 и более лет, может увеличить риск развития опухоли мозга у пользователей по сравнению с группой, где СТ начали использовать в более старшем возрасте [47].

В более поздних публикациях (Lahkola A. et all, 2007) делается заключение о возможности развития глиомы мозга на стороне использования СТ по длительности более 10 лет [48]. Авторы пришли к такому выводу на основе обобщения результатов эпидемиологических исследований, проведенных в 5 северных Европейских странах: Дании, Норвегии, Финляндии, Швеции и Юго-Восточной Англии, где МТ использовались населением более 10 лет.

Дальнейшее широкое использование сотовых и безшнуровых телефонов, конечно, явилось предпосылкой для предположений о повышении риска развития злокачественных опухолей мозга (Hardell L., Sage C., 2008) [49].

В работах Hardell и др. были подтверждены ранее полученные данные о высоком риске развития акустической невриномы, однако следует отметить и публикации, в которых отрицается возможность повышения риска развития акустических невром (Ahlbom и др., 2009) [50].

В 2010 году были опубликованы итоги многолетнего эпидемиологического исследования возможного развития опухоли мозга у лиц, пользовавшихся сотовыми телефонами более 10 лет (Cardis E. и др., 2010) [51]. Работа была проведена в рамках Международной программы "INTERPHONE" под эгидой ВОЗ и при координации Международного агентства по исследованию рака (IARC).

Результаты проведенного эпидемиологического исследования по программе "INTERPHONE" были отрицательными:

"В целом, не было повышения риска развития глиомы или менингиомы, связанного с использованием сотовых телефонов к 10 годам после начала использования СТ" (Cardis E. и др., 2010) [51]. Однако были предложения допустить возможное увеличение риска для глиомы и, в гораздо меньшей степени, для менингиомы при самых высоких уровнях воздействия ЭМИ СТ для ипсилатеральной стороны облучения височной доли (высокий уровень воздействия – суммарное время разговора около 1640 часов). Авторы сразу же оговариваются, что предубеждения и возможные допущенные ошибки ограничивают значимость этого дополнения к заключению. Между тем, авторы делают важный вывод, что возможные эффекты долгосрочного интенсивного использования мобильных телефонов требуют дальнейшего исследования.

По поводу итоговой публикации по результатам Международной программы "INTERPHONE" была открыта в интернете широкая дискуссия, главным мотивом которой был тезис "недооценки реальной опасности" по причине ряда допущенных недостатков при проведении этого исследования.

Таким образом, на сегодня пока имеются противоречивые результаты по канцерогенному действию ЭМП СТ. Однако рассмотренные результаты не дают права сделать категорический вывод об отсутствии такого рода опасности. Мы имеем большое основание ожидать повышения риска развития опухолей мозга у пользователей СТ. Этот вывод был в 2011 году подкреплен Решением Международного Агентства исследования рака (IARC) ВОЗ.

IARC классифицировало радиочастотные электромагнитные поля по группе 2В как возможное канцерогенное излучение для людей, основываясь на увеличенном риске для глиомы, которая относится к очень злокачественным опухолям мозга. Кроме того, было отмечено, что данное решение имеет большое значение для здравоохранения, особенно для пользователей сотовых телефонов, поскольку число пользователей быстро увеличивается,

особенно среди молодежи и детей. Решение IARC, безусловно, обуславливает необходимость дальнейших расчетов риска, открывает новый этап проведения соответствующих исследований и ставит новые серьезные задачи по профилактике возможного развития рака мозга у пользователей сотовыми телефонами, включая все группы населения.

В последнее время появились публикации, в которых ставится под сомнение решение IARC (Repacholy at al., 2013) [52]. Однако, по нашему мнению, после Решения IARC возникла ситуация, когда от ряда ученых и соответствующей промышленности, которые ранее отрицали и отрицают в настоящее время возможность развития рака у пользователей СТ, теперь требуется получение абсолютно достоверных конкретных результатов, доказывающих, что развитие опухолей мозга при длительном использовании сотового телефона невозможно.

Конечно, Решение IARC ставит перед обществом социальные и этические проблемы, а перед учеными необходимость определения степени риска для населения при воздействии ЭМП РЧ от всех источников ЭМП РЧ и в том числе от источников мобильной связи. Возникают непреодолимые трудности в оценке дозовых нагрузок от различных одновременно присутствующих источников ЭМП РЧ, учета фактора времени, локального и общего облучения тела, возрастной группы выбранной когорты. Пока предельно ясным и достоверным критерием для оценки риска является постулат, что под постоянным и дополнительно периодическим воздействиями ЭМП РЧ находятся все группы населения.

Требуется принципиально новый этап организации и проведения соответствующих исследований, включая оценку развития всего комплекса отдаленных последствий, и в том числе, дегенеративные процессы. По мнению членов РНКЗНИ, мы можем ожидать дополнительно следующих клинических проявления дегенеративных проявлений у пользователей сотовыми те-

лефонами: "приобретенное слабоумие", депрессивный синдром и другие проявления дегенерации нервных структур головного мозга в возрасте 50-60 лет (РНКЗНИ, 2008).

Таким образом, элементы мобильной связи являются для всего населения новыми, неконтролируемыми источниками воздействия ЭМП РЧ. Это воздействие прогнозируется как опасное для здоровья. Однако до сих пор нет конкретных данных о величинах риска этого воздействия для населения.

### Заключение

Проведенный авторами анализ наиболее значимых достижений экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований реакций головного мозга в условиях облучения электромагнитными полями радиочастот нетепловых уровней свидетельствует об отсутствии у современных радиобиологов достаточно полного представления об условиях, в которых формируется современный или будет формироваться прогнозируемый уровень здоровья населения под влиянием как физических факторов, так и антропогенных нагрузок в целом. Таким образом, в настоящее время мы можем с уверенностью утверждать, что бесконтрольное использование мобильной связи имеет потенциальную опасность для здоровья населения, и в этой ситуации мы считаем, что даже если сохраняется только вероятность таких последствий, необходимы профессиональные оценки рисков нарушения здоровья с учетом критериев безопасности, а также разработка системы управления такими рисками в современных условиях.

Подвести итог данной публикации можно в виде нескольких основных положений, отражающих мнение авторов и впервые сформулированных Ю.Г. Григорьевым в феврале 2013 года в Брюсселе на рабочем совещании "EMF Workshop on Risk Communication", организованном Европейской Комиссией здравоохранения и защиты потребителей (DG SANCO).

1. Мобильная связь использует EMF РЧ. Этот вид электромагнитного излуче-

ния относится к вредным видам излучения. Во всех странах этот вид излучения нормируется. Превышение допустимых уровней ЭМП может привести к патологии. Мы все должны согласиться, что ЭМП требуют ограничения и гигиенического контроля.

2. Мобильный телефон является открытым источником ЭМП и не имеет защиты. ЭМП РЧ непосредственно воздействуют на мозг и на нервные системы внутреннего уха (слуховой и вестибулярный аппараты), когда мы используем мобильный телефон.

3. Дети в первый раз за весь период цивилизации подвергают свой головной мозг воздействию ЭМП. Риск повреждения мозга ребенка по сравнению с взрослым мозгом намного больше. Мозг ребенка поглощает энергии больше, как следствие, воздействие ЭМП происходит на большей глубине и на большее количество жизненно важных структур головного мозга. Кроме того, дети более уязвимы к внешним факторам окружающей среды.

4. Фактически отсутствуют материалы о возможных патологических эффектах после длительного воздействия ЭМП на мозг взрослых и детей. Как следствие, нет научной базы для соответствующих адекватных рекомендаций/стандартов.

В условиях продолжения массового и бесконтрольного использования мобильной связи всеми группами населения, включая детей, мы считаем необходимым проинформировать население о ее возможной опасности. При этом характер и объем использования мобильной связи должны хотя бы временно стать для населения фактором самостоятельного выбора и перейти в категорию добровольного риска. Из-за опасности, присущей микроволновой технологии связи и отсутствия соответствующей нормативной базы и гигиенического сопровождения, предлагаемые нами для введения в повседневную жизнь населения понятия "самостоятельный выбор" и "добровольный риск" должны иметь ограниченный срок по времени, носить временный характер до неотложного решения всех проблем, связанных с электромагнитной безопасностью на-

селения. Это предложение сможет сохранить здоровье как нынешнему, так и последующему поколениям.

### *Библиографический список*

1. К вопросу о действии электромагнитного поля на биологическую активность коры головного мозга кролика / М.Н. Ливанов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1960. – Т. 49, № 5. – С. 63-67.
2. Пресман, А.С. Электромагнитные поля и живая природа / А.С. Пресман. – М.: Наука, 1968. – 288 с.
3. Холодов, Ю.А. Реакции нервной системы на ЭМП / Ю.А. Холодов. – М.: Наука, 1975. – 284 с.
4. Холодов, Ю.А. Влияние электромагнитных и магнитных полей на центральную нервную систему / Ю.А. Холодов. – М.: Наука, 1996. – 284 с.
5. Судаков, К.В. Центральные механизмы действия электромагнитных полей / К.В. Судаков, Г.Д. Антимоний // Успехи физиологических наук. – 1973. – Т. 4, № 2. – С. 101-135.
6. Судаков, К.В. Модулированное электромагнитное поле как фактор избранного воздействия на механизм целенаправленного поведения животных / К.В. Судаков // Журнал высшей нервной деятельности. – 1976. – № 5. – С. 899-908.
7. Судаков, К.В. О гипногенном действии модулированного электромагнитного поля / К.В. Судаков, Г.Д. Антимоний // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1977. – № 8. – С. 146-149.
8. Наватикян, М.А. Изменение активности и условно-рефлекторной деятельности белых крыс в период микроволнового облучения и после него / М.А. Наватикян // Радиобиология. – 1988. – Т. 28, № 1. – С. 121-125.
9. Суммарная биоэлектрическая активность различных структур головного мозга в условиях низкоинтенсивных МКВ-облучений / Ю.Г. Григорьев [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1995. – Т. 35, № 1. – С. 29-35.
10. Григорьев, Ю.Г. Формирование памяти (импринтинг) у цыплят после предварительного воздействия электромагнитных полей низких уровней / Ю.Г. Григорьев, В.С. Степанов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1998. – Т. 38, вып. 2. – С. 223-231.
11. Григорьев, Ю.Г. Влияние микроволн на импринтинг цыплят / Ю.Г. Григорьев, Л.И. Бесхлебнова, З.Я. Митяева // Радиобиология. – 1984. – Т. 24, вып. 2. – С. 204-207.
12. Grigoriev, Yu. Microwave effect on embryo brain: dose dependence and the effect of modulation / Yu. Grigoriev, V. Stepanov // Radio Frequency Radiation Dosimetry. Klauenberg B. ed Kluwer. – Academic Publishers, – 2000. – P. 31-37.
13. Lai, H. Microwave irradiation affects radial-arm maze performance in the rat / H. Lai, A. Horita, W. Guy // Bioelectromagnetics. – 1994. – V. 15. – P. 95-104.
14. Some behavioral effects of short-term exposure of rats to 2.45 GHz microwave radiation / CL Mitchell [et al.] // Bioelectromagnetics. – 1988. – V. 9. – P. 259-268.
15. Лобанова, Е.А. Изменения условно-рефлекторной деятельности крыс в зависимости от интенсивности и длительности воздействия микроволнового излучения / Е.А. Лобанова // Гигиена труда и проф. забол. – 1979. – № 12. – С. 30-34.
16. Никитина, В.Н. Экспериментальное изучение воздействия микроволн малой интенсивности на сердечно-сосудистую систему / В.Н. Никитина, Т.В. Каляда // «Физические факторы производственной среды и их влияние на состояние здоровья работающих». – М.: Мир, 1980. – С. 55-59.
17. Dubreuil, D. Head-only exposure to GSM 900- MHz electromagnetic fields does not affect rat's memory in spatial and non-spatial tasks / D. Dubreuil, T. Yay, J. Edeline // Behav. Brain Res. – 2003. – V. 145. – P. 51-61.
18. Effect of mobile telephony on blood-brain barrier permeability in the fetal mouse brain / J. Finnie [et al.] // Pathology. – 2006. – V. 38. – P. 63-65.
19. 1439 MHz pulsed TDMA fields affect performance of rats in a T-maze task only when body temperature is elevated / H. Yama-

guchi [et al.] // Bioelectromagnetics. – 2003. – V. 24. – P. 223-230.

20. Nerve cells damage in mammalian brain after exposure to microwaves from GSM mobile phones / L. Salford [et al.] // Environmental Health Perspectives. – 2003. – V. 111, No 71. – P. 881-883.

21. Effects of microwave radiation upon the mammalian blood-brain barrier. Non-thermal effects and mechanism of interaction between electromagnetic fields and living matter / L. Salford [et al.] // Eur. J. Oncol. – 2010. – V. 5. – P. 333-356.

22. Effect of global system for mobile communication (GSM) microwave exposure on blood-brain barrier permeability in rat / K. Fritze [et al.] // Acta Neuropathol (Berl). – 1997. – V. 94. – P. 465-470.

23. Effect of long-term mobile communication microwave exposure on vascular permeability in mouse brain / J. Finnie [et al.] // Pathology. – 2002. – V. 34. – P. 244-347.

24. Effect of global system for mobile communication (GSM) like radiofrequency fields on vascular permeability in mouse brain / J. Finnie [et al.] // Pathology. – 2001. – V. 33. – P. 338-340.

25. Lack of effects of 1439 MHz electromagnetic near field exposure on the BBB in immature and young rats / M. Kuribayashi [et al.] // Bioelectromagnetics. – 2005. – V. 26. – P. 578-588.

26. Biological and morphological effects on the brain after exposure of rats to a 1439 MHz TDMA field / G. Tsurita [et al.] // Bioelectromagnetic. – 2000. – V. 21. – P. 364-371.

27. Radiofrequency-Radiation Exposure Does Not Induce Detectable Leakage of Albumin Across the Blood-Brain Barrier / J. Mc Quade [et al.] // Radiat Res. – 2009. – V. 171. – P. 615-621.

28. Effects of 925 MHz electromagnetic field radiation in TEM cell on the blood-brain barrier and neurons in the rat brain / H. Masuda [et al.] // Rad. Res. – 2009. – V. 172. – P. 66-71.

29. Effects of head-only exposure of rats to GSM-900 on blood-brain barrier permeability and neuronal degeneration / F. Poulletier de Gannes [et al.] // Rad. Res. – 2009. – V. 172. – P. 359-367.

30. Григорьев, Ю.Г. Сотовая связь и здоровье: электромагнитная обстановка, радиобиологические и гигиенические проблемы, прогноз опасности / Ю.Г. Григорьев, О.А. Григорьев ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, – М.: Экономика, 2013. – 567 с.

31. Comparison of symptoms experienced by users of analogue and digital mobile phones. A Swedish-Norwegian epidemiological study / H. Mild [et al.] // Arbetslivsrapport. – 1998. – V. 23. – P. 47-54.

32. Symptoms experienced in connection with use of mobile phones. A Swedish-Norwegian epidemiological study / G. Oftedal [et al.] // BEMS, 20th Annual Meeting, St Pete Beach, Florida. – 1998, June 7-11. – P. 99.

33. Mobile phone use and subjective symptoms. Comparison of symptoms experienced by users of analogue and digital mobile phones / M. Sandstrum [et al.] // Occup. Med. – 2001. – V. 51, № 1. – P. 25-32.

34. Hocking, B. Preliminary report: Symptoms associated with mobile phone use / B. Hocking // Occup. Med. – 1998. – V. 48. – P. 357-360.

35. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник ФБГУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. – М., 2012. – С. 9.

36. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. – 2012. – 260 с.

37. A population-based study on the incidence and survival of patients with pilocytic astrocytoma / C. Burkhard [et al.] // Journal of Neurosurgery. – V. 98. – P. 1170-1174.

38. McKinley, B.P. The impact of age and sex on the incidence of glial tumors in New York state from 1976 to 1995 / B.P. McKinley // J. neurosurg. – 2000. – V. 93. – № 6. – P. 932-939.

39. Christensen, H.C. Incidences of gliomas and meningiomas in Denmark, 1943 to 1997 / H.C. Christensen, M. Kosteljanetz, C. Johansen // Neurosurgery. – 2003. – V. 52. – P. 1333-1334.

40. Handheld cellular telephone use and the risk of brain cancer / J. Muscat [et al.] // *Java*. – 2000. – V. 284. – P. 3001-3007.
41. Cellular-telephone use and brain tumors / P. Jnskip [et al.] // *N Engl. J. Med.* – 2001. – V. 344. – P. 79-86.
42. Cellular telephones and cancer – a nationwide cohort study in Denmark / C. Johansen [et al.] // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2001. – V. 93. – P. 203-207.
43. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users / A. Auvinen [et al.] // *Epidemiology*. – 2002. – V. 13. – P. 356-359.
44. Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: a case-control study / L. Hardell [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 1999. – V. 15. – P. 113-116.
45. Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours / L. Hardell [et al.] // *European J. of cancer Prevention*. – 2001. – V. 10. – P. 523-529
46. Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumors / L. Hardell [et al.] // *Fur J. Cancer Prev.* – 2002. – V. 11. – P. 377-386.
47. Hardell, L. Mobile and cordless telephones and association with brain tumours in different age groups / L. Hardell, H. Mild // Abstract book. 5-th COST 281 MCM and Workshop «Mobile telecommunications and the brain». – Budapest: Nov. 15-16, 2003. – P. 13.
48. Mobile phone use and risk of glioma in 5 north European countries / A. Lahkola [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2007. – V. 120. – P. 1769-1775.
49. Hardell, L. Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards / L. Hardell, C. Sage // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2008. – V. 62, P. 104-109.
50. Epidemiologic evidence on mobile phones and tumor risk: a review / A. Ahlbom [et al.] // *Epidemiology*. – 2009. – V. 20. – P. 639-652.
51. Brain tumor risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study / E. Cardis [et al.] // *Int. J. of Epidemiology*. – 2010. – V. 3. – P. 1-20.
52. Systematic review of wireless phone use and brain cancer and other head tumors / M. Repacholi [et al.] // *Bioelectromagnetics*. – 2012. – V. 33. – P. 187-206.

Y. G. Grigoriev, A.P. Birukov

#### RADIOBIOLOGY MOBILE COMMUNICATION: MODERN ASPECTS OF FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH

The article reviewed and analyzed the results of experimental, clinical and epidemiological studies of reactions in the brain after irradiation of non-thermal electromagnetic field radio frequency levels. Terms of population exposure with electromagnetic fields cell phone are qualitatively new to the physical factor that has no analogues in the natural environment.

The rapid development of mobile communications fundamentally changed the terms of public exposure in recent years and has become a major factor in shaping the conditions of the exposure of public exposure to radio waves.

International Agency for Research on Cancer (IARC) in 2011 has classified radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic factor for the population (Group 2B). This involves using a mobile phone. This decision was based on the increased risk of brain cancer glioma.

**Key words:** *non-ionizing radiation biology, mobile telephony, electromagnetic field, children, adolescents, the risk of exposure.*

Поступила 03.03.2014

УДК 614.39:614.876(574.41)

Р.К. Апсаликов<sup>1</sup>, Ж.Б. Ибраева<sup>1</sup>,  
Л.М. Пивина<sup>1</sup>, А.М. Нурганова<sup>1</sup>,  
А.В. Липихина<sup>2</sup>

## НАУЧНО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЭКСПОНИРОВАННОГО РАДИАЦИЕЙ НАСЕЛЕНИЯ ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1</sup>Государственный медицинский университет, МЗ РК, г. Семей, Казахстан

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт радиационной  
медицины и экологии, МЗ РК, г. Семей, Казахстан

В работе обобщены основные методологические подходы к обоснованию методологии мониторинга состояния здоровья экспонированного радиацией населения Казахстана, подвергавшегося радиационному воздействию в результате многолетних испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне. При этом учитывались такие факторы, как наличие значительных территорий полигона с прилегающими к нему областями и районами Казахстана, длительность времени, прошедшего с начала испытаний ядерного оружия, демографические ситуации, влияющие на формирование групп радиационного риска, представленных населением, подвергавшимся прямому облучению, и его потомками, объемы и виды медицинской помощи населению пострадавших территорий.

**Ключевые слова:** радиация, Семипалатинский полигон, здоровье, доза облучения.

### **Введение**

Испытания ядерного оружия на Семипалатинском испытательном ядерном полигоне (СИЯП) в период 1949-1989 гг. явились причиной колоссальных загрязнений территорий Казахстана, прилегающих к полигону, радиоактивными осадками, что на долгие годы сформировало сложные, иногда неразрешимые радиоэкологические проблемы окружающей среды [1]. Длительность испытаний ядерного оружия на полигоне в течение 40 лет привела к хроническому облучению населения, и эта проблема на долгие годы стала определяющей для руководства страны, медицинских работников и общественности.

Существующие радиобиологические закономерности формирования медико-демографических последствий испытаний для населения постоянно вовлекали в сферу радиационного воздействия все новые и новые контингенты, которые, в свою очередь, требовали постоянного внимания, разработки средне – и долгосрочных программ по диагностике, лечению и реабилитации пострадавшего населения.

С начала испытаний и все последующие годы естественные демографические процессы приводили к снижению численности населения, подвергавшегося прямому радиационному воздействию, и нарастанию численности потомков этих лиц [2, 3]. Такая трансформация демографических процессов требовала постоянного контроля за численным и возрастно-половым составом групп радиационного риска, разработке и внедрению современных методов оценки прямого и опосредованного радиационного воздействия на население, представленное лицами, подвергавшимися прямому облучению, и их потомками. Немаловажная роль отводилась внедрению государственных программ по реабилитации населения и минимизации последствий деятельности полигона.

### **Результаты исследования**

При разработке методов и основных положений мониторинга состояния здоровья экспонированного радиацией населения нами учитывались такие факторы, как наличие значительных по объемам терри-

торий СИЯП с прилегающими к нему областями и районами Казахстана, длительность времени, прошедшего с начала испытаний ядерного оружия, демографические ситуации, влияющие на формирование групп радиационного риска, представленного населением, подвергавшимся прямому облучению, и его потомками, объемы и виды медицинской помощи населению пострадавших территорий. Исходя из этих положений, достаточно важной задачей является организация и проведение систематического медико-экологического мониторинга за состоянием здоровья декретированного населения, выделение районов с напряженной радиоэкологической ситуацией, необходимость выявления причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием различных дозовых нагрузок.

Общее требование к мониторингу вытекает из необходимости охвата всего населения контролируемых регионов и поддержание человека в здоровом состоянии, периодически осуществляя активную профилактику обнаруженных дисфункций. Считается недопустимой ситуация в системе мониторинга развития такого патологического процесса, который ведет к частичной или полной потере трудоспособности человека. В идеале технология мониторинга должна решать следующие основные задачи:

- должна осуществляться интегральная оценка состояния здоровья пациента с последующим ранжированием на группы различной степени риска реализации постлучевых эффектов;

- диагностика должна осуществляться по выраженным функциональным нарушениям и их связям с формированием патологических состояний;

- должен проводиться автоматизированный архив данных (Государственный научный автоматизированный регистр населения Казахстана (ГНАМР), подвергавшегося воздействию ионизирующего излучения в результате испытаний ядерного оружия на СИЯП), где будет содержаться вся необходимая информация на человека;

- мониторинг здоровья должен носить «активный характер», для чего в его комплекс должен входить медицинский скрининговый блок (специализированная медицинская помощь);

- необходимо проведение научно-исследовательских работ по созданию эффективных технологий профилактики радиационно-индуцированных заболеваний;

- комплекс мониторинга состояния здоровья населения должен тесно взаимодействовать со всеми службами практического здравоохранения.

Довольно сложной проблемой на всем протяжении формирования основных принципов и задач мониторинга состояния здоровья в регионах, прилегающих к СИЯП, является значительный по численности возрастно-половой состав групп радиационного риска. Поэтому основным моментом реализации мониторинга по численному и возрастно-половому распределению групп радиационного риска является система государственной гарантии оказания специализированной медицинской помощи пострадавшему населению.

Оказание медицинской помощи лицам, подвергшимся радиационному воздействию, и их потомкам предусматривает работу по следующим основным направлениям:

- группы повышенного риска формируются из числа лиц, включенных в ГНАМР, в зависимости от величины полученной дозы радиационного облучения, а также по результатам скринингового медицинского обследования;

- граждане, включенные в группы повышенного риска, ежегодно проходят углубленное медицинское обследование в специализированных медицинских учреждениях в соответствии с приказами Министерства здравоохранения РК (тем самым появляется возможность оказания адресной медицинской помощи) (рисунок 1).

Учитывая значительный разброс дозовых нагрузок на декретированное население, при проведении мониторинга состояния здоровья предполагается первоочередная оценка факторов радиационного ри-

ска (начало облучения, величина ЭЭД, время от момента облучения, распределение групп риска на лиц, подвергавшихся прямому облучению, и их потомков).

Предварительно проводится оценка факторов риска и их реализации по резуль- тативным показателям:

- анализ заболеваемости по ведущим классам;

- анализ ретроспективного и про- спективного состояния радиационно- гигиенической обстановки в зонах прожи- вания конкретных лиц.

При этом выделяют радиационно- гигиенические мероприятия, медико- профилактические мероприятия и лечебно- реабилитационные мероприятия (рисунок 2).

Большое значение при работе с опреде- лением основных радиационных факторов риска имеют последующие мероприятия по организации работ по минимизации риска радиационного воздействия на население.

Схема организации этих работ предпо- лагает мероприятия по регулированию ри- сков, оценке основных характеристик ри- сков, оценке ретроспективных и про- спективных доз облучения, оценке эффектов установленных диапазонов доз, обработ- ке и анализу полученной информации. По- следующая работа заключается введением в базу данных ГНАМР основных характе- ристик мониторинга радиационного воз- действия, включают: мониторинг воз- действия – загрязнение природной среды радионуклидами и источники загрязнения. Мониторинг отклика включает: биологи- ческий мониторинг – оценка медицинских потерь и ранжирование отдельных клас- сов заболеваний в зависимости от их ради- очувствительности; медико-генетический мониторинг – включает комплексные ци- тогенетические исследования по оценке их связи с диапазонами дозовых нагрузок. Все блоки полученной информации составля- ют концептуальную, методологическую и методическую основу ГНАМР (рисунок 3).

Мероприятия по организации и вне- дрению методов мониторинга состояния здоровья предполагают, в качестве исхо-

дного, анализ распределения основных на- правлений организации мониторинга ра- диационных эффектов. Именно от четко- го выполнения основных направлений это- го мониторинга зависит формирование це- лостной картины организации контроля за состоянием здоровья декретированно- го населения, пострадавшего в результа- те испытаний ядерного оружия. Органи- зация мониторинга радиационных эффек- тов предполагает 3 основных направления: радиационно-гигиенические мероприятия, медицинские мероприятия и социально- экономические мероприятия.

Радиационно-гигиенические меропри- ятия включают:

- контроль за содержанием долгоживу- щих радионуклидов в объектах внешней среды и продуктах питания;

- ранжирование территорий, загряз- ненных радиоактивными осадками;

- расчет ЭЭД и ежегодных дозовых на- грузок на население.

Медицинские мероприятия включают:

- проведение персонифицированного учета групп радиационного риска;

- индикация клинико-эпидемиологи- ческих маркеров ионизирующей радиации;

- ранняя диагностика заболеваний в группах радиационного риска;

- организация и внедрение целевых скрининговых обследований населения;

- проведение специализированной ме- дицинской помощи экспонированному ра- диацией населению и его потомкам;

- проведение профилактических и реби- литационных мероприятий в группах риска.

Социально-экономические меропри- ятия включают:

- контроль за движением населения, проживающего на территориях, прилегаю- щих к СИЯП;

- организация работ Экспертных Со- ветов по установлению причинной связи ра- диационного воздействия с онкологиче- ской и общесоматической патологией;

- гарантированные выплаты и компен- сации за причиненный ущерб здоровью;



Рисунок 1 – Организация медицинской помощи лицам, подвергавшимся радиационному воздействию

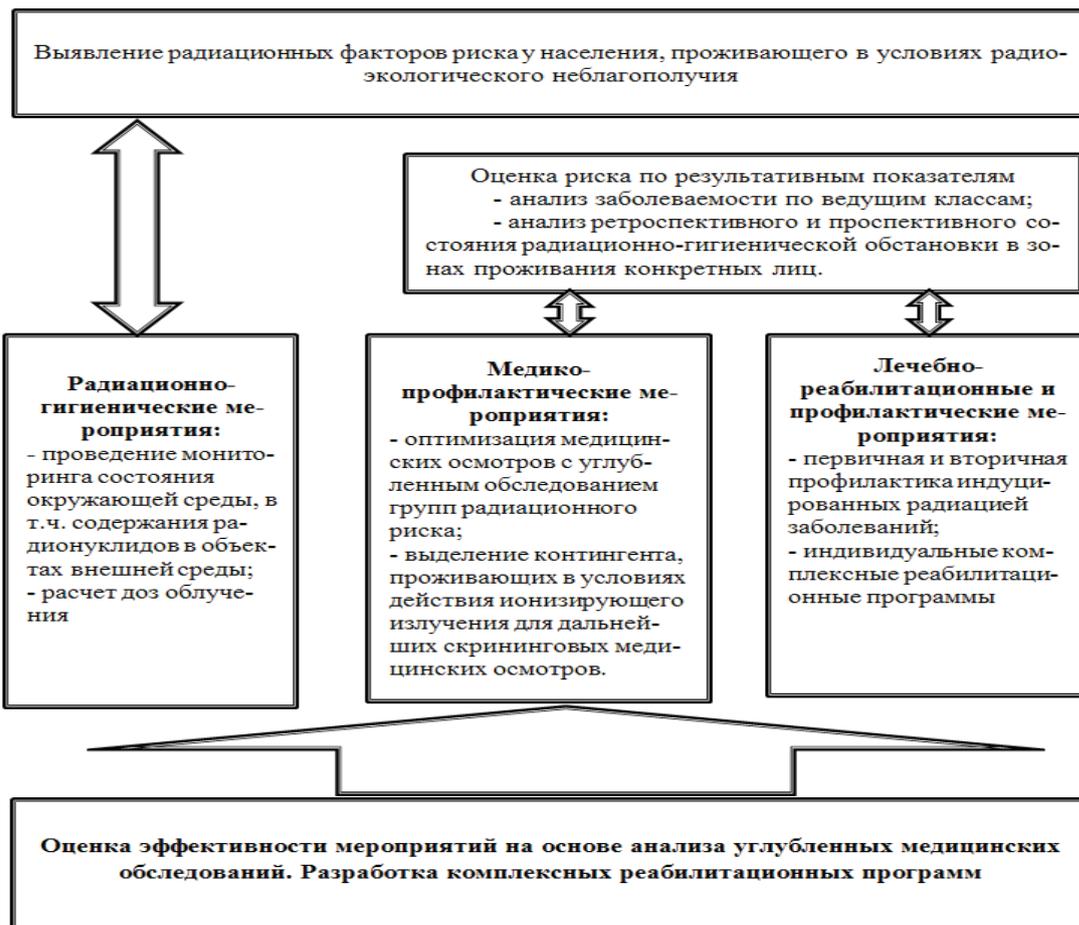
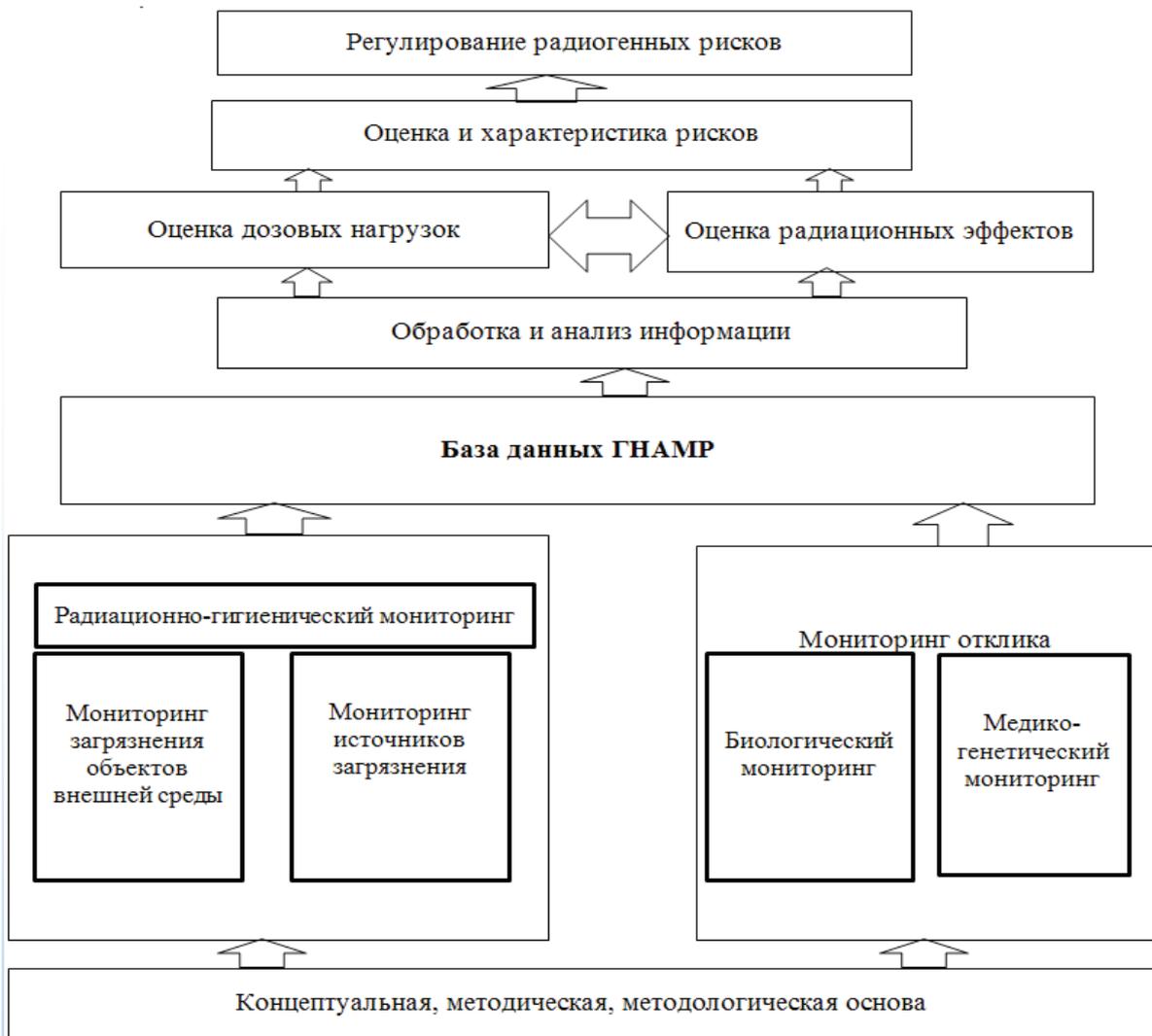


Рисунок 2 – Модель организации мероприятий по сохранению здоровья экспонированного радиацией населения



**Рисунок 3** – Схема организации работ по оценке риска радиационного воздействия на население

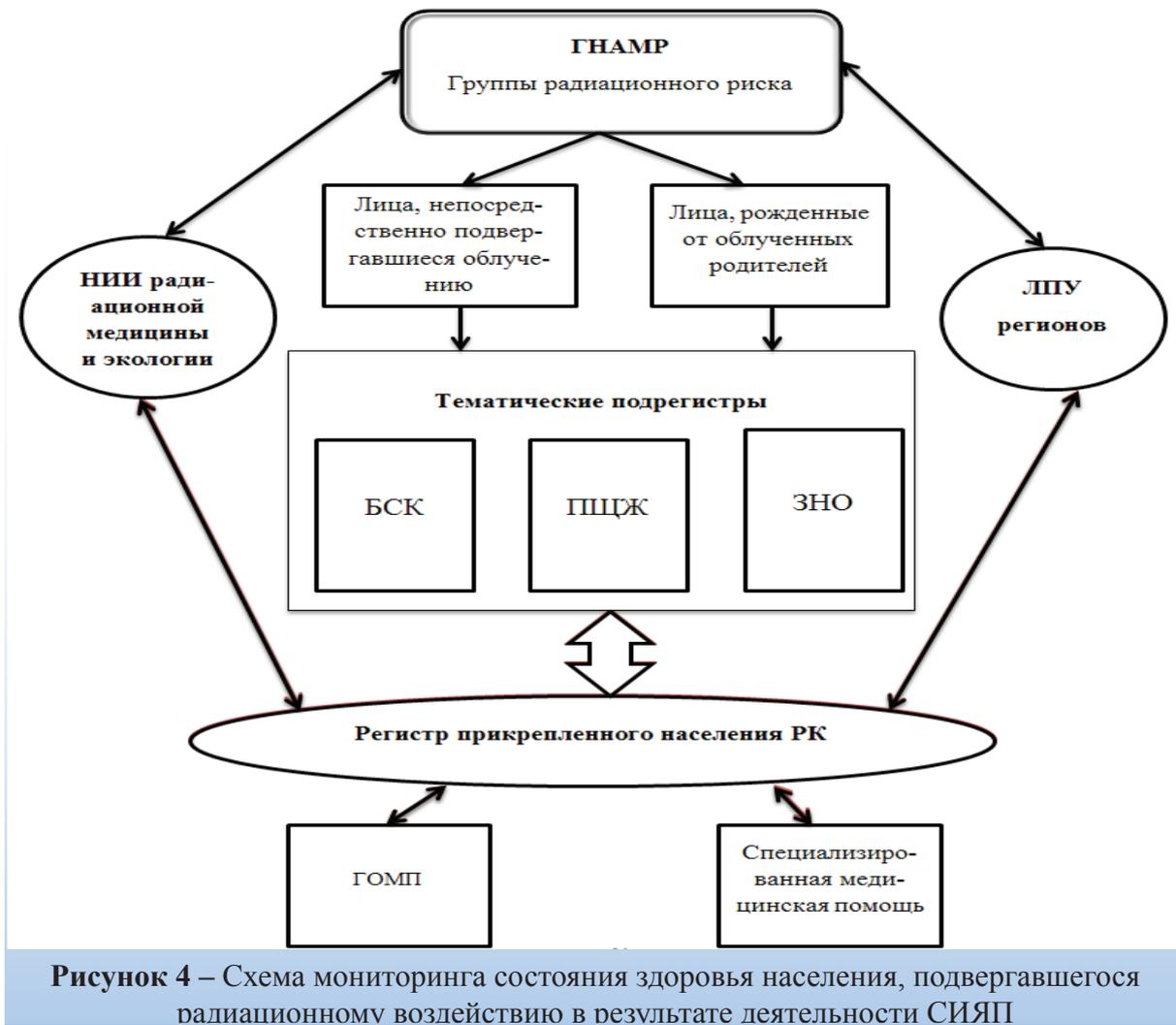
- государственная поддержка социально-экономического развития пострадавших территорий.

Заключительной частью методологии мониторинга состояния здоровья облучавшегося населения является состояние специального блока в ГНАМР по иерархии специалистов НИИ РМиЭ и ЛПУ регионов в пополнении соответствующих материалов, касающихся распределения групп радиационного риска на лиц, непосредственно подвергавшихся облучению, и рожденных от облученных родителей, формирование дозовозависимых подрегистров болезней системы кровообращения (БСК), патологии щитовидной (ПЩЖ), злокачественных заболеваний (заболеваемость и смертность). В целом вышеизложенное распре-

деление блоков Регистра заканчивается Регистром прикрепленного населения РК, информация о котором используется специалистами института и региональными лечебно-профилактическими учреждениями. Эти сведения позволяют в полной мере формировать объемы гарантированной медицинской помощи (ГОМП) и специализированной медицинской помощи декретированному населению, проживающему на территориях, прилегающих к СИЯП (рисунок 4).

#### **Библиографический список**

1. Жакупова, Ш.Б. Динамика радиационной ситуации в населенных пунктах, прилегающих к Семипалатинскому ядерному полигону // Материалы Международ-



**Рисунок 4** – Схема мониторинга состояния здоровья населения, подвергавшегося радиационному воздействию в результате деятельности СЯП

ного молодежного научного форума «Ломоносов – 2013» / Отв. ред. А.И. Андреев, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, К.К. Андреев, М.В. Чистякова. [Электронный ресурс] – М.: МАКС Пресс, 2013. – С. 274.

2. Апсаликов, К.Н. Современные медико-демографические проблемы населения Казахстана, подвергавшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия и их преодоление / К.Н. Апсаликов, Т.Ж. Мулдагалиев, Б.И. Гусев, Т.И. Белихина // Материалы научно-практической конференции, посвященной 20-летию закрытия Семипалатинско-

го ядерного полигона «Двадцать лет свободы от ядерного оружия», 5 октября 2011 г., г.Семей. – С. 14-16

3. Белихина, Т.И. Медицинские последствия деятельности Семипалатинского испытательного ядерного полигона / Т.И. Белихина, К.Н. Апсаликов, Б.И. Гусев, Р.Т. Болеуханова, Т.Ж. Мулдагалиев // Радиоактивность и радиоактивные элементы в среде обитания человека: материалы IV Международной конференции (Томск, 4-8 июня 2013 г.); Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2013. – С. 83-87.

**R.K. Apsalikov, Zh.B. Ibrayeva, L.M. Pivina, A.M. Nurtanova, A.V. Lipikhina**

**SCIENTIFIC-METHODOLOGICAL BASES OF HEALTH MONITORING OF  
POPULATION OF EAST KAZAKHSTAN REGION EXPOSED TO RADIATION**

The paper summarizes the main methodological approaches to justifying the methodology for monitoring the health status of the exposed by radiation Kazakhstan's population, has been subjected to radiation as a result of many years of nuclear weapons tests in Semipalatinsk. This takes into account factors such as the presence of large areas of test site, with adjacent areas and regions of Kazakhstan, the length of time passed since the beginning of nuclear weapon tests, demographic situations, affecting the formation of radiation risk groups, represented by populations exposed to direct radiation and their descendants, volume and types of medical care to the population of the affected areas.

**Key words:** *radiation, the Semipalatinsk test site, health, radiation dose.*

*Поступила 27.02.2014*

**ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ  
АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

*ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Министерства  
здравоохранения России, г. Обнинск, Россия*

В статье представлены результаты морфологического изучения рака щитовидной железы, включенного в Чернобыльский банк ткани, у пациентов, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях России и наблюдающихся после проведения комбинированного лечения в клинике ФГБУ МРНЦ. Местные рецидивы и метастазы рака после лечения обнаружены в 64 из 664 случаев (9,6%). Повторные хирургические вмешательства с целью удаления рецидивного папиллярного рака после тотальной тиреоидэктомии и радиоiodтерапии выполнены 17 пациентам. Сравнение морфологии первичных и рецидивных опухолей не выявило значимых различий. Не обнаружено признаков патоморфоза рецидивных опухолей в 52,9% случаев. Фиброз стромы и полиморфизм опухолевых клеток зарегистрированы в 47,1% рецидивных карцином. Установлены морфологические особенности первичного папиллярного рака. Рак с рецидивирующим течением отличался от папиллярного рака без рецидива у пациентов сопоставимого пола, возраста и клинической стадии опухолевого роста без установленного рецидива, более частым сосочковым строением первичной опухоли (58,7%) и наличием очагов из высоких, столбчатых, клеток со светлой и оксифильной цитоплазмой (35,3%). В статье обсуждаются малоизученные в настоящее время вопросы морфологических критериев неэффективности радиоiodтерапии папиллярного рака, а также терапевтического патоморфоза опухолей после радиоiodтерапии.

**Ключевые слова:** Чернобыльская авария, папиллярный рак щитовидной железы, рецидив, морфология

**Введение**

Папиллярный рак щитовидной железы, как правило, имеет благоприятное течение и прогноз при условии своевременной диагностики и адекватного лечения [1]. Однако в 5-20% случаев после лечения могут наблюдаться местные рецидивы и метастазы рака [2], которые служат причиной проведения повторных курсов радиоiodтерапии, повторного хирургического вмешательства, а также поиска новых высокотехнологичных методов лечения, к которым относится таргетная терапия [3]. Установление морфологических критериев прогноза (чувствительности опухоли к радиоiodтерапии, возможности продолженного опухолевого роста после

лечения), особенностей патоморфоза папиллярного рака после радиоiodтерапии способствует улучшению результатов лечения за счет раннего использования таргетной терапии и снижению числа рецидивов. Поиск различий в морфологии папиллярного рака с благоприятным и неблагоприятным прогнозом связан с необходимостью анализа двух групп пациентов сопоставимого пола, возраста, гистологического типа и клинической стадии опухолевого роста, объема хирургического вмешательства и проведенного послеоперационного лечения радиоактивным йодом. Сформировать указанные группы пациентов для проведения сравнительного морфологического исследования ста-

ло возможным благодаря участию ФГБУ МРНЦ в Международном проекте «Чернобыльский банк ткани» [4], в рамках которого был собран уникальный материал опухолевой ткани щитовидной железы у пациентов, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях России после аварии на Чернобыльской АЭС.

Целью настоящего исследования является сравнительный морфологический анализ первичного и рецидивного папиллярного рака, а также первичного рака в двух группах пациентов, отличающихся отдаленными результатами лечения (контрольная группа без рецидива после лечения и опытная группа с развитием местного рецидива или метастазов в регионарных лимфатических узлах после комбинированного лечения).

#### **Материал и методы исследования**

Материалом исследования служили гистологические срезы первичных и рецидивных (метастатических) опухолей толщиной 5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином. Опытную группу составили 17 случаев папиллярного рака с рецидивом после лечения и повторным хирургическим вмешательством. В контрольную группу включено 18 случаев папиллярного рака без рецидива. Опухоли контрольной и опытной групп выбраны из базы данных Чернобыльского банка ткани, в которой хранится информация на 900 случаев рака щитовидной железы. Из 900 случаев 664 пациента (73,8%) после выполненной тиреоидэктомии хотя бы однократно проходили повторное обследование в клинике ФГБУ МРНЦ (исследование уровня тиреотропного и гормонов щитовидной железы в периферической крови, ультразвуковое исследование ложа щитовидной железы и зон регионарного метастазирования). Результаты наблюдения за 664 пациентами в течение 1-10 лет после тиреоидэктомии установили развитие местных рецидивов и метастазов в 64 случаях (9,6%). В 17 из 64 случаев (26,6%) с установленным рецидивом опухолевого

роста после тиреоидэктомии и радиойодтерапии выполнено повторное хирургическое вмешательство (удаление не поддающихся консервативному лечению метастазов ПРЦЖ в шейных лимфатических узлах в 17 и рецидивной опухоли в области ложа щитовидной железы в 1 случае). В морфологии первичных и рецидивных опухолей опытной группы (17 случаев) выделен преобладающий структурный компонент, определены особенности клеточного состава и степень выраженности фиброза стромы. В оценке структурных изменений рецидивных (метастатических опухолей) учитывали возможные последствия радиойодтерапии (патоморфоз опухолей). Сравнительное морфологическое изучение первичных опухолей контрольной и опытной групп проведено с учетом аналогичных параметров опухолевого роста: преобладающего структурного компонента, клеточного состава папиллярного рака (обычные, очаги высоких, столбчатых и клеток со светлой, вакуолизированной и оксифильной цитоплазмой) и выраженности фиброза стромы. Преобладающим структурным компонентом опухолей считали тот, который занимал более половины (50%) в опухолях из двух компонентов или более одной трети площади гистологических срезов в опухолях из трех и более компонентов. В случаях одинаковой выраженности двух структурных компонентов (по 50%) учитывали оба компонента. Фокальным считали структурный и клеточный компонент, распространенность которого составляла от 5 до 25% площади гистологических срезов. Фиброз стромы опухолей оценивали полуколичественным методом, принимая во внимание наличие только умеренных (10-25%) и выраженных (более 25% площади гистологических срезов) изменений. Клиническая стадия опухолевого роста была определена в соответствии с критериями DeGroot и соавт. [5]. К I стадии относили опухоли, не выходящие за пределы капсулы щитовидной железы; II стадию составляли новообразования с наличием реги-

онарных метастазов; III стадию – опухоли, демонстрирующие признаки экстрагидроидного распространения (рост опухоли в окружающую жировую клетчатку и в прилежащие волокна скелетных мышц); IV стадию – опухоли с наличием отдаленных метастазов. Средний возраст пациентов, выраженный в числе полных лет, и средний размер опухолей, выраженный в миллиметрах, были представлены как средняя арифметическая величина  $\pm$  стандартная ошибка средней арифметической ( $M \pm SE$ ). Остальные параметры (число случаев с преобладающим структурным компонентом и наличием очагов определенного клеточного состава опухолей) были представлены как абсолютное число наблюдений, либо как отношение числа позитивных по изучаемому признаку случаев к общему числу случаев, выраженное в процентах. Сравнение средних величин выполнено с помощью непарного *t*-теста. Сравнение частот встречаемости того или иного признака проведено с помощью точного критерия Фишера в пакете статистических программ GraphPad InStat. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

Соотношение лиц мужского и женского пола в опытной группе составило 1:1,8. Средний возраст пациентов на момент выполнения тиреоидэктомии составил  $25,8 \pm 2,0$  лет. Соотношение начальных (I, II) и продвинутых (III, IV) клинических стадий опухолевого роста было приблизительно равным (47,1% и 52,9% соответственно). Средний размер первичных опухолей составил  $17,1 \pm 2,9$  мм. Регионарные метастазы ПРЦЖ в шейных лимфатических узлах зарегистрированы во всех 17 случаях (100%) на момент тиреоидэктомии. Средняя продолжительность времени наблюдения за пациентами после тиреоидэктомии составила  $3,8 \pm 0,7$  лет. Средняя длительность безрецидивного периода (промежуток времени меж-

ду тиреоидэктомией с последующей радиоiodотерапией и установлением рецидива) была  $2,9 \pm 0,6$  лет с размахом колебаний от 2 месяцев до 10 лет. Средняя величина суммарной введенной активности  $^{131}\text{I}$  составила  $97,1 \pm 11,8$  мКи. Средняя кратность проведения курсов радиоiodотерапии была  $1,6 \pm 0,3$  с диапазоном колебаний от 1 до 5. Однократно радиоiodотерапия выполнена в 12 случаях (70,6%), многократно (2 курса и более) – в 5 случаях (29,4%). Статистический анализ не установил взаимосвязи между продолжительностью безрецидивного периода с одной стороны и кратностью курсов радиоiodотерапии и величиной суммарной введенной активности радиоактивного йода – с другой. Различия в более высокой частоте (80,0%) продолжительности времени без рецидива заболевания (более 1 года) у пациентов, получивших 2 и более курса радиоiodотерапии, по сравнению с пациентами, получившими 1 курс радиоiodотерапии (50,0%), не являются статистически значимыми ( $p = 0,338$ ). Более высокие показатели частоты случаев (70,0%) с продолжительностью времени без рецидива заболевания (более 1 года) у пациентов, получивших радиоiodотерапию с активностью более 80 мКи, по сравнению с пациентами, получившими меньшую суммарную активность  $^{131}\text{I}$  (42,9%), также не являются статистически значимыми ( $p = 0,350$ ). Средний возраст пациентов на момент повторного хирургического вмешательства составил  $29,0 \pm 2,1$  лет. Промежуток времени между первичной тиреоидэктомией и повторной операцией имел колебания от 6 месяцев до 11 лет.

Сравнение морфологии первичных и рецидивных (метастазов после тиреоидэктомии и консервативного лечения радиоактивным йодом) опухолей установило два типа изменений в метастазах: формирование кист и выраженный фиброз стромы. Кистообразование в метастазах зарегистрировано чаще (35,3%) по сравнению с первичными карциномами (11,8%), хотя различия и не являются статистиче-

ски значимыми ( $p=0,225$ ). Клетки некоторых кистозно-измененных метастазов имели вид «сапожных гвоздей» или отличались укрупнением и полиморфизмом ядер. Очаги из высоких, столбчатых, опухолевых клеток с оксифильной, светлой или вакуолизированной цитоплазмой зарегистрированы в первичных опухолях в 6 случаях (35,3%). Частота встречаемости указанного типа опухолевых клеток в метастазах, удаленных при повторном хирургическом вмешательстве после первичной тиреоидэктомии и радиойодтерапии, была несколько выше (58,8%), чем в первичных опухолях (различия не являются статистически значимыми,  $p=0,303$ ). Фиброз стромы в рецидивных опухолях был более «грубым» и отмечался несколько чаще (47,0%) по сравнению с первичными опухолями (29,4%), но различия не являются статистически значимыми ( $p=0,481$ ). В двух случаях (11,8%) в краевых синусах лимфатических узлов среди волокон фиброзной ткани были обнаружены лишь несколько тубулярных и фолликулярных структур папиллярного рака, что может служить проявлением патоморфоза опухоли после радиойодтерапии. В других 6 случаях (35,3%) с фиброзом стромы опухолевые клетки демонстрировали умеренный или выражен-

ный полиморфизм ядер, а также изменения цитоплазмы, связанные с ее оксифилией, просветлением или вакуолизацией. Следует заметить, что в ткани рецидивных (метастатических) опухолей после радиойодтерапии нами не было обнаружено участков некроза или тотального замещения погибших клеток опухоли волокнистой соединительной тканью, характерных для проявлений терапевтического патоморфоза рака других локализаций. Результаты сравнительного анализа морфологии первичного и рецидивного папиллярного рака представлены в таблице 1.

Контрольная группа (18 случаев) была сопоставимой с опытной группой по половому и возрастному составу пациентов, клиническим стадиям опухолевого процесса, но отличалась от опытной отсутствием рецидива после тиреоидэктомии и радиойодтерапии. Соотношение лиц мужского и женского пола в контрольной группе составило 1:2,6 ( $p=0,725$  по сравнению с опытной группой). Средний возраст пациентов на момент выполнения тиреоидэктомии составил  $22,4 \pm 1,9$  лет ( $p=0,231$  по сравнению с опытной группой). Соотношение начальных (I, II) и продвинутых (III, IV) клинических стадий опухолевого роста было равным (по 50%). Сред-

**Таблица 1** – Морфологическая характеристика первичного и рецидивного папиллярного рака

Показатель	Характер опухоли		p
	первичная	рецидивная	
Строение опухоли, n (%):			
Сосочковое	10 (58,7)	8 (47,0)	0,7319
Сосочковое + солидное	2 (11,8)	1 (5,9)	>0,9999
Сосочковое с кистообразованием	2 (11,8)	6 (35,3)	0,2245
Сосочковое с ДСВ*-компонентом	1 (5,9)	0	
Фолликулярное	1 (5,9)	1 (5,9)	>0,9999
Солидное + фолликулярное	1 (5,9)	1 (5,9)	>0,9999
Клеточный состав опухоли, n (%):			
Обычный	11 (64,7)	7 (41,2)	0,3028
Высокие, столбчатые, гвоздчатые, клетки со светлой и оксифильной цитоплазмой	6 (35,3)	10 (58,8)	
Фиброз стромы опухоли, n (%):			
Отсутствует	12 (70,6)	9 (53,0)	0,4813
Имеется	5 (29,4)	8 (47,0)	

Примечание здесь и далее в таблице 2: \*ДСВ – диффузный склерозирующий вариант

ний размер первичных опухолей составил  $18,8 \pm 1,6$  мм ( $p=0,6015$  по сравнению с опытной группой). Регионарные метастазы папиллярного рака в шейных лимфатических узлах зарегистрированы во всех 18 случаях (100%) на момент тиреоидэктомии. Средняя продолжительность времени наблюдения за пациентами после тиреоидэктомии составила  $4,7 \pm 0,7$  лет ( $p=0,379$  по сравнению с опытной группой). Опытная группа отличалась от контрольной группы не только развитием рецидива после тиреоидэктомии и радиоiodтерапии, но и более высокой суммарной введенной активностью  $^{131}\text{I}$ . Средняя величина суммарной введенной активности  $^{131}\text{I}$  в контрольной группе составила  $57,5 \pm 7,3$  мКи (по сравнению с  $97,1 \pm 11,8$  мКи в опытной группе). Сравнительный анализ морфологических особенностей первичного рака в двух группах пациентов показал более частую встречаемость опухолей сосочкового строения и меньшую частоту фолликулярного и солидно-фолликулярного строения опухолей опытной группы по сравнению с контрольной. Однако различия достигали уровня статистической значимости лишь для опухолей сосочкового строения ( $p=0,015$ ). Результаты сравнительного анализа морфологии опухолей опытной и контрольной групп представлены в таблице 2.

Изучение клеточного состава папиллярного рака из опытной группы выявило более высокую частоту встречаемости очагов из высоких, столбчатых и клеток со светлой, вакуолизированной и оксифильной цитоплазмой по сравнению с контрольной группой ( $p=0,041$ ). Различия в более высокой частоте фиброза стромы опухолей опытной группы по сравнению с контрольной не достигали уровня статистической значимости ( $p=0,088$ ).

### Обсуждение результатов

Анализ морфологических особенностей папиллярного рака после Чернобыльской аварии можно проводить в двух аспектах: теоретическом (поиск метки радиационно-индуцированного рака) и практическом (установление диагностической и прогностической значимости различных цитологических, гистологических, иммуноморфологических и молекулярно-генетических критериев). До настоящего времени не получено убедительных доказательств существования морфологической метки радиационно-индуцированного рака [6, 7]. Ранее нами был проведен анализ цитогистологических диагностических критериев диагностики рака щитовидной железы у жителей юго-западных районов Брянской области России [8]. В настоя-

**Таблица 2** – Морфологическая характеристика первичного папиллярного рака в двух группах

Показатель	Группа пациентов		p
	опытная	контрольная	
Строение первичной опухоли, n (%):			
Сосочковое	10 (58,7)	3 (16,7)	0,0153
Сосочковое + солидное	2 (11,8)	4 (22,2)	0,6581
Сосочковое с кистообразованием	2 (11,8)	0	0,2286
Сосочковое с ДСВ-компонентом	1 (5,9)	1 (5,6)	>0,9999
Фолликулярное	1 (5,9)	6 (33,3)	0,0877
Солидное + фолликулярное	1 (5,9)	4 (22,2)	0,3377
Клеточный состав первичной опухоли, n (%):			
Обычный	11 (64,7)	17 (94,4)	0,0408
Высокие, столбчатые, клетки со светлой и оксифильной цитоплазмой	6 (35,3)	1 (5,6)	
Фиброз стромы первичной опухоли, n (%):			
Отсутствует	12 (70,6)	17 (94,4)	0,0877
Имеется	5 (29,4)	1 (5,6)	

шей работе предпринята попытка оценить возможные морфологические изменения после радиойодтерапии в рецидивных опухолях, удаленных после комбинированного лечения (патоморфоз). Указанную задачу мы попытались решить сравнением морфологии первичных опухолей после тиреоидэктомии до проведения радиойодтерапии и рецидивных (метастатических) опухолей после радиойодтерапии и повторного хирургического вмешательства. Из базы данных Чернобыльского банка ткани получена информация о 17 случаях повторно оперированных пациентов. Сравнение морфологии первичных и рецидивных опухолей, удаленных после одного или нескольких курсов радиойодтерапии, не установило наличие значимых различий, однако обращали на себя внимание более частая встречаемость кистозных изменений и фиброза стромы в рецидивных по сравнению с первичными опухолями. Следует подчеркнуть, что элементы опухоли обнаружены при гистологическом исследовании всех рецидивных опухолей. По сравнению с проявлениями терапевтического патоморфоза опухолей иной локализации [9], в папиллярном раке нами не выявлено очагов коагуляционного некроза. Возможно, это связано с неодинаковыми условиями изучения патоморфоза папиллярного рака щитовидной железы и рака иной локализации и гистогенеза. Действительно, изучение терапевтического патоморфоза рака щитовидной железы затруднено тем, что радиойодтерапию проводят после тотальной тиреоидэктомии и лимфодиссекции шеи. Поэтому сформировать группу пациентов, клетки опухолей которых подверглись бы воздействию радиоактивного йода, а затем были хирургически удалены, весьма сложно по причине редкости повторных хирургических вмешательств с целью удаления рецидивных опухолей и/или по причине отсутствия информации о проведенной радиойодтерапии. Представляется логичным предположить, что отсутствие некроза рецидивных опухолей

может быть связано с отсутствием захвата опухолевыми клетками радиоактивного йода и адекватного ответа опухоли на консервативное лечение. По-видимому, целесообразно проведение исследования экспрессии клетками рецидивных опухолей натрий-йодного симпортера. Не следует сбрасывать со счетов особенности реализации ответа на лучевое воздействие на клеточном и тканевом уровнях в щитовидной железе по сравнению с опухолями другой локализации, а также влияние фактора дозы и продолжительности времени, прошедшего после радиойодтерапии. Обнаруженный «грубый» фиброз стромы рецидивных опухолей, возможно, является следствием замещения погибших опухолевых клеток соединительной тканью. Только в 2 случаях рецидивные опухоли были представлены несколькими фолликулярными и тубулярными структурами, образованными полиморфными опухолевыми клетками, среди коллагеновых волокон. Используя ранее предложенную шкалу оценки патоморфоза опухолей [9] (3 степени: опухоль не изменена, опухоль изменена, опухоль не определяется), лишь в половине случаев рецидивных опухолей (47,1%) выявлены морфологические изменения (фиброз стромы, полиморфизм опухолевых клеток), которые могут быть следствием радиойодтерапии (2 степень терапевтического патоморфоза). В остальных 52,9% рецидивных опухолей не обнаружено признаков патоморфоза, возможно, по причине резистентности к радиойодтерапии. Следует отметить, что радиойод-рефрактерным предложено считать рак щитовидной железы в тех случаях, если хотя бы один опухолевый очаг не накапливает радиоактивный препарат, опухоль прогрессирует в течение 1 года после радиойодтерапии, или отмечается возобновление опухолевого роста после терапии радиоактивным йодом суммарной активностью более 600 мКи [10]. Более высокая частота формирования кистозной полости в рецидивном ПРЦЖ по сравнению с первичной опухолью

лью, возможно, и не связана напрямую с изменениями, вызванными радиойодтерапией (патоморфоз), а отражает кистозный характер метастатической опухоли, который, вероятно, не способствует активному захвату радиоактивного йода опухолевыми клетками. Кроме того, в кистозно-измененных рецидивных (метастатических) папиллярных карциномах обнаружены клетки опухоли, которые по своей форме напоминают «сапожные гвозди». Недавно описан вариант папиллярного рака из таких клеток (*hobnail features*), отличающийся неблагоприятным прогнозом, но встречающимся достаточно редко [11]. Влияние очагового содержания клеток типа «сапожных гвоздей» на прогноз и чувствительность к радиойодтерапии пока еще не изучено. Следовательно, все возможные причины устойчивости папиллярного рака к радиойодтерапии предстоит еще установить, но представляет практический интерес выявление морфологических особенностей первичных опухолей, отличающихся отдаленными результатами лечения.

Справедливо заметить, что морфологические критерии чувствительности папиллярного рака к радиойодтерапии пока еще не определены, но полагают, что неблагоприятный прогноз с точки зрения высокой частоты развития рецидивов после лечения может быть связан с определенными морфологическими вариантами рака (папиллярный рак из высоких, столбчатых, гвоздчатых, клеток с оксифильной или светлой цитоплазмой). Выполненное нами исследование подтвердило более высокую частоту встречаемости очагов указанных клеток в группе папиллярного рака с рецидивом заболевания по сравнению с контрольной группой, что дает основание для проведения дополнительного иммуногистохимического исследования prognostической значимости экспрессии натрий-йодного симпортера. Обнаруженная высокая частота сосочкового строения папиллярного рака со склонностью к рецидивированию после комбинированного лечения

вызывает некоторое недоразумение. Это связано с тем, что не сосочковый тип строения папиллярного рака у молодых лиц после Чернобыльской аварии, а солидно-фолликулярный обладает более высоким потенциалом к местному инвазивному росту, регионарному метастазированию и характеризуется короткой продолжительностью латентного периода [12]. Для опухолевых клеток солидно-фолликулярного типа строения папиллярного рака характерны молекулярно-генетические нарушения, заключающиеся в более высокой частоте транслокаций *ELE1/RET* (*PTC3*) [13], по сравнению с классическим (сосочковым) типом строения папиллярного рака. Напротив, более высокая частота соматических мутаций *BRAF* обнаружена в клетках классического папиллярного рака и его вариантах из высоких, столбчатых и оксифильных клеток [14]. Следовательно, изучение частоты мутаций онкогена *BRAF*, активирующих митотическую активность клеток папиллярного рака, представляет интерес в раскрытии молекулярных механизмов устойчивости (нечувствительности) опухолей к радиойодтерапии. Полагают [15], что таргетная терапия, нацеленная на конкретные пути внутриклеточной передачи митогенных стимулов (митоген-активирующего протеин-киназного и фосфатидил-инозитол-3-киназного), может улучшить результаты лечения пациентов с рецидивирующими и радиойод-рефрактерными карциномами щитовидной железы, имеющими фолликулярно-клеточное происхождение.

### **Выводы**

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Не обнаружено значимых различий морфологии первичных и рецидивных (метастазы после комбинированного лечения) папиллярных карцином щитовидной железы.

2. Клетки рака обнаружены во всех рецидивных опухолях. Не выявлено признаков патоморфоза рецидивных опухолей в

52,9% случаев. Морфологические изменения рецидивных карцином в виде фиброза стромы и полиморфизма опухолевых клеток (терапевтический патоморфоз) обнаружены в 47,1% случаев.

3. Установлены морфологические особенности первичного папиллярного рака. Рак с рецидивирующим течением отличался от папиллярного рака без рецидива более частым сосочковым строением первичной опухоли (58,7%) и наличием очагов из высоких, столбчатых, клеток со светлой и оксифильной цитоплазмой (35,3%).

### Библиографический список

1. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper [et al.] // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19, N.11. – P.1167-1214.
2. Tala, H. Contemporary post surgical management of differentiated thyroid carcinoma / H. Tala, M. Tuttle // *Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 22, N.6. – P. 419-429.
3. Schlumberger, M. Target therapies for radioiodine refractory advanced thyroid tumors / M. Schlumberger // *J. Endocrinol. Invest.* – 2012. – Vol. 35, N.6 Suppl. – P. 40-44.
4. Международный проект «Чернобыльский банк тканей»: результаты и перспективы изучения радиационно-индуцированной патологии щитовидной железы / А.П. Шинкаркина [и др.] // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. – 2011. – Т. 56, № 6. – С. 30-41.
5. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma / L.J. DeGroot [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 71, N.2. – P. 414-424.
6. Абросимов, А.Ю. Сравнительный анализ морфологии папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков, родившихся до и после Чернобыльской аварии / А.Ю. Абросимов // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. – 2008. – Т. 53, № 1. – С. 22-30.
7. Папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков после аварии на Чернобыльской АЭС: дозы облучения и морфология опухолей / А.Ю. Абросимов [и др.] // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. – 2009. – Т. 54, № 6. – С. 49-55.
8. Абросимов, А.Ю. Морфология рака щитовидной железы после аварии на ЧАЭС: цито-гистологические сопоставления / А.Ю. Абросимов, С.М. Кожушная // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. – 2011. – Т. 1, № 5. – С. 63-69.
9. Патоморфоз рака прямой кишки при неoadьювантной химиолучевой терапии / А.Ю. Абросимов [и др.] // *Арх. пат.* – 2013. – Т. 75. – Вып. 6. – С. 27-31.
10. Wong, K.-P. New molecular targeted therapy and redifferentiation therapy for radioiodine-refractory advanced papillary thyroid carcinoma: literature review / K.-P. Wong, B.H.-H. Lang // *J. Thyroid Research*. – 2012. – doi: 10.1155/2012/818204.
11. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases / S. Asioli [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34, N.1. – P.44-52.
12. Thyroid carcinoma after Chernobyl: latent period, morphology, and aggressiveness / E.D. Williams [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 90, N.11. – P. 2219-2224.
13. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults / R. Elisei [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, N.7. – P. 3211-3216.
14. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patient's age but not with tumour aggressiveness / V. Trovisco [et al.] // *Virchow Arch.* – 2005. – Vol. 446. – P. 589-595.
15. New approaches in the management of radioiodine-refractory thyroid cancer: the molecular targeted therapy era. / J. Capdevila [et al.] // *Discov. Med.* – 2010. – Vol. 9, N.45. – P. 153-162.

**A.Yu. Abrosimov, M.I. Ryzhenkova**

**PAPILLARY THYROID CARCINOMA AFTER CHERNOBYL ACCIDENT:  
MORPHOLOGY OF PRIMARY AND RECURRENT TUMORS**

Results of morphological study of thyroid carcinoma included into the Chernobyl Tissue Bank in patients living in contaminated with radionuclides territories of the Russian Federation treated and followed up at the Clinic of Medical Radiology Research Center are presented in the paper. Local tumor relapses and metastases of cancer after treatment were diagnosed in 64 of 664 cases (9,6%). Repeated surgical treatment for recurrent papillary carcinoma after total thyroidectomy and radioiodine ablation was conducted in 17 patients. Comparative morphological analysis of primary and recurrent tumors revealed no significant differences. No evidence of recurrent tumor pathomorphism is demonstrated in 52,9% cases. Stromal fibrosis and tumor cellular pleomorphism are occurred in 47,1% of recurrent tumors. Morphological features of primary tumors are revealed in papillary carcinomas with and without relapses after treatment. Papillary carcinomas with local relapses and regional lymph node metastases after thyroidectomy and radioiodine treatment are differ from the carcinomas without relapses and metastases after treatment in patients of comparable sex, age, and clinical stage by the higher incidence (58,7%) of tumors with papillary architecture and by the higher incidence (35,3%) of focal tall, columnar, clear, and oxyphilic tumor cells. Poorly investigated problems of morphological criteria of radioiodine-refractory papillary carcinoma and pathomorphism after radioiodine treatment are discussed in the paper.

**Key words:** *Chernobyl accident, papillary thyroid carcinoma, recurrence, morphology.*

*Поступила 04.03.2014*

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ДОЗ  
ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО  
НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННОЙ ТЕРРИТОРИИ**

*ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь*

По данным индивидуальных измерений содержания  $^{137}\text{Cs}$  в организме (СИЧ-измерения) жителей населенных пунктов Лельчицкого, Ельского и Наровлянского районов Гомельской области за период 1990-2000 гг. исследованы закономерности формирования дозы внутреннего облучения в зависимости от индивидуальных особенностей лиц, проживающих на радиоактивно загрязненной территории. Установлены значимые различия в формировании дозы внутреннего облучения по полу, в среднем составляющие 30% превышения средних значений дозы у мужчин относительно женщин. Выявлены 4 достоверно различающиеся возрастные группы: 1 – дети от 0 до 6 лет, 2 – дети и подростки 7-17 лет, 3 – взрослое население 18-59 лет и 4 – лица старше 60 лет. Выявлены достоверные различия в возрастных группах 2, 3, 4 по полу, а группы детей в возрасте до 6 лет по полу не различаются. Выявлена устойчивость средней дозы внутреннего облучения (квантилей распределения дозы) во времени для каждой половозрастной группы.

**Ключевые слова:** доза внутреннего облучения, СИЧ-измерения, половозрастные группы, квантиль распределения дозы, устойчивость во времени.

**Введение**

Несмотря на то, что, согласно выводам Чернобыльского форума, радиационно-индуцированными заболеваниями признаны рак щитовидной железы у детей и лейкозы и рак у ликвидаторов, тем не менее, согласно его же заключению «в ближайшие десятилетия следует продолжать целенаправленные исследования долгосрочных последствий чернобыльской аварии для здоровья человека, таких как оценка потенциального риска развития отдаленных эффектов облучения у пострадавшего населения и определение связи заболеваемости с радиационным воздействием» [1].

Поэтому необходимо знание индивидуальных накопленных за весь послеаварийный период доз облучения у лиц, проживающих на радиоактивно загрязненной территории. Доза облучения представляет собой сумму доз внешнего и внутреннего облучения, которые определяются экологическими и социальными условиями проживания в населенных пунктах, распо-

ложенных на радиоактивно загрязненной территории.

Доза внутреннего облучения представляет больший интерес, чем доза внешнего облучения, ввиду своей вариабельности. Разброс дозы внутреннего облучения в рамках одного населенного пункта может достигать нескольких порядков величины, что связано с разнообразием социально-поведенческих особенностей жителей населенных пунктов, расположенных на радиоактивно загрязненных вследствие аварии на ЧАЭС территориях [2].

Основой формирования дозы внутреннего облучения является потребление основных дозообразующих продуктов питания местного производства и произрастания, а уровень их потребления определяется индивидуальными особенностями пищевого поведения людей, которое, в свою очередь, определяется личностными характеристиками жителей, такими как: пол, возраст, психическое, физическое состояние, состояние здоровья и т.п. [3, 4].

Наиболее корректным и оптимальным методом оценки дозы внутреннего облучения является определение содержания радионуклидов цезия в организме жителей на спектрометрах излучения человека.

В конце 80-х годов прошлого столетия в Беларуси была введена система дозового мониторинга жителей загрязненных чернoбыльскими радионуклидами территорий. В настоящее время функционирует 34 СИЧ-установки.

Накопленный объем данных по индивидуальным измерениям содержания радионуклидов цезия в организме человека, содержащий более 2,5 млн. записей, может быть использован для изучения особенностей формирования дозы внутреннего облучения.

**Цель:** исследовать закономерности формирования дозы внутреннего облучения в зависимости от индивидуальных особенностей лиц, проживающих на радиоактивно загрязненной территории.

#### **Материал и методы исследования**

Материалом исследования явились: «База данных СИЧ-измерений жителей Республики Беларусь за период 1987-2008 гг.», сформированная в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», рег. свидетельство № 58709000637 от 20.05.09; «База данных плотностей загрязнения территорий населенных пунктов Республики Беларусь радионуклидами цезия, стронция и плутония по состоянию на 1986 год», сформированная в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», рег. свид-во № 58709000639 от 20.05.09.

В исследование были включены данные о проведенных 73 000 СИЧ-измерениях в населенных пунктах Лельчицкого, Ельского (Полесье) и Наровлянского районов Гомельской области, выбранных по представительности и полноте данных СИЧ-измерений, а также согласно однородности почвенных характеристик [6].

Поскольку в исследование включены данные СИЧ-измерений в населенных пунктах, расположенных на территории с различной плотностью загрязнения, то для корректности проводимого исследования массив доз внутреннего облуче-

ния (рассчитанный по результатам СИЧ-измерений) был нормирован на плотность загрязнения территории соответствующего населенного пункта.

Статистический анализ эмпирических данных проводили с помощью методов прикладной статистики: дисперсионный анализ, непараметрические критерии сравнения выборок и их распределений – критерии Колмогорова-Смирнова, ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, в качестве тестовой статистики медианный тест Краскела-Уоллиса и тест серий Вальда-Вольфовица). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ статистического анализа STATISTICA 8.0. Различия признавались статистически значимыми на выбранном уровне значимости 0,05.

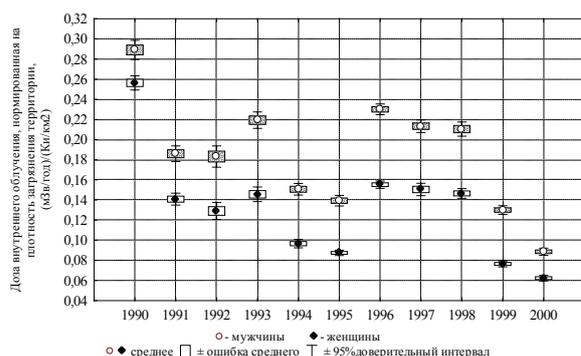
#### **Результаты исследования**

Поскольку формирование дозы внутреннего облучения зависит от индивидуальных особенностей лиц, проживающих на радиоактивно загрязненной территории, были исследованы такие личностные характеристики как пол и возраст, которые, так или иначе, определяют восприятие фактора радиационной опасности и, как следствие, пищевые привычки индивида.

При изучении гендерных различий в формировании дозы внутреннего облучения наблюдается достоверное различие средних значений нормированных доз внутреннего облучения между мужчинами и женщинами. Достоверное различие средних значений доз внутреннего облучения между мужчинами и женщинами сохраняется на протяжении всего периода 1990-2000 гг.

Установленное различие проиллюстрировано на рисунке 1, где представлены средние значения нормированной дозы внутреннего облучения у мужчин и женщин, проживающих в населенных пунктах Лельчицкого, Ельского и Наровлянского районов Гомельской области за каждый год периода 1990-2000 гг.

Различие по среднему значению нормированной дозы внутреннего облучения



**Рисунок 1** – Распределение средних нормированных на плотность загрязнения доз внутреннего облучения за период 1990-2000 гг. мужчин и женщин, проживающих на территории Полесского региона

между мужчинами и женщинами в среднем составляет 30% и изменяется в пределах от 24% до 41%. Это различие объясняется тем, что мужчины обладают сниженным чувством опасности по сравнению с женщинами, а также различием в уровнях потребления продуктов питания местного производства и произрастания [6].

Проведены исследования возрастных различий в формировании дозы внутреннего облучения. Методом однофакторного дисперсионного анализа выявлены четыре возрастные группы, достоверно различающиеся по среднему значению дозы внутреннего облучения. В первую группу вошли дети дошкольного возраста от 0 до 6 лет, вторую группу составляют школьники и учащиеся от 7 до 17 лет, в третью группу включены лица от 18 до 60 лет, в четвертую – лица 60 лет и старше. До-

стоверность различий в выявленных возрастных группах подтверждена тестом Краскела-Уоллиса и тестом серий Вальда-Вольфовица, с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Установленные различия в формировании дозы внутреннего облучения по полу и возрасту позволяют исследовать их влияние на формирование дозы внутреннего облучения в совокупности.

Для этого исследовательские выборки СИЧ-измерений в населённых пунктах Лельчицкого, Ельского и Наровлянского районов по каждому году периода 1990-2000 гг. были разбиты по полу и выявленным возрастным группам.

В таблице 1 представлены средние значения нормированной дозы внутреннего облучения по полу для каждой возрастной группы за все года исследуемого периода.

Как видно из таблицы 1, средние нормированные значения дозы внутреннего облучения в возрастной группе до 6 лет, существенно не различаются по полу, в остальных же возрастных группах сохраняется установленное выше различие по половой принадлежности. Использование теста Краскела-Уоллиса и теста серий Вальда-Вольфовица, с уровнем значимости  $p < 0,05$ , позволило подтвердить различия в возрастных группах 2, 3, 4 по полу.

Поскольку социально-обусловленный уклад жизни, определяющий пищевое поведение индивида (уровень потребления радиационно значимых продуктов) со временем не меняется, естественно предположить, что

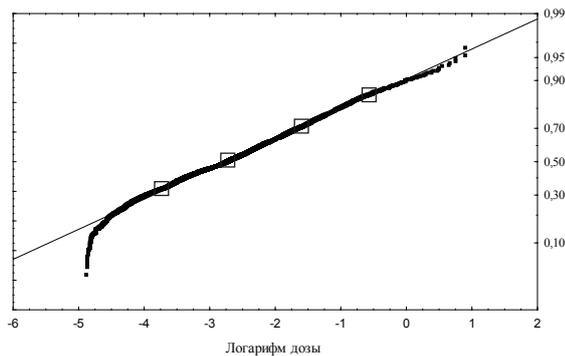
**Таблица 1** – Средние дозы внутреннего облучения возрастных групп

Год	0-6 лет		7-17 лет		18-59 лет		≥60 лет	
	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины
1990	0,191	0,200	0,224	0,257	0,263	0,283	0,352	0,483
1991	0,083	0,099	0,104	0,137	0,145	0,190	0,171	0,237
1992	0,037	0,050	0,052	0,077	0,146	0,206	0,190	0,250
1993	0,071	0,056	0,124	0,160	0,151	0,228	0,189	0,264
1994	0,033	0,033	0,065	0,071	0,114	0,188	0,136	0,226
1995	0,044	0,049	0,072	0,084	0,098	0,193	0,119	0,163
1996	0,096	0,106	0,113	0,132	0,154	0,289	0,174	0,259
1997	0,045	0,056	0,079	0,107	0,162	0,248	0,227	0,290
1998	0,071	0,073	0,088	0,120	0,178	0,267	0,202	0,242
1999	0,025	0,026	0,042	0,056	0,099	0,183	0,107	0,148
2000	0,021	0,027	0,042	0,052	0,059	0,119	0,071	0,089

на кривой распределения дозы внутреннего облучения, которое есть не что иное как распределение жителей населенного пункта по дозе, образно говоря, каждая половозрастная группа будет иметь свою «нишу», т.е. место на кривой распределения дозы, что схематически представлено на рисунке 2.

Для подтверждения высказанного предположения было определено место каждой половозрастной группы на кривой распределения дозы, т.е. значения квантиля распределения дозы внутреннего облучения для средних значений дозы в каждой половозрастной группе. Соответствующие квантили распределения дозы в каждой половозрастной группе представлены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, значения квантилей распределения дозы для каждой возрастной группы существенно раз-



**Рисунок 2** – Интегральные распределения дозы внутреннего облучения со схематическим обозначением «ниши» для каждой возрастной группы

личаются. Так, среднее значение дозы внутреннего облучения лиц группы, включающей детей обоих полов в возрасте до 6 лет, в среднем соответствует 26%-ному квантилю распределения дозы, а среднее значение дозы внутреннего облучения во второй группе, включающей детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет, соответствует 37%-ному и 48%-ому квантилям распределения дозы внутреннего облучения девочек и мальчиков, соответственно. Значение средней дозы внутреннего облучения в третьей возрастной группе, включающей женщин 18-60 лет, соответствует 57%-ному квантилю распределения дозы, а среднее значение дозы внутреннего облучения четвертой возрастной групп женщин старше 60 лет соответствует 71%-ному квантилю распределения дозы.

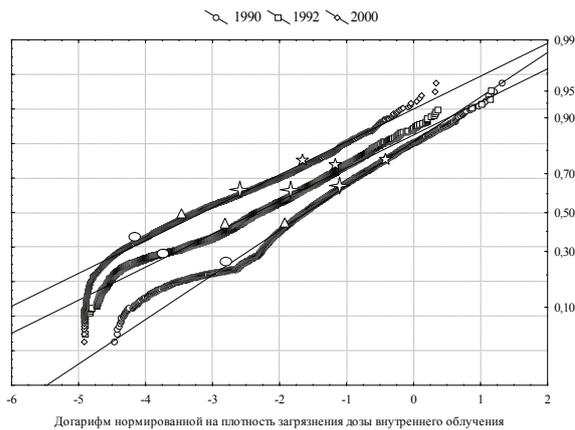
Иллюстрация сказанному – рисунок 3, на котором значками обозначены квантили распределения дозы, соответствующие средним дозам внутреннего облучения каждой возрастной группы женщин.

Как видно из таблицы 2 и рисунка 3, квантиль распределения дозы для каждой возрастной группы у мужчин и женщин на протяжении наблюдаемого периода остается неизменным, т.е. он устойчив во времени.

В то же время, как видно из таблицы 2, у мужчин третьей и четвертой возрастных групп за период 1990-1994 гг. и 1997 год средние значения дозы соответству-

**Таблица 2** – Квантили распределения дозы внутреннего облучения в половозрастных группах

Год	0-6 лет	7-17 лет		18-59 лет		≥60 лет	
	Оба пола	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины
1990	43	47	55	66	69	78	88
1991	36	50	64	67	77	73	83
1992	20	24	39	64	77	74	83
1993	13	42	57	54	75	67	81
1994	13	36	40	62	80	70	87
1995	28	40	47	64	86	70	80
1996	31	36	45	54	84	61	80
1997	16	28	40	61	79	76	84
1998	21	29	42	64	83	71	79
1999	19	35	44	66	86	69	80
2000	33	43	50	64	83	69	76
В среднем	26	37	48	57	79	71	82



○ – значения квантилей распределения дозы для возрастной группы 0-6 лет, △ – для возрастной группы 7-17 лет, ☆ – для возрастной группы 18-59 лет, ☆ – для возрастной группы 60 лет и старше.

**Рисунок 3** – Интегральные распределения дозы внутреннего облучения с обозначением соответствующего квантиля распределения дозы для каждой возрастной группы лиц женского пола

ют в среднем 76%-ому и 84%-ому квантилям распределения дозы соответственно. А вот за период 1995-1996 гг. и 1998-2000 гг. происходит смещение средних значений дозы внутреннего облучения в сторону увеличения у группы лиц 18-59 лет и снижения у лиц старше 60 лет. Так, средние значения дозы соответствуют в среднем 84%-ому квантилю распределения дозы для лиц 18-59 лет и 79%-ому – для лиц старше 60 лет. Такое изменение соотношения средних значений доз в возрастных группах лиц мужского пола, возможно, зависит от профессионального состава обследованных на СИЧ, который в нашем исследовании учтен не был. В связи с выявленным перераспределением средних значений дозы внутреннего облучения в возрастных группах среди лиц мужского пола и для более глубокого понимания процесса формирования индивидуальной дозы внутреннего облучения целесообразно исследовать влияние профессиональной ориентации на формирование дозы внутреннего облучения.

### Заключение

В результате проведенного исследования установлены статистически значимые

различия по средним значениям дозы внутреннего облучения по полу и возрасту.

Достоверно определено, что средние значения дозы внутреннего облучения мужчин в среднем на 30% больше, чем в группе женщин.

Выявлены 4 достоверно различающиеся возрастные группы: 1 – дети от 0 до 6 лет, 2 – дети и подростки 7-17 лет, 3 – взрослое население 18-59 лет и 4 – лица старше 60 лет.

Выявлены достоверные различия средних значений дозы внутреннего облучения в возрастных группах 2, 3, 4 как у мужчин, так и у женщин, а средние значения дозы у детей в возрасте до 6 лет по полу не различаются.

Выявлено, что средние значения дозы внутреннего облучения (квантили распределения дозы) в каждой половозрастной группе на кривой распределения дозы занимают своё определенное место и устойчивы во времени.

### Библиографический список

1. Балонов, М.И. Чернобыльский Форум: основные выводы и рекомендации // Вена, Австрия, 2006.
2. Скрыбин, А.М. Исследование связи социальных факторов с распределением доз в сельском населенном пункте / А.М. Скрыбин, Н.Г. Власова // Сб. материалов 2-й Международной конференции «Отдалённые медицинские последствия Чернобыльской катастрофы» Киев, 1998. – С. 83.
3. Власова, Н.Г. Статистический анализ факторов, влияющих на формирование дозы облучения сельского населения, проживающего на территориях, загрязненных в результате аварии на ЧАЭС / Н.Г. Власова // Дисс. канд. биол. наук. – Обнинск, 1998
4. Радиационный мониторинг облучения населения в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС. Рабочие материалы / МАГАТЭ, Вена, Австрия, 2007.
5. Власова, Н.Г. Оценка средних годовых эффективных доз облучения жителей населенных пунктов, расположенных на территориях, загрязненных радионуклидами в резуль-

тате аварии на ЧАЭС / Н.Г. Власова // Радиационная гигиена. – 2012. – Т. 5, №2. – С. 9-14.  
6. Decision aiding system for the man-

agement of postaccidental situations, JSP N2 / J. Lochard [et al] // Final report. EUR 16534 En Brussels, 1996. – 102 p.

**E. Drozd, Yu. Visenberg, N. Vlasova**

**PECULIARITIES OF FORMATION OF INDIVIDUAL DOSES OF INTERNAL EXPOSURE IN POPULATION RESIDING ON THE CONTAMINATED TERRITORY**

According to individual measurements of  $^{137}\text{Cs}$  in the body (WBC measurements) of the residents of Lelchitsy, Elsk and Narovlya regions of Gomel district for the period 1990-2000 there have been studied the regularities of formation of internal doses, depending on the individual characteristics of persons residing in the contaminated area. There have been established significant differences in the formation of internal dose by gender, in average exceeding 30% of the average dose in men against women. We have identified four different age groups: 1<sup>st</sup> - children from 0 to 6 years old, 2<sup>nd</sup> - children and adolescents from 7 to 17 years old, 3<sup>rd</sup> - adults 18-59 and 4<sup>th</sup> - aged over 60. We have found out significant differences by gender in the age groups 2, 3, 4, and the group of children under the age of 6 years had no differences by gender. There has been educed resistance of average internal dose (quantiles of dose distribution) in time for each age and gender group.

**Key words:** *internal exposure dose, WBC measurements, age and gender group, quantile of dose distribution, resistance in time.*

*Поступила 13.01.2014*

## СОСТОЯНИЕ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В МИТОХОНДРИЯХ МОЗГА ПРИ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОМ СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ И РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ЕГО КУПИРОВАНИЯ

ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, г. Смоленск, Россия

Исследовалось содержание первичных продуктов ПОЛ – гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов и конечных продуктов ПОЛ-малонового диальдегида (ТБК-тест), оценивалось состояние антиоксидантной системы по общей антиоксидантной емкости и изменению концентрации восстановленного глутатиона в митохондриях мозга при инсулиновом шоке и в различные сроки после его купирования глюкозой либо введением глутамата натрия в сочетании с вдыханием гиперкапнической воздушной газовой смеси. Установлено, что уже на судорожном этапе инсулин индуцированной комы и, особенно, в восстановительном периоде, после обоих способов ее купирования на фоне сохранения антиоксидантных возможностей в митохондриальных мембранах интенсифицируются перекисные процессы.

**Ключевые слова:** гипогликемия, перекисное окисление липидов, головной мозг, митохондрии.

### Введение

Проблема поражения головного мозга при тяжелых гипогликемических состояниях, весьма часто встречающихся в клинической практике, остается актуальной, не смотря на огромное количество исследований.

В настоящее время исследователи склонны полагать, что повреждение головного мозга при тяжелой гипогликемии является результатом активации целого ряда патогенетических процессов [14] среди которых в числе основных называют активацию глутаматэргических синапсов [10] и приток ионов  $Ca^{2+}$  в цитозоль [15]. Интенсификация данных процессов в свою очередь приводит к усилению синтеза АФК, осуществляемого, в основном, митохондриальными электронтранспортными цепями, что в конечном итоге, приводит к развитию оксидантного стресса [5]. Так опубликованными работами последних лет подтверждается факт интенсификации при гипогликемической коме процессов окисления липидов ткани мозга [11] и конкретно липидов мембран митохондрий, которые являются не только главным инициа-

тором оксидативного стресса, но и мишенью этого патологического процесса [9].

С другой стороны, развитие оксидативного стресса при тяжелой гипогликемии может быть связано со снижением общей активности антиоксидантной системы [12] и нарушением синтеза глутатиона [14]. Однако, существуют исследования, показывающие, что состояние антиоксидантной ферментной защиты митохондрий в условиях даже глубокой гипогликемической комы, в существенной мере не страдает [11]. Значительно меньше известно об оксидантном статусе головного мозга в восстановительном периоде после купирования гипогликемического состояния. Именно этот период некоторые исследователи склонны считать пусковым моментом развития наиболее тяжелых изменений в метаболизме [13].

Некоторая противоречивость данных о влиянии острой гипогликемии на интенсивность ПОЛ зависит от ряда факторов, среди которых немаловажными являются глубина гипогликемической комы, и прежде всего длительность периода полной утраты биологической активности мозга [7].

Из приведенных данных следует, что изучение состояния липопероксидации в митохондриальных мембранах ткани мозга уже на начальных стадиях инсулинового шока, а также в динамике восстановительного периода представляет значительный научный интерес прежде всего с точки зрения углубления и конкретизации существующих знаний об этапах развития этого специфического метаболического стресса.

В указанном аспекте немаловажным является сравнительный анализ эффектов классического купирования шока введением глюкозы и способа купирования, не приводящего к подъему уровня глюкозы в крови, т.е. введением глютамата натрия с вдыханием воздуха в смеси с 7% CO<sub>2</sub> [3]. Последнему, как известно, приписывают антиоксидантные свойства [2].

В связи с вышеизложенным предпринято исследование по изучению оксидантного статуса в митохондриях мозга как на высоте судорожного этапа инсулин индуцированной гипогликемической комы, так и в различные сроки (спустя 1 час либо 1 сутки) после ее купирования указанными способами. Было изучено содержание в митохондриях мозга как начальных продуктов перекисного окисления (гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов), так и терминальных (в частности малонового диальдегида – МДА) с параллельной оценкой состояния антиоксидантной системы по изменению их общей антиоксидантной емкости (АОЕ) и концентрации восстановленного глутатиона (GSH).

### **Материалы и методы исследования**

Экспериментальные исследования были выполнены на 137 белых беспородных крысах обоего пола с массой тела 150-200 г. Работа с экспериментальными животными проводилась в соответствии с приказом министерства Здравоохранения №755 от 12.08.77 и положениями Хельсинской декларации. Подопытные животные всех групп содержались в условиях вивария и находились на обычной лабораторной диете. Перед проведением каж-

дого эксперимента животные не получали пищу в течение 14 часов при свободном доступе к воде. Инсулин вводился подкожно в дозе 40 ед/кг массы тела, изотонический раствор глюкозы – внутримышечно из расчета 2 г на 1 кг массы тела, глютамат натрия – подкожно, 0,5 г на 1 кг массы теласледующим помещением животного в проточную газовую камеру, в которую подавался воздух в смеси с CO<sub>2</sub>.

Забой животных осуществлялся путем моментальной декапитации с параллельным определением уровня глюкозы в крови с помощью портативного глюкометра (OneTouchHorizon, LifeScan, Johnson&Johnson). После купирования шока, при отсроченном на сутки забое, животные имели свободный доступ к воде и пище.

Выделение митохондрий из ткани головного мозга (за исключением мозжечка) осуществлялось путем ее гомогенизации в ледяной среде выделения с последующим предварительном центрифугировании гомогената в рефрижераторной центрифуге ЦЖР – 1 при 1000 g (температурный интервал от -3 до 0°C, 10 мин) и повторном центрифугировании при 12000g. Содержание белка в суспензии митохондрий определяли по общепринятому методу Lowry O.H. et all (1951).

Измерение концентрации гидроперекисей липидов (ГПЛ) и общей антиоксидантной емкости (АОЕ) суспензии митохондрий было выполнено на хемилюминометре ИРА-03 с использованием ФЭУ – 127. Измерение содержания ГПЛ в указанных биологических образцах основывалось на инициации хемилюминисценции ионами Fe<sup>2+</sup> в присутствии родамина Ж. Рассчитывались следующие основные параметры: h – высота быстрой вспышки, которая зависит от содержания в изучаемой системе гидроперекисей липидов; H – высота медленной вспышки, а также ее светосумма, которая отражает способность липидов к перекисному окислению, т.е. максимально возможную интенсивность ПОЛ после введения Fe<sup>2+</sup>. Для оценки АОЕ сравнивали хемилюминисцентные сигналы быстрой (Бст)

и медленной (Мст) вспышек стандартной желточной липопротеидной системы с сигналами опытной пробы содержащей стандартизованную по содержанию белка взвесь митохондрий – Боп и Моп [6].

Определение содержания диеновых конъюгатов в суспензии митохондриальных мембран осуществлялось по методу Волчегорского И.А. [4] путем получения гептан-изопропанольных экстрактов липидной фазы митохондрий с последующим их спектрофотометрированием при 220, 232, 278 нм. Оценивали содержание продуктов ПОЛ как по отношению E232/E220 и E278/E220, так и путем пересчета найденных значений экстинкций на 1 мг белка суспензии митохондриальных мембран. При этом принимали во внимание, что даже при более тяжелой гипогликемии общее содержание липидов в митохондриях остается неизменным [8].

Определение содержания малонового диальдегида проводили на основании ТБК-теста, содержание восстановленного глутатиона по стандартной методике с реактивом Элмана.

Статистическую обработку результатов проводили, используя программу «Statistica 5.0». Достоверность оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Способность липидов митохондриальных мембран к переоислению оценивалась на основании метода  $Fe^{2+}$  – индуцированной хемилюминисценции взвеси митохондрий, выделенных из ткани мозга. Как следует из приведенных данных (таблица 1), параметры хемилюминисцентных вспышек взвеси митохондрий, выделенных из мозга животных, находящихся на судорожном этапе гипогликемической комы, мало отличались от контрольных значений.

Купирование судорожного состояния введением глюкозы (спустя 1 час) сопровождалось некоторым приростом ГПЛ, который к концу первых суток достиг высокой степени достоверности. При этом их уровень на 78% превышал контрольные значения.

Вместе с тем оказалось, что при более высоком содержании гидроперекисей липидов по сравнению с контролем, купирующий эффект глюкозы сочетался со снижением как амплитуды, так и особенно светосуммы медленной вспышки. Это говорит о том, что скорость автокаталитического окисления липидов снижается, вероятно, в результате достаточно активного обрыва боковых цепей разветвления компонентами антиоксидантной системы данных органелл.

Применение в качестве купирующего средства глутамата натрия в сочетании с вдыхаемым  $CO_2$ , спустя 1 час, также со-

**Таблица 1** – Параметры  $Fe^{2+}$ -индуцированной хемилюминисценции взвеси митохондрий мозга при гипогликемическом судорожном синдроме и после его купирования (отн.ед.)

Показатель	Контроль n=8	Судорожное состояние n=8	Купирование глюкозой		Купирование глутаматом	
			Через 1 час n=8	Через 1 сутки n=8	Через 1 час n=8	Через 1 сутки n=8
амплитуда быстрой вспышки	37,4±6,5	44,8±6,2	51,8±3,5	66,6±9,1 P4-1<0,02	99,8±9,7 P5-1<0,001 P5-3<0,001	64,4±7,4 P6-5<0,02 P6-1<0,02
амплитуда медленной вспышки	17,0±1,5	16,2±1,7	11,7±1,9 P3-1<0,05	13,3±1,5	21,7±2,3 P5-3<0,01	17,7±2,0
светосумма медленной вспышки	305±25	336±38	218±22 P3-1<0,02 P3-2<0,02	233±20 P4-1<0,05	424±65 P4-1<0,05	309±44

Примечание: p – на основании непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

проводилось подъемом содержания гидроперекисей липидов в митохондриальных мембранах, но более существенным чем при применении глюкозы (в 2,6 раза по сравнению с контролем). После данного способа купирования судорог при котором концентрация глюкозы в крови так и оставалась предельно низкой весьма значительно изменялись параметры медленной хемилюминисцентной вспышки. В отличие от купирующего действия глюкозы, эта вспышка имела более высокую амплитуду и почти вдвое более высокую светосумму. Очевидно, что интенсивное накопление гидроперекисей и последующее их разложение с участием двухвалентного железа инициировало рост числа новых, боковых цепей разветвления свободнорадикального окисления.

Столь высокий подъем уровня гидроперекисей липидов после купирования судорожного состояния глутаматом натрия и CO<sub>2</sub> на фоне объективного улучшения состояния животных (исчезновения судорог, восстановление рефлексов), побудил нас исследовать в аналогичной серии экспериментов содержание в гептан-изопропанольных липидных экстрактах мембран митохондрий других начальных продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов. Как известно, именно в эту фазу, как более полярную, в основном переходят фосфолипидные компоненты мембран, которые являются важнейшими субстратами ПОЛ.

Из приведенных в таблице 2 данных видно, что средние значения экстинкций изопропанольной фазы при 220 нм (на эту

длину волны приходится максимум поглощения изолированных двойных связей в липидах), отнесенное к 1 мг белка, содержащегося во взвеси митохондрий, подвергнутых липидной экстракции, в обеих группах животных были практически идентичными. Это говорит о том, что по общему содержанию липидов и степени их ненасыщенности митохондриальные мембраны как контрольной, так и опытной групп животных практически не отличались друг от друга.

Поглощение изопропанольными экстрактами лучей с длиной волны 232 нм (отражает содержание диеновых конъюгатов), рассчитанное как на 1 мг митохондриального белка, так и по отношению к поглощению 220 нм, в опытной группе в обоих случаях на треть превалировало над контролем. Эти изменения, однако, не носили достоверного характера. В отличие от сказанного, параметры поглощения экстрактами лучей с длиной волны 278 нм, которое зависит от содержания кетодиенов и сопряженных триенов, рассчитанное как на 1 мг митохондриального белка, так и по отношению к поглощению при 220 нм, статистически достоверно и более чем в 2 раза превышали контрольные значения.

Эти данные, согласуясь с результатами люминисцентного анализа, свидетельствуют о существенном превышении содержания по сравнению с контролем начальных продуктов ПОЛ в митохондриальных мембранах в ближайшей перспективе восстановительного периода после купирования гипогликемического судорожного состояния глутаматом натрия в сочетании с углекислым газом.

**Таблица 2** – Содержание продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе липидных экстрактов из митохондрий мозга спустя 1 час после купирования гипогликемических судорог глутаматом натрия в сочетании с CO<sub>2</sub>

Группа	E220,нм	E232,нм	E232/E220	E278,нм	E278/E220
контроль, n=9	0,360±0,046	0,109±0,027	0,30±0,03	0,032±0,005	0,09±0,01
после купирования, n=8	0,371±0,073	0,149±0,060	0,40±0,05	0,96±0,052 p<0,05	0,26±0,05 p<0,02

Примечания: E – значение экстинкций при 220, 232 и 278 нм, отнесенное к 1 мг белка взвеси митохондрий, подвергнутых липидной экстракции; p – значимость различий на основании парного критерия Вилкоксона – Манна – Уитни.

Спустя сутки после такого способа купирования гипогликемических судорог, в течение которых животные имели свободный доступ к воде и пище, ситуация с липопероксидацией несколько улучшилась. Об этом говорит возвращение параметров хемилюминисцентной медленной вспышки к контрольным значениям, и существенное снижение содержания гидроперекисей в липидах мембран митохондрий, хотя их уровень, как и в случае с купирующим эффектом глюкозы, достоверно и более чем на 70% все же превышал контрольные цифры.

Таким образом, проведенное исследование показало, что метаболическая перестройка, которая неизбежно происходит при ограничении поступления в нервную ткань энергетических ресурсов на начальных этапах развития коматозного состояния, существенно не отражается на биорадикальном статусе ее энергопреобразующих органелл.

Ограничение энергетических возможностей нейронов и дефицит восстановленных эквивалентов в условиях гипогликемии, по-видимому, создают предпосылки к нарушению естественного баланса между оксидантным и антиоксидантным статусом митохондрий уже в начале восстановительного периода, т.е. вскоре после выхода из судорожного состояния. Причем этот баланс остается нарушенным в восстановительном периоде как в условиях нормогликемии, (после купирования судорог глюкозой), так и при сохраняющейся гипогликемии (после купирования судорог глутаматом с  $CO_2$ ).

В связи со сказанным вполне закономерным является вопрос: можно ли гово-

рить о развитии в условиях эксперимента тканевого оксидативного стресса? Известно, что одним из основных его маркеров считается малоновый диальдегид, по накоплению которого нередко оценивают интенсивность перекисных процессов. В связи с чем было предпринято исследование по определению концентрации МДА в указанных органеллах в наших условиях эксперимента.

Как видно из приведенных данных, (таблица 3), развитие судорожного состояния у животных приводит к некоторому увеличению уровня этого метаболита в митохондриях, но не достигающих границ достоверности.

Через 1 час после купирования судорог, независимо от применяемого способа, уровень МДА снижался, опускаясь даже несколько ниже контрольного значения. Через сутки после купирования судорожного состояния глюкозой содержание МДА в митохондриях оставалось не измененным, тогда как после купирующего эффекта глутамата и  $CO_2$ , уровень МДА оказался даже достоверно более низким по сравнению с уровнем, характерным для начального восстановительного периода.

Отсутствие факта накопления конечных продуктов ПОЛ на фоне заметно высоких уровней образования первичных продуктов перекисного окисления позволяет говорить о сохранении достаточно высокой емкости системы антиоксидантной защиты.

Данное предположение согласуется с результатами проведенного исследования общей антиоксидантной активности взвеси митохондрий ткани мозга, в ходе кото-

**Таблица 3** – Содержание малонового диальдегида (ТБК-позитивный тест) в митохондриях мозга при гипогликемическом судорожном состоянии и после его купирования (нмоль/мг митохондриального белка) (n=8)

Показатель	Контроль	Судорожное состояние	Купирование глюкозой		Купирование глутаматом	
			Через 1 час	Через 1 сутки	Через 1 час	Через 1 сутки
МДА	1,9±0,386	2,5±0,35	1,6±0,16	1,6±0,19	1,5±0,16	0,9±0,09 P <sub>6-5</sub> ≤0.05

рого ни в одной из серий опытов не было выявлено статистически достоверных отклонений в антиоксидантной способности митохондрий по сравнению с контрольной группой животных (таблица 4).

Известно, что важнейшим компонентом системы антиоксидантной защиты является восстановленный глутатион. Поэтому, представлялось важным исследовать содержание восстановленного глутатиона в тех сериях опытов, где нами был зарегистрирован достоверно высокий уровень гидроперекисей липидов после обоих способов купирования судорожного состояния – т.е. через сутки после выхода из гипогликемической комы (таблица 5).

Как видно из результатов, отраженных в таблице 5, содержание восстановленного глутатиона в митохондриях спустя сутки после купирования обоими способами гипогликемических ком сохранялась на уровне контрольных значений.

### Заключение

Совокупно оценивая полученные данные, можно полагать, что даже довольно тяжелые гипогликемические состояния животных на начальных этапах и вплоть до развития судорожного состояния не отражаются на биорадикальном статусе всей совокупности митохондрий, выделяемых из ткани головного мозга. Однако исчерпание энер-

гетических ресурсов и переход восстановленных эквивалентов в окисленное состояние, влекущее за собой постепенное снижение потребления кислорода дыхательными цепями митохондрий, что неизбежно должно приводить к возрастанию парциального давления кислорода в их матриксе, снижение энергизации мембран, повышение концентрации АДФ и являются, по-видимому, теми пусковыми факторами, которые приводят к интенсификации процесса липопероксидации в последующий период. Накопление первичных продуктов ПОЛ начинает происходить уже на начальных этапах восстановительного периода. В большей степени это проявляется при применении в качестве купирующего средства глутамата с углекислым газом, несмотря на его антиоксидантные свойства [2]. Выход из коматозного состояния и восстановление жизненных функций с последующим переходом на обычный рацион питания не останавливает процесса избыточной липопероксидации, что выявляется и спустя сутки. Однако, сохранение антиоксидантных возможностей митохондрий ткани мозга не позволяет этим процессам по отношению к целостной его структуре приобрести катастрофический и губительный характер для нейронов. Вместе с тем, накопление начальных продуктов избыточной липопероксидации в мембранах митохондрий, даже при условии успешного

**Таблица 4** – Антиоксидантная емкость митохондриальных мембран мозга при гипогликемическом судорожном синдроме и после его купирования (по степени тушения медленной хемиллюминисцентной вспышки стандартной желточной липопротеидной системы в отн.ед) (n=8)

	Контроль	Судорожное состояние	Купирование глюкозой		Купирование глутаматом	
			Через 1 час	Через 1 сутки	Через 1 час	Через 1 сутки
АОЕ	38,1±7,23	30,9±5,91	39,0±7,78	38,9±5,97	19,75±7,52 0,1<p<0,05	41,8±5,43

**Таблица 5** – Содержание восстановленного глутатиона в митохондриях ткани головного мозга спустя сутки после купирования гипогликемического судорожного состояния (нмоль/мг белка) (n=8)

	Контроль	Купирование глюкозой (1 сутки)	Купирование глутаматом+ CO <sub>2</sub> (1 сутки)
GSH	15,5±3,69	14,73±2,13	15,7±3,85

обрыва ведущих цепей компонентами антиоксидантной защиты, могут быть причиной тех изменений в электронтранспортных цепях данных органелл, которые приводят к изменению их дыхательной и фосфорилирующей способности, как это было показано нами ранее[1].

#### **Библиографический список**

1. Иванова, А.В. Функциональное состояние митохондрий мозга крыс при гипогликемическом судорожном синдроме и различных способах его купирования / А.В. Иванова, Н.М. Стунжас // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, вып. 5. – С. 570-575

2. Свойство углекислого газа ингибировать генерацию супероксидного анионрадикала клетками и его биомедицинское значение / А.Х. Коган [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1996. – Т. 42, №3. – С. 193-202.

3. Козлов Н.Б. Об участии аммиака в развитии инсулинового шока / Н.Б. Козлов // Вопр. мед. химии. – 1960. – Т. 6, №4. – С. 396.

4. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е.И. Львовская [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1991. – №4. – С. 92-94.

5. Телушкин, П.К. Взаимодействие активных форм кислорода и азота в развитии патологии у человека / П.К. Телушкин, П.П. Потапов // Новости медицины и фармакологии Яринвестмедикал. – 1997. – №2. – С. 33-35

6. Шерстнев, М.П. Методика регистрации активированной родамином Жхемилюминисценции плазмы и сыворотки крови в присутствии ионов двухвалентного железа / М.П. Шерстнев // Вопр. хемилюминисценции. – 1990. – № 1. – С. 19-20.

7. Шестакова, С.А. Оксидантный статус ткани головного мозга крыс при острой инсулиновой гипогликемии и после ее купирования / С.А. Шестакова, С.А. Александрова, И.В. Александров // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – 2009. – Т. 16, №.1 – С. 25-28

8. Hypoglycemic brain injury : Metabolic and structural findings in rat cerebellar cortex during profound insulin-induced hypoglycemia and in the recovery period following glucose administration / C.D. Agardh [et al.] // J.Cereb.Blood Flow Metab. – 1981. – №1. – P. 71-84.

9. Ballesteros, J.R. Alterations in cerebral mitochondria during acute hypoglycemia / J.R. Ballesteros, O.P. Mishra, J.E. McGowan // Biol. Neonate. – 2003. – №84. – P. 159 – 163

10. The effect of acute hypoglycemia on the cerebral NMDA receptor innnewborn piglets / J.E. McGowan [et al.] // Brain. Res. – 1995. – № 670. – P. 283-288 .

11. Oxidative stress in the brain tissue of laboratory mice with acute post insulin hypoglycemia / J. Patocková [et al.] // Physiol. Res. – 2003. – №52, Suppl. 1. – P. 131-135.

12. Singh, P. Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage / P. Singh, A. Jain, G. Kaur // Mol. Cell Biochem. – 2004. – №260, Suppl.1-2. – P. 153-159.

13. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase / S.W. Suh // J. Clin. Invest. – 2007. – № 117. – P. 910-918.

14. Volpe, J. Neurology of the Newborn / J. Volpe. – Elsevier Health Sciences, – 2008. – 1094 p.

15. Yager, J.Y. Hypoglycemic injury to the immature brain / J.Y. Yager // Clin.Perinatol. – 2002. – № 29. – P. 651-674.

**A.V. Ivanova**

**LIPOPEROXIDATION STATE OF RAT BRAIN MITOCHONDRIA  
AT HYPOGLYCEMIC CONVULSIVE SYNDROME AND  
DIFFERENT WAYS OF ITS ARRESTING**

Content of primary products (lipid hydroperoxides, diene conjugates) and terminal products (malondialdehyde) of lipid peroxidation at rat brain mitochondria during hypoglycemic shock and after different ways of its arresting was studied. Antioxidant system state (as antioxidant capacity and reduced glutathione level) was estimated at the same experimental conditions. It was found that high insulin doses lead to intensification of lipid peroxidation in mitochondria membranes as at the height of the convulsive state, and in the recovery period. Antioxidant resources of these organelles were not exhausted at experimental conditions.

**Key words:** *hypoglycemia, lipid peroxidation, brain, mitochondria.*

*Поступила 23.01.2014*

## ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С НОСИТЕЛЬСТВОМ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА

<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

<sup>3</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Проанализированы показатели иммунного статуса у 96 пациенток с носительством вируса папилломы человека с высоким онкогенным риском. Установлено, что изменения субпопуляционного состава лимфоцитов представлены увеличением числа CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-клеток, повышение числа CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> -лимфоцитов, а изменения гуморального звена иммунного ответа – снижением уровня IgG и повышением концентрации ЦИК. Выявлена положительная взаимосвязь содержания CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>- и CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов при папилломавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, субпопуляции лимфоцитов.

### Введение

Среди заболеваний, передаваемых половым путем, особое значение имеет папилломавирусная инфекция (ПВИ) гениталий, возбудителем которой является вирус папилломы человека (ВПЧ), относящийся к роду папилломавирусов (*Papillomavirus*), подгруппе А семейства *Papovaviridae*. Особое значение данной инфекции придается ввиду ее высокой частоты распространения (рост числа инфицированных в мире за последнее десятилетие более чем в 10 раз) [1, 12], трудностей в диагностике (особенно ее латентной формы с отсутствием морфологических изменений в тканях) и высокого онкогенного риска (при развитии рака шейки матки, занимающего второе место среди злокачественных новообразований у женщин) [2, 13].

Инфицирование ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР) является ключевым моментом в инициации опухолевого процесса, но недостаточным условием для его прогрессии [2, 3]. Вирусом заражаются 8 из 10 женщин, ведущих активную половую жизнь, но в течение 6-18 месяцев у 80% он уходит из организма самостоятельно, без какого-либо лечения,

не вызывая заболеваний. Только у 10-20% женщин с персистирующей ВПЧ-инфекцией может развиваться РШМ [14]. Однако факторы, определяющие характер и течение патологического процесса, обусловленного ВПЧ, и самое главное, риск развития злокачественной трансформации цервикального эпителия полностью не изучены, между тем, их значение трудно переоценить.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что во многом характер течения ВПЧ-инфекции определяет состояние иммунной системы [4, 5, 6]. С учетом тропизма ВПЧ к многослойному плоскому эпителию шейки матки большое значение придается системе местной защиты половых органов, как гуморальным (интерфероны, интерлейкины, лизоцим, иммуноглобулины), так и клеточным факторам иммунологической резистентности (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), а также мононуклеарным клеткам Лангерганса [4, 7].

При этом важная роль отводится системному иммунному ответу. Так показано, что наиболее часто ВПЧ-инфекции разрешаются в результате формирования

Th1-иммунного ответа. Однако высокоонкогенные типы ВПЧ активно подавляют эндогенный ответ на уровне системы интерферонов и тормозят активацию T<sub>H</sub>1-подобных рецепторов, что в сочетании с низкими уровнями вирусного белка, образуемого в рамках инфекционного цикла, а также отсутствием воспаления и виремии, способствует длительному игнорированию этой инфекции иммунитетом [15] и, вероятно, может привести к прогрессированию заболевания до интраэпителиальных поражений высокой степени (ЦИН II-III) и риску развития карциномы.

В связи с этим изучение параметров иммунного статуса у женщин с патологическими процессами шейки матки, ассоциированными с ПВИ, направленным на поиск потенциальных индикаторов, характеризующих течение инфекций, что позволит усовершенствовать алгоритмы обследования и прогнозирования неоплазий, является весьма актуальным.

**Цель работы:** анализ особенностей иммунного статуса у женщин с ВПЧ-ассоциированными интраэпителиальными поражениями шейки матки легкой степени тяжести.

#### **Материал и методы исследования**

Обследовано 96 пациенток с интраэпителиальными поражениями шейки матки легкой степени тяжести в возрасте от 18 до 37 лет. Диагноз ставили на основании клинических методов исследований (анамнез, физикальные данные, осмотр шейки в зеркалах и др.), молекулярно-биологических методов (ПЦР-скрининг для выявления ДНК ВПЧ), инструментальных методов (расширенная кольпоскопия), цитологических (цитограммы по Романовскому-Гимзе) и гистологических методов исследований (кольпоскопически ориентированная биопсия, эндоцервикальный кюретаж, эксцизионная процедура).

Контрольную группу составили 40 практически здоровых женщин сопоставимого возраста, которые по данным анкетирования и лабораторного обследования не имели клинико-лабораторных признаков

иммунологической недостаточности и соответствующих поражений шейки матки.

Материалом для исследования служила периферическая кровь, взятая из кубитальной вены в пробирку с гепарином (10 Ед/мл).

Анализ популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови проводили с использованием моноклональных антител линии ЮТест (Beckman Coulter, USA), меченных FITC (флуоресцеина изотиоцианат), PE (фикоэритрин), PC-5 (комплекс PE + цианин-5) в следующих панелях: CD3~FITC/CD4~PE/CD25~PC-5, CD3~FITC/CD56+CD16~PE/CD8~PC-5, CD3~FITC/CD19~PE/HLA-DR~PC-5. Анализ окрашенных клеток проводился на двухлазерном проточном цитофлуориметре («PAS», Partec) в программе «Partec FloMax». Оценивали содержание CD3<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>-, CD19<sup>+</sup>-клеток, рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ), как отношение CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup>. Количество IgG, IgA, IgM в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect C8000» (Abbot, США) с использованием тест-систем «BioSystems S.A.» (Испания). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом преципитации 4% раствором полиэтиленгликоля-6000.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «Statistica 6.0». С учетом проверки на нормальность распределения использованы непараметрические методы статистики – критерии Манн-Уитни, а также Спирмена ( $r_s$ ) для корреляционного анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25; 75%).

#### **Результаты исследования**

Результаты оценки иммунного статуса у пациенток с носительством ВПЧ представлены в таблице 1. Как видно из таблицы 1, по параметрам клеточного иммуни-

**Таблица 1** – Показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациенток с носительством ВПЧ

Показатель, ед. изм.	Контрольная группа, n=40	Пациентки, n=96
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	71,3 (65,9; 75,1)	72,1 (66,4; 76,0)
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> -лимфоциты, %	1,5 (0,8; 2,3)	2,9 (1,8; 6,2)*
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	42,1 (35,4; 46,6)	42,9 (38,1; 46,1)
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> 25 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	3,4 (2,3; 4,2)	6,2 (4,2; 8,3)*
CD3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	23,6 (20,8; 26,8)	22,1 (19,1; 25,5)
CD19 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	10,5 (9,2; 12,4)	9,2 (7,4; 11,1) *
CD3 <sup>+</sup> 16/56 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	13,4 (8,8; 17,2)	14,4 (10,2; 20,2)
CD3 <sup>+</sup> 16/56 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	3,5 (2,5; 5,8)	4,6 (3,4; 6,2)
ЦИК, усл. ед.	28,0 (12,0; 44,0)	51,0 (39,0; 66,0)*
IgG, г/л	12,6 (11,3; 14,4)	11,5 (9,9; 13,4)*
IgM, г/л	1,7 (1,2; 2,2)	1,7 (0,9; 1,7)
IgA, г/л	2,3 (1,7; 3,1)	2,4 (1,9; 3,2)

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы при  $p < 0,05$ .

тета у обследованных нами пациенток по основным популяциям отмечалось изменение относительного количества только со стороны CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов, и не было выявлено отклонений по популяциям CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-клеток. В то же время нами были обнаружены сдвиги в количественном составе так называемых «малых субпопуляций» – CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>.

Адекватный иммунный ответ организма на внедрение чужеродного антигена непосредственно связан с активностью различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Одним из параметров оценки активации лимфоцитов служит экспрессия на их поверхности активационных маркеров, таких как CD25 и HLA-DR. [8,9].

Известно, что антигены HLA-DR ассоциируются с поздней Т-клеточной активацией. Снижение экспрессии HLA-DR-антигенов на Т-лимфоцитах сопровождается большинством иммунодефицитных состояний, а также выявляется при хронических инфекциях [10]. В нашем исследовании

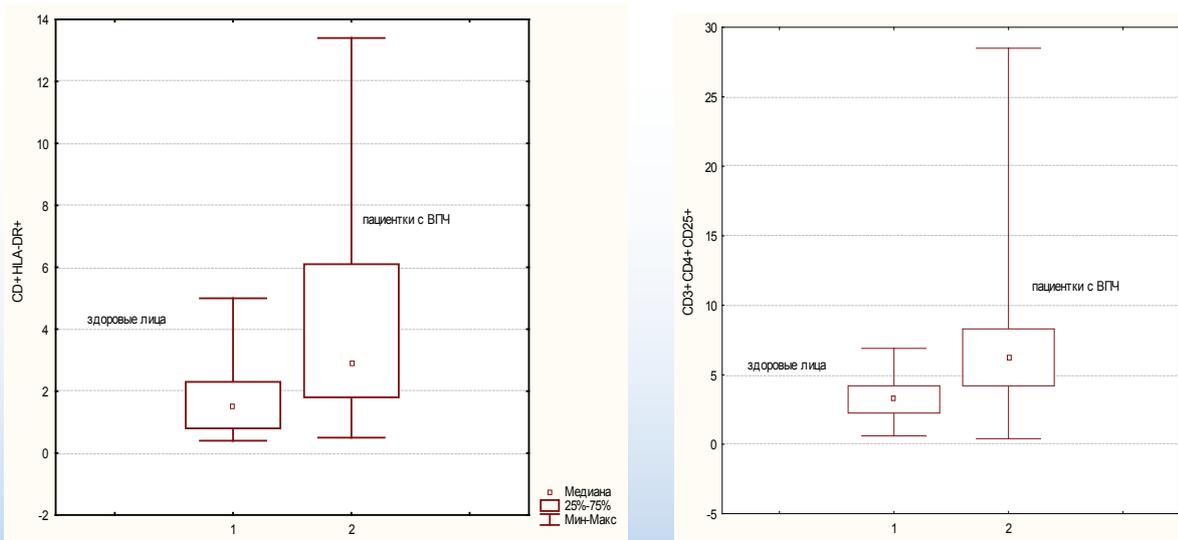
относительный уровень CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов был на 94% выше ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой. Возможно, повышение содержания CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов свидетельствует об активно протекающих иммунных процессах в организме пациентов.

Антиген CD25 представляет собой  $\alpha$ -цепь рецептора интерлейкина-2. Данный маркер появляется на иммунокомпетентных клетках после их активации и свидетельствует о готовности клеток к вступлению в пролиферативные и дифференцировочные процессы и рассматривается как показатель ранней Т-клеточной активации [11]. У пациенток с носительством ВПЧ наблюдалось статистически значимое повышение относительного количества CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-лимфоцитов в сравнении с группой контроля, степень увеличения составила 82% ( $p < 0,001$ ).

Данные изменения, которые имели однонаправленный характер (рисунок 1), а также наличие положительной взаимосвязи между CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-клетками ( $r_s = 0,25$ ,  $p = 0,019$ ), между CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>-лимфоцитам ( $r_s = 0,24$ ,  $p = 0,016$ ), между CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>-лимфоцитам ( $r_s = 0,25$ ,  $p = 0,015$ ) дают нам основания говорить об активации Т-клеточного звена иммунитета у исследуемых пациенток, что может быть связано с персистенцией возбудителя, что вызывает хроническое раздражение системы иммунитета.

Как известно, в последнее время лимфоциты с фенотипом CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup> рассматриваются не только как активированные Т-хелперы, но и как клетки с супрессорными свойствами, предотвращающие чрезмерную активацию иммунной системы в ответ на инфекционный процесс [11]. В связи с этим повышение количества CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-клеток можно рассматривать также и как формирование иммуносупрессивной среды, что, возможно, является следствием опосредованного иммуносупрессивного действия онкобелков E6/E7 ВПЧ ВР.

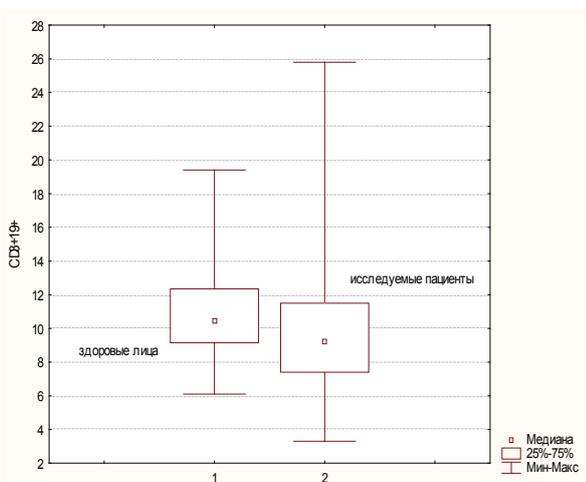
При оценке В-клеточного звена иммунитета нами были установлены количествен-



**Рисунок 1** – Диапазон изменений субпопуляций CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>- и CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-лимфоцитов у пациенток с ВПЧ

ные изменения CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов в сторону снижения ( $p=0,019$ ), что могло бы указывать на недостаточную работу главной популяции клеток-эффекторов. Однако мы обратили внимание на значительную гетерогенность значений популяции CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> в обследуемой группе пациенток (рисунок 2). При индивидуальном анализе мы обнаружили, что количественное содержание CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов были снижены у 49 пациенток (51%), повышены у 13 женщин (14%), а в 34 случаях (35%) соответствовали нормальным значениям. При сравнении групп, различающихся по содержанию CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, между собой оказалось, что в у па-

циенток с низким содержанием этих клеток было значимо увеличено количество CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p=0,019$ ), а в группе с высоким содержанием CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>-клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup> ( $p=0,006$ ). Учитывая важную роль CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов (натуральных киллеров) в противовирусном иммунитете, можно предположить, что имеет место проявление компенсаторных клеточных механизмов. Данное предположение подтверждается наличием отрицательной взаимосвязи между CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитами ( $r_s = -0,22$ ,  $p=0,016$ ) в группе с содержанием В-лимфоцитов ниже общепринятых значений.



**Рисунок 2** – Диапазон изменений субпопуляции CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов у пациенток с ВПЧ

Помимо изменений в клеточном иммунитете у пациенток с ВПЧ-инфекцией в сравнении с контрольной группой наблюдались изменения гуморального звена иммунного ответа. У обследованных пациенток отмечено статистически значимое снижение уровня IgG ( $p=0,012$ ) и повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов ( $p<0,001$ ) в сравнении с контрольной группой. Снижение концентрации Ig G, важнейшего иммуноглобулина, определяющего завершенность и эффективность иммунного ответа при столь значительном увеличении концентрации ЦИК, может быть свидетельством недостаточно адекватного иммунного ответа при постоянной персистенции возбудителя.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований, возможно, указывают, что у пациенток с носительством вируса папилломы человека на фоне хронического раздражения иммунной системы происходит формирование иммунологической недостаточности. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят решить вопрос о целесообразности включения в комплексную терапию при папилломавирусной инфекции иммуномодулирующих препаратов.

### Выводы

1. У пациенток с носительством вируса папилломы человека относительное содержание в периферической крови лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> превышает значения здоровых лиц, а содержание CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов снижено относительно здоровых лиц.
2. Выявлена положительная взаимосвязь содержания CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>- и CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов при папилломавирусной инфекции.
3. У обследованных пациенток в периферической крови отмечено значимое снижение уровня IgG и повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов в сравнении с контрольной группой.

### Библиографический список

1. Аполихина, И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И.А. Аполихина. – М.: Династия, 2002. – 115 с.
2. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу / С.И. Роговская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Степаненко, Р.Л. Папилломавирусная генитальная инфекция: современные методы диагностики и лечения / Р.Л. Степаненко, Т.С. Коновалова // Укр. Журн. дерматологии, венерологии и косметологии. – 2011. – №1. – С. 52-57.
4. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы /

А.Е. Бережной [и др.] // Вопр. онкологии. – 2008. – Т. 54, № 6. – С. 669-683.

5. Антонов, В.Г. Патогенез онкологических заболеваний. Цитоплазматические и молекулярно-генетические механизмы иммунной резистентности малигнизированных клеток / В.Г. Антонов, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №2. – С. 23-33.

6. Дворянинович, Е.А. Особенности иммунного статуса женщин, инфицированных вирусом папилломы человека / Е.А. Дворянинович, С.В. Смирнова // Мед. иммунология. 2007. – Т. 9, № 2-3. – С. 221.

7. Особенности местного иммунитета цервикального канала у женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки, ассоциированными с одним и более типами ВПЧ ВКР / О.С. Абрамовских [и др.] // Мед. иммунология. – 2009. – Т. 11, №4-5. – С. 400.

8. Порядин, Г.В. Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дисрегуляции иммунной системы при воспалении / Г.В. Порядин, Ж.М. Салмаси // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2006. – № 1. – С. 2-7.

9. Лебедев, К.А. Интерпретация клинического анализа крови с определением субпопуляций лимфоцитов при воспалении / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 50-61.

10. Железникова, Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон / Г.Ф. Железникова // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5-6. – С. 597-614.

11. Воробьев, А.А. Роль клеток-регуляторов CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup> в развитии хронических инфекционных заболеваний / А.А. Воробьев, С.Н. Быковская // Вестник РАМН. – 2006. – №9-10. – С. 24-29.

12. Asymptomatic genital infection of human papillomavirus in pregnant women and the vertical transmission route / D Deng [et al.] // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. – 2005. – Vol. 25(3). – P. 343-345.

13. Bollen, Chuachoowong R, Kilmarx PH et al. Human papillomavirus (HPV) detection

among human immunodeficiency virusinfected pregnant Thai women: implications for future HPV immunization / LJ Bollen [et al.] // Sex Transm Dis. – 2006. – Vol. 33(4). – P. 259-264.

14. Frazer, I.H. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a

well evolved relationship / I.H. Frazer // Virology. – 2009. – Vol. 384, №2. – P. 410-414.

15. Stanley, M.A. Immune responses to human papilloma viruses / M.A. Stanley // Indian J. Med. Res. – 2009. – Vol. 130, № 3. – P. 266-276.

**I.N. Nikolaykova, S.I. Verшинina**

**IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH HUMAN  
PAPILLOMAVIRUS CARRIAGE HIGH RISK**

Analyzed indicators of immune status in 96 patients with carriage of human papillomavirus with high oncogenic risk. It is established that changes the composition of the subpopulation of lymphocytes increased number represented by CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-cells, increased number of CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>-lymphocytes. and changes in humoral immune response – a decrease of IgG and increased concentration of CEC. A positive relationship content CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>- and CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-lymphocytes in human papillomavirus infection.

**Key words:** *human papillomavirus, HPV infection, lymphocyte subpopulations.*

*Поступила 03.03.2014*

**ПРОГНОЗНАЯ ОЦЕНКА ОБЪЕМНОЙ АКТИВНОСТИ РАДИОАКТИВНЫХ ИЗОТОПОВ ИНЕРТНЫХ ГАЗОВ ПРИ ШТАТНОМ И АВАРИЙНОМ ВЫБРОСЕ БЕЛОРУССКОЙ АЭС С РЕАКТОРОМ ВВЭР**

*УО «Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины», г. Гомель, Беларусь*

На основании модельных расчетов переноса радиоактивных изотопов ксенона, криптона и аргона в атмосфере выполнена оценка их объемных активностей при штатных и аварийных выбросах АЭС с реактором ВВЭР.

Установлено, что при наиболее вероятной нейтральной категории устойчивости атмосферы (*D*) на удалении 800-2500 м объемная активность по  $^{133}\text{Xe}$  будет достигать 2 Бк/м<sup>3</sup>,  $^{135}\text{Xe}$  – 0,4 Бк/м<sup>3</sup>, а по остальным радиоизотопам – до 10<sup>-2</sup> Бк/м<sup>3</sup>. При штатных радиоактивных выбросах мощность поглощенной дозы  $\gamma$ -излучения на высоте 1 м от подстилающей поверхности, обусловленная излучением радиоизотопов инертных газов, при умеренно неустойчивом состоянии атмосферы (категория *B*) на расстоянии 300-800 м от АЭС не превысит 1×10<sup>-10</sup> Гр/ч, что примерно в 1000 раз меньше по сравнению с естественным радиоактивным фоном (10×10<sup>-8</sup> Гр/ч).

**Ключевые слова:** радиоизотопы инертных газов, объемная активность, мощность поглощенной дозы,  $\gamma$ -излучение.

**Введение**

При возрастающем вкладе атомных электростанций в производство электрической энергии во всем мире все большую актуальность приобретают вопросы минимизации штатных радиоактивных выбросов и снижения вероятности возникновения аварийных ситуаций при эксплуатации энергетических ядерных реакторов [1-4]. Несмотря на значительное сокращение радиоактивных выбросов за счет совершенствования систем очистки за последние полвека [5-8], данная проблема не теряет актуальности для обеспечения радиационной безопасности работающих на АЭС и населения, проживающего в зоне их размещения [1, 3, 4]. Существенная доля в составе радиоактивных выбросов АЭС принадлежит радиоизотопам инертных газов, которые, в силу своих химических свойств, в наименьшей мере задерживаются системами очистки по сравнению радиоизотопами йода и аэрозолями [5-8].

Целью настоящего исследования является прогнозная оценка объемной активности радиоактивных изотопов инертных газов при суточном штатном выбросе и для максималь-

ной проектной аварии для условий размещения Белорусской АЭС с реакторами ВВЭР.

**Материал и методы исследования**

Прогнозирование распространения радиоактивных изотопов инертных газов в атмосфере проводили с помощью Гауссовых моделей рассеивания, многократно опробованных в различных регионах мира в широком спектре метеорологических условий и рекомендованных МАГАТЭ [9, 10].

Расчеты объемной активности радионуклидов в атмосфере и параметров метеорологического разбавления для разового выброса проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными [9, 10, 11]. Оценку мощности поглощенной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения в облаке выброса выполняли согласно [9, 11, 14].

Активность штатного выброса принимали, исходя из существующих данных о величинах выбросов реакторов ВВЭР и долевого вклада в суммарную активность отдельных радионуклидов [5-8]. В течение последних 10 лет выброс радиоактивных изотопов инертных газов для реакторов ВВЭР в России и их аналогов в мире составля-

ет  $\sim 10^{13}$  Бк на 1 ГВт мощности энергоблока в год, при этом 81% активности выброса определяется  $^{133}\text{Xe}$  ( $8,1 \times 10^{12}$  Бк), 14% –  $^{135}\text{Xe}$  ( $1,4 \times 10^{12}$  Бк), 2% –  $^{85}\text{Kr}$  ( $1,6 \times 10^{11}$  Бк), а активность остальных радионуклидов составляет менее 1% ( $4-8 \times 10^{10}$  Бк) [5-8]. Исходя из активности годового выброса, рассчитывали величину суточного выброса.

Активность выброса радиоактивных инертных газов при максимальной проектной аварии принята равной  $3,2 \times 10^{13}$  Бк по  $^{133}\text{Xe}$ ,  $1,3 \times 10^{13}$  Бк по  $^{88}\text{Kr}$ ,  $9 \times 10^{12}$  Бк по  $^{87}\text{Kr}$ ,  $6 \times 10^{12}$  Бк по  $^{135}\text{Xe}$ ,  $4 \times 10^{12}$  Бк по  $^{41}\text{Ar}$  и  $^{85\text{m}}\text{Kr}$ ,  $1,1 \times 10^{12}$  Бк по  $^{133\text{m}}\text{Xe}$ ,  $1,1 \times 10^{11}$  Бк по  $^{85}\text{Kr}$  и  $^{131\text{m}}\text{Xe}$  при продолжительности активной фазы 10 часов [12-13].

Исходя из величины штатного и аварийного выброса, по каждому радионуклиду рассчитывали усредненную объемную активность в облаке выброса за время его существования.

Высота штатного выброса принята равной высоте вентиляционной трубы – 120 м, высота аварийного – 20 метрам [10, 11].

Поскольку для радиоактивных изотопов инертных газов отсутствует гравитационное осаждение и в очень слабой степени имеет место вымывание атмосферными осадками, то  $f_{oc}$  и  $f_g$  приняты равными 1.

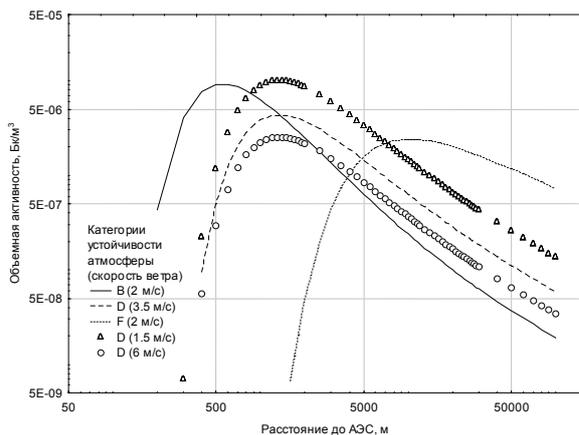
Определение величин стандартных отклонений проводили в соответствии с формулами Смита-Хоскера [10, 11], которые зависят от аэродинамической шероховатости поверхности и категории устойчивости атмосферы по классификации Тернера, модифицированной ИЭМ [10]. При расчетах стандартных отклонений была принята аэродинамическая шероховатость поверхности 100 см, что соответствует пересеченной местности с чередующимися сельскохозяйственными и лесными участками [11].

Прогнозирование объемной активности по всем вышеупомянутым радиоизотопам инертных газов в атмосфере при штатных и аварийных выбросах проводили для наиболее вероятных нейтральных условий устойчивости атмосферы (категории устойчивости D) (частота 44%) при скорости ветра 3,5 м/с для района размещения БелАЭС [13].

Для оценки влияния категории устойчивости атмосферы и скорости ветрового переноса на разбавление радиоактивных инертных газов рассчитывали объемную активность  $A_v(x)$  по  $^{133}\text{Xe}$  (как по радионуклиду, выбрасываемому в наибольших количествах) для умеренно неустойчивой атмосферы (категория устойчивости атмосферы B) с частотой  $\sim 8\%$ , нейтральных условий (категория устойчивости D) и умеренно устойчивой атмосферы (категория F) с частотой  $\sim 16\%$  [13]. Приняты средние скорости ветрового переноса для категорий B и F равные 2 м/с, а для категории D спрогнозированы изменения концентрации  $^{133}\text{Xe}$  при скоростях ветрового переноса 1,5, 3,5 и 6 м/с.

### Результаты исследования

Распределение объемной активности радиоактивных изотопов инертных газов в атмосфере при штатных и аварийных выбросах атомных электростанций определяется расстоянием от источника выброса, категорией устойчивости атмосферы и скоростью ветра. При изменении устойчивости атмосферы от умеренно неустойчивой (категория устойчивости B) до очень устойчивой (категория F) при одинаковой скорости ветра максимум объемной активности радиоактивных инертных газов (рассмотрено на примере  $^{133}\text{Xe}$ ) будет удаляться от АЭС с одновременным снижением абсолютного значения (рисунк 1). Данное обстоятельство определяется эффективным переносом газовой примеси в атмосфере с меньшим разбавлением по мере повышения ее устойчивости, неустойчивые состояния атмосферы создают условия для более эффективного перемешивания газовой примеси и высоких концентраций вблизи источника выброса [9, 15]. Различия в переносе инертных газов при разных категориях устойчивости атмосферы хорошо прослеживаются при сравнении прогнозируемой объемной активности на расстояниях  $> 50$  км. При единичной активности выброса (1 Бк) на указанном расстоянии объемная активность  $^{133}\text{Xe}$  при умеренно неустойчивом состоянии атмосферы (категория устойчивости B) составит  $\sim 3 \times 10^{-8}$  Бк/м<sup>3</sup>, при



**Рисунок 1** – Объемная активность  $^{133}\text{Xe}$  при разовом суточном выбросе активностью 1 Бк при различных категориях устойчивости атмосферы

нейтральных условиях (категория D) –  $\sim 10^{-7}$  Бк/м<sup>3</sup>, а при устойчивой (категория F) –  $\sim 10^{-6}$  Бк/м<sup>3</sup>. Таким образом, можно констатировать максимально и умеренно устойчивые состояния атмосферы как наиболее неблагоприятные варианты распространения радионуклидов при аварийном радиоактивном выбросе в плане обеспечения радиационной безопасности населения, проживающего в районе размещения АЭС.

Увеличение скорости ветрового переноса определяет пропорциональное снижение концентрации радионуклидов в атмосфере на одних и тех же расстояниях от АЭС вследствие более интенсивного перемешивания, что хорошо прослеживается для наиболее вероятной нейтральной категории устойчивости (категория D) при скоростях ветра 1,5, 3,5 и 6 м/с и подтверждается данными других авторов [15].

Сравнение распределения объемной активности радиоактивных инертных газов в атмосфере было проведено для наиболее вероятной категории устойчивости атмосферы (категория D) и скорости ветрового переноса 3,5 м/с при штатном суточном и аварийном выбросах. Как следует из проведенных расчетов объемной активности радиоизотопов инертных газов (таблица), при наиболее вероятной категории устойчивости атмосферы (категория D) со средней скоростью ветрового переноса 3,5 м/с ди-

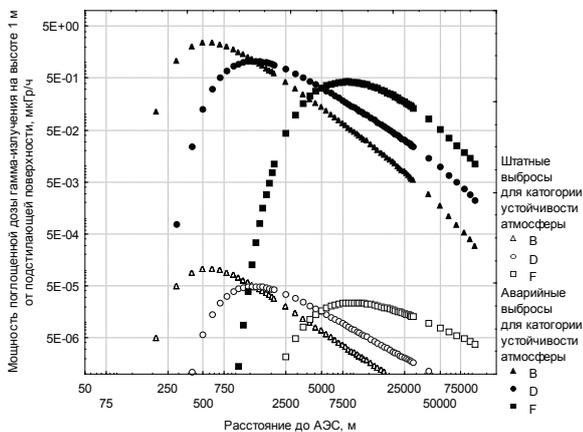
апазон максимальных объемных активностей инертных газов прогнозируется на удалении 800-2500 м от АЭС. Среди исследованных радионуклидов максимальная среднесуточная объемная активность в облаке штатного радиоактивного выброса прогнозируется по  $^{133}\text{Xe}$  – до 2 Бк/м<sup>3</sup> и по  $^{135}\text{Xe}$  – до 0,4 Бк/м<sup>3</sup>, а по остальным радионуклидам – менее  $10^{-2}$  Бк/м<sup>3</sup>. По мере удаления от АЭС ожидается уменьшение объемной активности радиоактивных изотопов инертных газов: на удалении 15 км в 10 раз, а на удалении 100 км – почти в 100 раз по сравнению с максимальными значениями.

При разовом аварийном выбросе в течение 10 часов для нейтральной категории устойчивости атмосферы наибольшие объемные активности прогнозируются для  $^{133}\text{Xe}$  на расстоянии 800-2500 м от АЭС в диапазоне 3000-4000 Бк/м<sup>3</sup>. Также относительно высокие объемные активности возможны по  $^{87}\text{Kr}$ ,  $^{88}\text{Kr}$  и  $^{135}\text{Xe}$  – до 1200 Бк/м<sup>3</sup>, исследуемый показатель по остальным радионуклидам не превысит 400 Бк/м<sup>3</sup>. Однако время существования столь высоких концентраций радионуклидов в атмосфере ограничен временем выброса радионуклидов из аварийного энергоблока АЭС.

Изменение мощности поглощенной дозы  $\gamma$ -излучения на высоте 1 м от подстилающей поверхности, обусловленное радиоактивными изотопами инертных газов (рисунок 2), во многом, повторяет изменение их объемной активности в атмосфере. Прежде всего, следует отметить относительно низкие значения мощности поглощенной дозы в облаке штатных радиоактивных выбросов. Так, при умеренно неустойчивом состоянии атмосферы (категория устойчивости B), мощность поглощенной дозы  $\gamma$ -излучения на высоте 1 м на удалении 300-800 м не превысит  $1 \times 10^{-10}$  Гр/ч, что примерно в 1000 раз меньше по сравнению с естественным радиоактивным фоном ( $10 \times 10^{-8}$  Гр/ч [5-8]). При повышении устойчивости атмосферы зона максимальных значений мощности поглощенной дозы «удаляется» от АЭС, снижаясь по абсолютному значению примерно в 2 раза

**Таблица 1** – Прогнозируемая объемная активность радиоизотопов инертных газов при штатном суточном выбросе и максимальной проектной аварии

Расстояние, м	Объемная активность радиоизотопов инертных газов, Бк/м <sup>3</sup>								
	<sup>41</sup> Ar	<sup>85m</sup> Kr	<sup>85</sup> Kr	<sup>87</sup> Kr	<sup>88</sup> Kr	<sup>131m</sup> Xe	<sup>133m</sup> Xe	<sup>133</sup> Xe	<sup>135</sup> Xe
Штатный суточный выброс									
500	0,0016	0,0013	0,0052	0,0027	0,0012	0,0020	0,0019	0,2600	0,0440
1000	0,0120	0,0100	0,0400	0,0200	0,0093	0,0150	0,0140	2,0000	0,3400
1500	0,0130	0,0110	0,0440	0,0220	0,0100	0,0170	0,0160	2,2000	0,3700
2000	0,0110	0,0096	0,0380	0,0190	0,0088	0,0150	0,0140	1,9000	0,3200
2500	0,0090	0,0079	0,0320	0,0150	0,0072	0,0120	0,0120	1,6000	0,2700
5000	0,0039	0,0036	0,0150	0,0063	0,0032	0,0058	0,0054	0,7400	0,1200
10000	0,0015	0,0015	0,0065	0,0022	0,0013	0,0025	0,0023	0,3200	0,0520
20000	0,0005	0,0006	0,0029	0,0007	0,0005	0,0011	0,0010	0,1400	0,0220
30000	0,0002	0,0003	0,0019	0,0003	0,0003	0,0007	0,0007	0,0930	0,0140
50000	0,0001	0,0002	0,0011	0,0001	0,0001	0,0004	0,0004	0,0560	0,0073
100000	>0,0001	>0,0001	0,0006	>0,0001	>0,0001	0,0002	0,0002	0,0290	0,0028
Максимальная проектная авария									
500	55	55	2	120	170	3	15	440	83
1000	410	420	12	920	1300	19	120	3400	630
1500	450	460	13	1000	1400	21	130	3800	700
2000	390	400	11	850	1200	18	110	3300	610
2500	320	330	9	690	980	15	94	2700	510
5000	140	150	4	290	440	7	44	1300	230
10000	51	62	2	100	170	3	19	550	98
20000	17	25	1	30	64	1	9	250	42
30000	8	14	1	13	34	1	5	160	26
50000	3	7	0,3	3	14	1	3	97	14
100000	0,3	2	0,2	0	3	0,3	2	50	5



**Рисунок 2** – Мощность поглощенной дозы  $\gamma$ -излучения на высоте 1 м от подстилающей поверхности в облаке штатного суточного и аварийного выброса

для категории устойчивости атмосферы *D* и почти в 10 раз для категории *F*.

Таким образом, можно констатировать крайне низкую мощность поглощенной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения, обусловленную радиоактивными изотопами инертных

газов в облаке штатного выброса АЭС, что согласуется с литературными данными [2, 11]. В связи с тем, что около 95% активности штатного выброса определяется радиоактивными изотопами инертных газов, вклад других радионуклидов (в частности, радиоизотопов йода и некоторых аэрозольей) будет крайне мал. При соответствии величин выброса установленным нормативам –  $7 \times 10^{14}$  Бк, что почти в 70 раз выше реального уровня радиоактивных выбросов [1], мощность поглощенной дозы не превысит несколько процентов от величины естественного радиоактивного фона.

При максимальной проектной аварии значительный выброс активности радиоактивных изотопов инертных газов может вызвать непродолжительное (на время существования облака) повышение мощности поглощенной дозы  $\gamma$ -излучения. Так, при умеренно неустойчивой атмосфере (категория *B*) на удалении 250-800 м исследуемый по-

казатель на высоте 1 м от подстилающей поверхности составит от 100 до  $300 \times 10^{-8}$  Гр/ч, что в 10-30 раз выше по сравнению с естественным радиоактивным фоном. По мере повышения устойчивости атмосферы до нейтрального состояния (категория D), максимальный диапазон мощности поглощенной дозы ( $50-100 \times 10^{-8}$  Гр/ч) будет наблюдаться на расстоянии 800-3000 м от АЭС, а для сильной устойчивости (категория F) исследуемый показатель составит  $5-50 \times 10^{-8}$  Гр/ч на удалении до 30 км от станции. Таким образом, при максимальной проектной аварии возможно кратковременное (на время действия выброса и существования облака радиоактивных газов) повышение мощности поглощенной дозы, причем величина мощности дозы будет тем выше и ближе к источнику выброса, чем в большей степени неустойчиво состояние атмосферы. В целом же при непродолжительном повышении радиационного фона даже при максимальной проектной аварии не следует ожидать существенно отрицательного воздействия на человека и биоту в соответствии с современными научными данными [2, 3, 4, 12].

#### **Выводы:**

1. Максимальный перенос радиоизотопов инертных газов в атмосфере наиболее вероятен при ее устойчивых состояниях (категории F и G). Неустойчивые состояния (категории A и B) определяют быстрое перемешивание примеси и максимальные объемные активности вблизи источника выпадений.

2. В облаке штатного суточного выброса при наиболее вероятной нейтральной категории устойчивости атмосферы (категория D) максимальные объемные активности радиоизотопов инертных газов прогнозируются на удалении 800-2500 м от АЭС. Объемная активность по  $^{133}\text{Xe}$  не превысит 2 Бк/ $\text{м}^3$ ,  $^{135}\text{Xe}$  – 0,4 Бк/ $\text{м}^3$ , а по остальным радиоизотомам – до  $10^{-2}$  Бк/ $\text{м}^3$ . При максимальной проектной аварии объемные активности по  $^{133}\text{Xe}$  при аналогичном состоянии атмосферы могут достигнуть 4000 Бк/ $\text{м}^3$ , по  $^{87}\text{Kr}$ ,  $^{88}\text{Kr}$  и  $^{135}\text{Xe}$  – до 1200 Бк/ $\text{м}^3$ , а по остальным радионуклидам не превысят 400 Бк/ $\text{м}^3$ .

3. При штатных радиоактивных выбросах радиоизотопов инертных газов прогнозируется незначительное повышение мощности поглощенной дозы  $\gamma$ -излучения на высоте 1 м от подстилающей поверхности – менее  $1 \times 10^{-10}$  Гр/ч на удалении 300-800 м от АЭС, что примерно в 1000 раз меньше по сравнению с естественным радиоактивным фоном ( $10 \times 10^{-8}$  Гр/ч). В случае максимальной проектной аварии возможно кратковременное повышение мощности поглощенной дозы на том же удалении от АЭС до  $300 \times 10^{-8}$  Гр/ч.

#### **Библиографический список**

1. Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы «Гигиенические требования к проектированию и эксплуатации атомных электростанций»: утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь. 31.03.2010. № 39. Минск, 2010. – 63 с.
2. Крышев, И.И. Экологическая безопасность ядерно-энергетического комплекса России / И.И. Крышев, Е.П. Рязанцев. – М.: ИздАт, 2010. – 496 с.
3. Маргулис, У.Я. Атомная энергия и радиационная безопасность / У.Я. Маргулис. – М.: Энергоатомиздат, 1988. – 223 с.
4. Техногенное излучение и безопасность человека / Л.А. Ильин [и др.]; Под ред. акад. Л.А. Ильина. – М.: Издат, 2006. – 303 с.
5. Sources and effects of ionizing radiation: Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly with scientific annexes. – New York : United Nations, 2000. – 566 p.
6. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly, with annexes: in 3 vol. – New York: United Nations, 2008. – Vol.1: Sources. – 463 p.
7. Радиационная обстановка на территории России и сопредельных государств в 2004 г.: Ежегодник. – М.: Метеоагентство Росгидромет, 2005. – 288 с.
8. Радиационная обстановка на территории России и сопредельных государств в

2010 г.: Ежегодник. – Обнинск : Росгидромет, ФГБУ «НПО Тайфун», 2011. – 282 с.

9. Гусев, Н. Г. Радиоактивные выбросы в биосфере: Справочник / Н.Г. Гусев, В.А. Беляев. – М.: Энергоатомиздат, 1991. – 256 с.

10. Методика разработки нормативов предельно допустимых выбросов радиоактивных веществ в атмосферный воздух (ДВ-2010) в 2 томах. – М.: Федеральная служба по экологическому, технологическому и атомному надзору, 2010. – Т. 2: Технические приложения, рекомендации для расчетов. – 216 с.

11. Положение о повышении точности прогностических оценок радиационных характеристик радиоактивного загрязнения окружающей среды и дозовых нагрузок на персонал и население: Приказ Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору от 15 января 2010 г. № 11. – М.: Федеральная служба по экологическому, технологическому и атомному надзору, 2011. – 117 с.

12. Хмельницкая АЭС. Оценка воздействия на окружающую среду (ОВОС): в 18 частях. – ОАО Киевский научно-исследовательский и проектно-конструкторский институт "Энергопроект", 2011. – Часть 5 : Воздушная среда. – 77 с.

13. Обоснование инвестирования в строительство атомной электростанции в Республике Беларусь: в 14 книгах (Редакция 06.07.2010 г.). – Минск: Проектное научно-исследовательское республиканское унитарное предприятие "БелНИПИЭнергопром" Министерство энергетики Республики Беларусь. 2010. – Книга 11: Отчет об ОВОС. Оценка воздействия на окружающую среду. – 532 с.

14. Методические указания МУ 2.6.1.2153-06. Оперативная оценка доз облучения населения при радиоактивном загрязнении территории воздушным путем: утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 4.12.2006 г. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2007. – 32 с.

15. Допустимые выбросы радиоактивных и вредных химических веществ в приземный слой атмосферы / Под ред. Е.Н. Терновского, И. А. Терновского. – М.: Атомиздат, 1980. – 242 с.

A.N. Perevolotsky, T.V. Perevolotskaya

## THE PREDICTIVE ESTIMATE OF VOLUMETRIC ACTIVITY OF RADIOACTIVE ISOTOPES OF INERT GASES UNDER NORMAL AND EMERGENCY EMISSION OF THE BELARUSIAN NUCLEAR POWER PLANT WITH THE PWR REACTOR

On the basis of model calculations of transfer of radioactive isotopes of xenon, krypton and argon in the atmosphere had been estimated their volumetric activity under normal and emergency emissions of the Belarusian nuclear power plant with the PWR reactor.

It is established that at the most probable neutral category of stability of the atmosphere (category D) on removal of 800-2500 m volume activity on  $^{133}\text{Xe}$  will reach  $2 \text{ Bq/m}^3$ ,  $^{135}\text{Xe}$  –  $0,4 \text{ Bq/m}^3$ , and on other radioisotopes – to  $10^{-2} \text{ Bq/m}^3$ . The power of the absorbed dose of  $\gamma$ -radiation under normal radioactive emissions at the height of 1 m from the underlying surface, caused by the radiation of radioisotopes of inert gases, under moderately unstable condition of the atmosphere (category B) at distance of 300-800 m from the nuclear power plant will not exceed  $1 \times 10^{-10} \text{ Gy/h}$ , that is approximately 1000 times less in comparison with a natural radioactive background ( $10 \times 10^{-8} \text{ Gy/h}$ ).

**Key words:** radioisotopes of inert gases volumetric activity, absorbed dose rate,  $\gamma$ -radiation.

Поступила 26.02.2014

**СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ  
ДНК С ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ ХРОСОМОСНЫХ  
АБЕРРАЦИЙ У ОБЛУЧЕННЫХ ЛИЦ**

*ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия  
ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной  
медицины ФМБА России, г. Челябинск, Россия*

В настоящее время остается открытым вопрос о молекулярных механизмах реализации отдаленных эффектов хронического радиационного воздействия в организме человека. Мы исследовали связь полиморфизма генов систем репарации ДНК (OGG1 rs1052133, ERRC2 rs13181, XRCC1 rs1799782, PARP1 rs1136410, XRCC4 rs2075685, XRCC3 rs861539) с повышенным уровнем нестабильных обменных хромосомных aberrаций у 208 человек, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующего излучения на Южном Урале. Обнаружены значимые отличия в распределении генотипов по генам OGG1 и XRCC4 между тюркской и славянской подгруппами. Выявлен риск повышенного уровня обменных хромосомных aberrаций у носителей аллеля Ala по гену PARP1. Для остальных изучаемых вариантов генов взаимосвязь с уровнем хромосомных aberrаций не установлена.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов репарации ДНК, хромосомные aberrации, хроническое облучение, когорта реки Теча.

**Введение**

В настоящий момент известно, что регуляторные системы клеток, ответственные за радиационно-индуцированные мутации, гибель клеток и их малигнизацию, располагаются в ядре клеток, поэтому ядерная ДНК является мишенью при воздействии ионизирующей радиации. При повреждении ДНК в ядре запускаются процессы репарации, и их эффективность определяет дальнейшую судьбу клетки: либо последовательность ДНК будет восстановлена и функции клетки не пострадают, либо нарушения в системе репарации приведут к гибели клетки или к ее малигнизации в результате утраты нормальных функций. К проявлению таких эффектов клетку могут спровоцировать увеличение частоты хромосомных aberrаций и генных мутаций при воздействии неблагоприятных факторов, в том числе и радиационного [10].

В настоящее время одним из вопросов, которые пытаются решить генетики и

молекулярные биологи, является вопрос о влиянии полиморфизмов генов, принимающих участие в механизмах репарации ДНК, на частоту одно- и двунитевых разрывов в хромосомах человека. Молекулярные механизмы реализации этих эффектов радиационного воздействия на сегодняшний день недостаточно ясны. Однако накоплено множество данных, указывающих на то, что точечные мутации, частота встречаемости которых в популяции не менее 1% (однонуклеотидные генетические полиморфизмы (ОГП)), в генах систем репарации ДНК могут модифицировать ответ организма на повреждающее воздействие и влиять на развитие его отдаленных последствий.

В литературных источниках встречаются работы, указывающие на связь ряда полиморфизмов генов систем репарации ДНК с высоким уровнем мутаций в гене TP53 [5], повышенным количеством спонтанных и индуцированных хромосомных aberrаций [2, 3], увеличенным риском развития онкопатологий различных типов и локали-

заций [4, 6, 8, 14], со снижением продолжительности жизни [12], а также с ухудшением эффективности химиотерапии и плохой общей выживаемостью после данной процедуры у больных с онкопатологиями желудочно-кишечного тракта [13].

Однако, несмотря на обилие публикаций, посвященных полиморфизмам генов репарации ДНК, вопрос о взаимодействии этих генетических вариантов с эффектами, вызываемыми хроническим низкоинтенсивным ионизирующим излучением в организме человека, остается открытым. Таким образом, **цель** нашей работы состояла в исследовании связи полиморфизма генов систем репарации ДНК с повышенным уровнем нестабильных обменных хромосомных aberrаций у лиц, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующего излучения на Южном Урале.

В ходе исследования была сформирована выборка лиц для обследования, оценено распределение аллелей и генотипов по выбранным генам в исследуемой выборке, проанализировано влияние национальности на распределение генотипов, исследована связь выбранных генетических вариантов с особенностями цитогенетического статуса обследованных.

### **Материал и методы исследования**

В ходе работы нами было обследовано 208 человек. Данную группу составили лица, подвергавшиеся хроническому радиационному воздействию с 1949 г. в результате загрязнения радиоактивными отходами ПО «Маяк» бассейна реки Течи [1]. Все обследованные лица имели оцененные индивидуальные дозы на красный костный мозг. Средняя доза на ККМ у обследованных составила  $0,974 \pm 0,052$  Гр (от 0,002 Гр до 4,457 Гр). 62% обследованных принадлежали к тюркской этнической группе (татары и башкиры), а 38% – к славянской (преимущественно русские). Соотношение мужчин и женщин в группе составило 34% и 66% соответственно.

Цитогенетический анализ лиц был проведен на Т-лимфоцитах человека.

Клетки культивировали 52 часа с фитогемагглютинином. Фиксацию культивируемых клеток проводили по методике, представленной в работе Возилова А.В. [11]. При анализа препаратов учитывали частоту обменных нестабильных aberrаций (частота дицентрических, кольцевых хромосом и ацентрических колец). В анализ брали от 100 до 500 метафаз на каждый образец. Исследование проводили на микроскопе Axioimager Z2 (Германия) (увеличение  $\times 1000$ ) без кариотипирования.

Для генотипирования использовались замороженные образцы крови, полученные из банка тканей ФБГУН УНПЦРМ. ДНК была выделена с помощью наборов реагентов «iPrep PureLink gDNA Blood Kit» («Thermo Fisher Scientific Inc.», США) на приборе Applied Biosystems Library Builder (США).

В исследование был включен полиморфизм генов, принимающих участие в эксцизионной репарации оснований OGG1 (rs1052133), эксцизионной репарации нуклеотидов ERRC2 (rs13181), XRCC1 (rs1799782), PARP1 (rs1136410), негомологичного соединения концов XRCC4 (rs2075685) и гомологичной рекомбинации ДНК XRCC3 (rs861539) [2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 13, 14].

Генотипирование образцов и детекция результатов проводились методом полимеразной цепной реакции на приборе «Applied Biosystems StepOnePlus» (США) с использованием наборов реагентов «ФЛЭШ» производства фирмы «GenExpert» (Москва, Россия).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного пакета «SPSS Statistics» и приложения «SNPStats». Для проверки соответствия генотипов равновесному распределению Харди-Вайнберга, а также для сравнения распределения генотипов между различными этническими группами использовался критерий  $\chi^2$ . Анализ связи ОГП генов с повышенным уровнем хромосомных aberrаций проводился с помощью показателя «отношение шансов» (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

**Результаты исследования**

По результатам проведенного генотипирования были подсчитаны частоты аллелей исследуемых полиморфизмов, распределение генотипов и их отклонение от равновесного распределения Харди-Вайнберга (таблица 1).

Нами было зафиксировано несоответствие равновесному распределению по Харди-Вайнбергу для rs861539 гена XRCC3. Данное отклонение может быть обусловлено рядом причин. Во-первых, спецификой отбора при формировании выборки (для цитогенетического обследования брались люди без хронических заболеваний и онкопатологий). А во-вторых, популяция, из которой формировалась исследуемая группа, долгое время представляла изолят, что могло стать препятствием для панмиксии.

В таблице 2 отражены результаты сравнения распределения генотипов между группами тюркской и славянской этнической принадлежности.

Между группами тюркитов и славян были обнаружены значимые отличия в распределении генотипов по ОГП генов OGG1 и XRCC4. У славян гомозиготы OGG1 Ser/Ser значительно преобладали (60%) по сравнению с гетерозиготами (36%) и гомозиготами Cys/Cys (4%), в то время как у тюркитов соотношение гомозигот Ser/Ser и гетерозигот было практически равным (46% и 44%, соответственно,  $p = 0,04$ ). По гену XRCC4 различия в распределении генотипов были еще заметнее ( $p < 0,001$ ). У тюркитов более половины группы составляли гомозиготы C/C (57%), а гомозигот по аллелю А было лишь 6%. У славян распределение по этому гену было близко к 1:2:1 (C/C – 24%, C/A – 49%, A/A – 27%).

Для проведения исследования связи выбранных ОГП с повышенным уровнем обменных хромосомных aberrаций все изучаемые индивиды были разделены на две группы. В первую вошли люди, у которых частота обменов на 100 клеток не превышала таковую у необлученных лиц ( $0,10 \pm 0,06\%$ ). Во второй группе, соответственно, частота aberrаций была выше, чем в необлученном контроле. Результаты этого исследования приведены в таблице 3.

Было установлено, что для гетерозигот по ОГП PARP1 (Val/Ala) по сравнению с гомозиготами (Val/Val+Ala/

**Таблица 1 – Частоты аллелей и генотипов**

Полиморфизм	Количество человек	Частоты аллелей, % (количество)		Частоты генотипов, % (количество)			Тест на соответствие закону Харди-Вайнберга, p
		Ser	Cys	Ser/Ser	Ser/Cys	Cys/Cys	
OGG1 rs1052133	183	75 (273)	25 (93)	55 (101)	39 (71)	6 (11)	0,85
ERRC2 rs13181	182	67 (244)	33 (120)	48 (87)	38 (70)	14 (25)	0,09
XRCC1 rs1799782	183	91 (334)	9 (32)	84 (153)	15 (28)	1 (2)	0,63
PARP1 rs1136410	130	79 (206)	21 (54)	63 (82)	32 (42)	5 (6)	0,79
XRCC4 rs2075685	85	65 (110)	35 (60)	41 (35)	47 (40)	12 (10)	1,00
XRCC3 rs861539	70	61 (86)	39 (54)	47 (33)	29 (20)	24 (17)	0,00099

**Таблица 2** – Распределение генотипов в различных этнических группах

Полиморфизм	Генотип	Национальность, % (количество)		Различие, $\chi^2$ (p)
		Славяне	Тюркиты	
OGG1 rs1052133	Ser/Ser	60 (59)	46 (76)	6,47 (0,04)
	Ser/Cys	36 (35)	44 (73)	
	Cys/Cys	4 (4)	10 (17)	
ERRC2 rs13181	Lys/Lys	38 (37)	51 (84)	4,19 (0,12)
	Lys/Gln	42 (41)	35 (58)	
	Gln/Gln	20 (19)	14 (23)	
XRCC1 rs1799782	C/C	88 (86)	86 (143)	1,61 (0,45)
	C/T	10 (10)	13 (22)	
	T/T	2 (2)	1 (1)	
PARP1 rs1136410	Val/Val	60 (55)	68 (91)	2,43 (0,30)
	Val/Ala	33 (30)	28 (38)	
	Ala/Ala	7 (7)	4 (5)	
XRCC4 rs2075685	C/C	24 (13)	57 (52)	20,02 (0,00)
	C/A	49 (27)	37 (34)	
	A/A	27 (15)	6 (6)	
XRCC3 rs861539	C/C	44 (28)	53 (52)	1,44 (0,49)
	C/T	28 (18)	21 (21)	
	T/T	28 (18)	26 (26)	

Ala) риск повышенного уровня обменных хромосомных aberrаций в 2,80 раза выше (ДИ 1,12-7,03;  $p=0,03$ ). Поскольку применить рецессивную модель не представлялось возможным из-за отсутствия в группе с повышенным уровнем aberrаций гомозигот Ala/Ala, для уточнения вклада аллеля Ala в повышение риска было проведено дополнительное сравнение гомозигот Val/Val с гетерозиготами, которое также указало на повышение риска у носителей аллеля Ala (ОШ=2,58, ДИ 1,03-6,50,  $p=0,04$ ). Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными. Так, в работе Мининой В.И. с коллегами, при исследовании детей, подвергшихся экспонированию радоном в сверхнормативных концен-

трациях, выявлен повышенный уровень хромосомных aberrаций у носителей генотипов PARP1 Val/Ala и Ala/Ala по сравнению с гомозиготами Val/Val [2].

Повышение уровня хромосомных aberrаций у носителей аллеля Ala гена PARP1, вероятно, является результатом нарушения нормальной работы соответствующего белка вследствие изменения его аминокислотной последовательности. Данный фермент играет важную роль в репарации одонитевых и двунитевых разрывов ДНК, так как является частью комплексов эксцизионной репарации нуклеотидов и гомологичной рекомбинации ДНК [7, 9].

Для полиморфизмов остальных исследованных генов достоверной связи с уровнем aberrаций выявлено не было.

**Таблица 3** – Связь полиморфизмов с повышенным уровнем обменных хромосомных aberrаций

Полиморфизм	Связь с повышенным уровнем обменов, ОШ (95% ДИ)		
	Доминантная модель	Рецессивная	Сверхдоминантная
OGG1 rs1052133	0,98 (0,47-2,04)	0,00 (0,00- –)	1,34 (0,64-2,80)
ERRC2 rs13181	0,68 (0,33-1,41)	0,51 (0,14-1,82)	0,88 (0,41-1,88)
XRCC1 rs1799782	0,79 (0,28-2,22)	0,00 (0,00- –)	0,87 (0,31-2,47)
PARP1 rs1136410	2,15 (0,87-5,35)	0,00 (0,00- –)	2,80 (1,12-7,03)
XRCC4 rs2075685	1,13 (0,39-3,27)	1,71 (0,40-7,43)	0,87 (0,31-2,49)
XRCC3 rs861539	0,87 (0,27-2,80)	0,46 (0,09-2,28)	1,52 (0,44-5,26)

### Заключение

В ходе наших исследований у лиц, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующей радиации, обнаружены значимые отличия в распределении генотипов по ОГП двух генов OGG1 (rs1052133) и XRCC4 (rs2075685) между подгруппами тюркитов и славян.

Анализ связи полиморфных вариантов генов систем репарации ДНК с цитогенетическими показателями выявил повышенный риск возникновения обменных хромосомных aberrаций у носителей аллеля Ala по гену PARP1 (rs1136410), что может свидетельствовать о важной роли его продукта в процессах восстановления целостности ДНК после воздействия таких повреждающих факторов, как ионизирующее излучение. Также полученные данные говорят о потенциальной прогностической ценности указанного полиморфного локуса как маркера индивидуальной чувствительности человека к хроническому воздействию ионизирующей радиации.

### Библиографический список

1. Аклеев, А.В. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / А.В. Аклеев, М.Ф. Киселев. – М.: Медбиоэкстрем, 2000. – 532 с.
2. Исследование взаимосвязи между полиморфизмом генов репарации ДНК и частотой хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека / В.И. Минина [и др.] // Экологическая генетика. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 74-79.
3. Полиморфизм генов репарации и цитогенетические эффекты облучения / Л.Е. Сальникова [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т. 50, № 6. – С. 656-662.
4. Arizono, K. DNA repair gene hOGG1 codon 326 and XRCC1 codon 399 polymorphisms and bladder cancer risk in a Japanese population / K. Arizono, Y. Osada, Y. Kuroda // Jpn J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 38, No.3. – P. 186-191.
5. Associations between polymorphisms in DNA repair genes and TP53 mutations in non-small cell lung cancer / S. Cho [et al.] // Lung Cancer. – 2011. – Vol. 73, No. 1. – P. 25-31.
6. Polymorphisms in RAD51, XRCC2 and XRCC3 genes of the homologous recombination repair in colorectal cancer--a case control study / R. Krupa [et al.] // Mol Biol Rep. – 2011. – Vol. 38, No.4. – P. 2849-2854.
7. Le May, N. True lies: the double life of the nucleotide excision repair factors in transcription and DNA repair / N. Le May, J.M. Egly, F. Coin // J Nucleic Acids. – 2010. – No. 25.
8. Mocellin, S. DNA repair gene polymorphisms and risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis / S. Mocellin, D. Verdi, D. Nitti // Carcinogenesis. – 2009. – Vol. 30, No. 10. – P. 1735-1743.
9. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP-1) has a controlling role in homologous recombination / N. Schultz [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2003. – Vol. 31, No. 17. – P. 4959-4964.
10. United Nations. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. DNA repair and mutagenesis / United Nations. – 2000. – P. 1-72.
11. Chronic radioisotope effects on residents of the Techa River (Russia) region: cytogenetic analysis more than 50 years after onset of exposure / A.V. Vozilova [et al.] // Mutat Res. – 2013. – Vol. 756, No. 1-2. – P. 115-118.
12. Walston, J.D. Inflammation and stress-related candidate genes, plasma interleukin-6 levels, and longevity in older adults / J.D. Walston // Exp Gerontol. – 2009. – Vol. 44, No. 5. – P. 350-355.
13. ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxaliplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis / M. Yin [et al.] // Clin Cancer Res. – 2011. – Vol. 17, No. 6. – P. 1632-1640.
14. Association of functional polymorphisms of the XRCC4 gene with the risk of breast cancer: a meta-analysis / L.P. Zhou [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2012. – Vol. 13, No. 7. – P. 3431-3436.

**P.V. Urzhumov, A.V. Vozilova, P.N. Donovan, E.A. Blinova, A.V. Akleev**

**ASSOCIATION OF THE DNA REPAIR SYSTEMS GENES WITH ELEVATED LEVELS OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN EXPOSED INDIVIDUALS**

We have investigated association of polymorphism of the DNA repair systems genes OGG1 (rs1052133), ERRC2 (rs13181), XRCC1 (rs1799782), PARP1 (rs1136410), XRCC4 (rs2075685), XRCC3 (rs861539) with elevated levels of instable chromosomal aberrations in 208 individuals, who were exposed to chronic irradiation. Significant differences in the distribution of OGG1 (rs1052133) and XRCC4 (rs2075685) genotypes between Turkic and Slavic subgroups were observed. The risk of the increased level of chromosomal aberrations was associated with PARP1 (rs1136410) *Ala* allele carriage. There was no association with other genes.

**Key words:** *DNA repair genes polymorphism, chromosomal aberrations, chronic irradiation, Techa river cohort.*

*Поступила 27.02.2014*

**БИОИНДИКАЦИЯ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ СТОЙКИХ ОРГАНИЧЕСКИХ  
ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ В ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ.  
СООБЩЕНИЕ 1. МИКРОЯДЕРНЫЙ ТЕСТ В ЭРИТРОЦИТАХ ПТИЦ**

<sup>1</sup>Чеченский государственный университет, г. Грозный, Россия

<sup>2</sup>Всероссийский НИИ генетики и разведения сельскохозяйственных  
животных, г. Санкт-Петербург – Пушкин, Россия

<sup>3</sup>ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины  
им. А.М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время экологической проблемой в Чеченской Республике является загрязнение окружающей среды нефтепродуктами, а также последствия процессов неконтролируемого сжигания (взрывы, пожары зданий, пожары на нефтяных месторождениях), среди которых наиболее опасными компонентами являются стойкие органические загрязнители. Целью исследования стало проведение микроядерного теста у птиц (домашних кур), обитающих в сельскохозяйственных районах Чеченской Республики с различными уровнями загрязнения стойкими органическими загрязнителями.

Данные проведенного исследования указывают на генотоксический эффект, выявленный микроядерным тестом у домашних птиц (куриц породы хайсекс коричныевые) из районов Чеченской Республики с повышенным уровнем загрязнения почвы стойкими органическими загрязнителями.

*Ключевые слова:* стойкие органические загрязнители, птицы, микроядерный тест, генотоксичность.

**Введение**

В настоящее время необходимость проведения биоэкологического мониторинга в Чеченской Республике (ЧР) продиктована негативным влиянием антропогенного загрязнения её территории в последние двадцать лет. Очевидными экологическими проблемами в ЧР является загрязнение окружающей среды нефтепродуктами, а также последствия процессов неконтролируемого сжигания (взрывы, пожары зданий, пожары на нефтяных месторождениях), среди которых наиболее опасными компонентами являются стойкие органические загрязнители (СОЗ).

Учитывая чрезвычайную устойчивость СОЗ в окружающей среде, их высокую токсичность, канцерогенный эффект и возможность генотоксического действия, проведение биоиндикации генотоксических эффектов СОЗ внешней среды (из по-

чвы и водоемов) представляет актуальную медико-биологическую проблему жизнедеятельности для ЧР.

Для оценки токсичности (в том числе генотоксичности) химических соединений внешней среды, с которыми контактируют организмы, необходимо проведение трёхуровневых тестов. Тесты первого уровня объединяют результаты высокопропускных исследований *in vitro* с экстраполяцией полученных данных на ожидаемые эффекты *in vivo*, включая фармакокинетическое моделирование и моделирование воздействия. Второй и третий уровни включают в себя тестирования в естественных условиях и традиционные исследования на животных.

В свете этих последних авторитетных директив генотоксичность и мутагенный потенциал стойких органических загрязнителей внешней среды должны быть доказаны в тестах всех трёх уровней. Дан-

ные литературного анализа, проведенного нашим авторским коллективом, указывают на адекватность микроядерного теста (как теста третьего уровня) на птицах и рыбах, обитающих во внешней среде, с установленным их загрязнением СОЗ.

**Целью** нашего исследования стало проведение микроядерного теста в полевых условиях в эритроцитах птиц (домашних кур) и рыб, обитающих в зонах с различными уровнями загрязнения СОЗ, которые были установлены ранее на 80% площади территории Чеченской Республики [1, 2]. В первом сообщении мы приводим результаты микроядерного тестирования на домашних курицах из сельскохозяйственных зон ЧР, в которых установлена различная степень загрязнения почвы СОЗ (диоксинами).

#### Материал и методы исследования

Исследования проводили в двух сельских районах ЧР и в пригороде г. Грозный. Загрязнения диоксинами почвы в этих районах изучались ранее [1, 2]. Из этих опубликованных источников мы представляем значения концентраций диоксинов в почве в таблице (в левой части). Очевидно, что пробы почвы из рассматриваемых районов (Шелковского, пригорода г. Грозного

и Ачхой-Мартановского) сильно различаются по загрязненности диоксинами. Шелковской район можно рассматривать как условно «чистый», а район, где концентрация диоксина в почве оказалась в 100 раз больше (Ачхой-Мартановский, с. Катар-Юрт) – как условно «грязный». Таким образом, для оценки генотоксических эффектов СОЗ из почвы у нас оказалась возможность проведения микроядерного теста у птиц – домашних куриц, находящихся под влиянием загрязненных кормов и минеральной составляющей из почвы.

Для исследования были взяты только курицы одной самой распространенной в домашних хозяйствах сельских районов ЧР породы – хайсекс коричневые в возрасте 7-9 мес. В Шелковском, Ачхой-Мартановском районах и пригороде г. Грозного микроядерным тестом нами было исследовано 114, 105 и 78 куриц соответственно. Исследования проводили в осенний сезон.

Цитологические препараты для микроядерного теста в эритроцитах (мазки крови из подкрылечной вены) получали в полевых (домашних хозяйствах) условиях, а затем фиксировали и окрашивали по Май-Грюнвальду в лаборатории.

Частоту встречаемости эритроцитов с микроядрами у каждой особи определяли на 30 000 подсчитанных эритроцитов под иммерсионным объективом.

Значимость различий определяли с использованием критерия Вилкоксона-Манна-Уитни с помощью пакета программ Statistica 6.0

#### Результаты исследования

Микроядра в эритроцитах исследованных нами домашних куриц выглядели как идеально округлые хроматиновые тельца, имеющие ту же окраску и структуру хроматина, что и основное ядро, но и имеющие в отличие от ядра гораздо меньшие размеры – от 0,8 до 2 мкм в диаметре.

Результаты микроядерного теста исследованных домашних куриц в чистом и загрязненных СОЗ района-

**Таблица –** Загрязнение почвы сельскохозяйственных зон Чеченской Республики диоксинами и показатели микроядерного теста у домашних куриц из этих районов

Район	Селение, хозяйство	Концентрация диоксина, пг/г	Показатели микроядерного теста, М, Min-Max, %
г. Грозный (n= 78)	Пригород	17,04	0,26 *** 0,10 – 0,66
Ачхой-Мартановский (n= 105)	с. Катар-Юрт	126,03	0,50 0,10 – 1,30
Шелковской (n= 114)	Хоз. сектор «Червленский»	1,24	0,13 *** 0,00 – 0,28

Примечание: \*\*\* – различия при  $p < 0,001$  по сравнению с с. Катар-Юрт.

ми ЧР представлены в таблице (правая колонка). Как следует из таблицы, условно чистым по загрязнению почвы СОЗ можно считать зону хозяйственного сектора «Червленский» Шелковского района. Там концентрация СОЗ (диоксинов) в почве оказалась минимальной – 1,24 пг/г, и в то же время минимальной оказалась средняя частота встречаемости эритроцитов с микроядрами, которая составила в представительной выборке из 114 животных в среднем 0,13 ‰ при размахе изменчивости от 0,00 до 0,28 ‰. Максимальная загрязненность почвы диоксинами из всех исследованных зон была в с. Катар-Юрт Ачхой-Мартановского района, где концентрация диоксина составила 126,03 пг/г, т.е. оказалась более чем в 100 раз выше, чем в пробе из Шелковского района. Сразу отметим, что содержание диоксина в почве из с. Катар-Юрт не превысило предельно допустимую концентрацию, принятую в Европе [2]. Наряду с максимальной концентрацией диоксинов в почве с. Катар-Юрт показатель микроядерного тестирования также был максимальным – 0,50 ‰ (среднее значение в выборке из 105 животных). Подчеркнем, что в этой выборке у всех куриц были обнаружены микроядра в эритроцитах, максимальное значение микроядерного теста достигало 1,30 ‰. Различия между этими двумя выборками по показателям микроядерного теста оказались высокозначимыми ( $p < 0,001$ , по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни).

Непараметрический U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни не выявил значимых различий по микроядерному тесту между птицами из Шелковского района с одной стороны и пригородом г. Грозный – с другой ( $p > 0,05$ ), хотя средние значения микроядерного теста в последнем превышали таковое значение в условно чистой зоне (Шелковской район). В данном случае можно только говорить о тенденции на увеличение генотоксичности, на которую могут влиять диоксины почвы в пригороде г. Грозный, что вполне согласуется с данными по диоксидам в почве в этих районах.

Таким образом, данные проведенного исследования указывают на генотоксический эффект у домашних птиц (куриц породы хайсекс коричневые), обитающих на загрязненной СОЗ (диоксинами) почве.

Общепринятый и ставший уже классическим цитогенетический метод, которым определяется степень геномной нестабильности – метод учета микроядер в культивированных (*in vitro*) лимфоцитах с цитохалазиновым методом, оказался невыполнимым для рыб и птиц [3]. Микроядра в эритроцитах периферической крови, возникающие как следствие структурных и геномных хромосомных aberrаций, давно привлекают внимание и тщательно изучаются экологами для обоснования и оптимизации микроядерного теста в биоиндикации генотоксических эффектов факторов окружающей среды. Микроядерным тестом в эритроцитах периферической крови занимаются большие научные коллективы, изучающие спонтанные и индуцированные частоты возникновения эритроцитов с микроядрами у более, чем 50 видов организмов (млекопитающих, рептилий, птиц, рыб, насекомых, червей и т.д.) [4]. Осуществление таких широкомасштабных исследовательских проектов по изучению эритроцитарных микроядер позволило выявить наиболее подходящие виды животных для биомониторинга генотоксических эффектов внешней среды [5].

Микроядерный тест в эритроцитах куриц оказался более чувствительным даже по отношению к микроядерному тесту на грызунах [6].

К этому ещё остаётся добавить, что микроядерный тест на эритроидных клетках куриного эмбриона в 2012 году был рекомендован к добавлению к уже эффективно работающей батарее тестов на мутагенность [7]. Повышение частот эритроцитов с микроядрами как в периферической крови, так и в костном мозге куриц было установлено после воздействия на птиц органофосфатными пестицидами. Такая положительная корреляция между индуцированными частотами микроядер в перифе-

рической крови и в костном мозге указывает на достоверную информативность микроядерного теста в популяциях эритроцитов периферической крови [8]. Два годами позже эти же авторы сообщили об одновременном повышении хромосомных aberrаций и в костном мозге, и в эритроцитах периферической крови у куриц также после воздействия на них инсектицидов. Характер выявленного эффекта позволил предложить использование эритроцитарного микроядерного теста на курице в полевых условиях для скрининга загрязнения генотоксикантами окружающей среды [9]. Известно ещё одно исследование с обработкой циплят-бройлеров мутагенами в хроническом эксперименте, выполненное позже в 2010 г. Его авторы выявили на 10-е, 20-е и 30-е сут повышение частот эритроцитов с микроядрами после начала обработки циперметрином, что ещё раз подтверждает чувствительность и эффективность микроядерного теста в эритроцитах периферической крови птиц [10].

Формирование микроядер – универсальное явление, которое происходит всегда в организмах спонтанно и (или) индуцировано. Микронуклеация в соматических клетках организмов, индуцированная не только в эксперименте с известными веществами, но и под воздействием неизвестных факторов внешней среды, является методическим принципом проверки мутагенности соединений в условиях стандартного эксперимента, но и наряду с тем на генотоксичность факторов внешней среды. Микроядерный тест в эритроцитах птиц с целью биоиндикации генотоксических эффектов внешней среды используется и на диких птицах, обитающих в дикой природе и в зонах антропогенного загрязнения. Ниже приводятся примеры с обнаружением и отсутствием генотоксических эффектов внешней среды на диких птиц. По данным литовских экологов Stoncius D и Lazutka J (2003) микроядерный тест в эритроидных клетках чайки-хохотуньи не выявил различий между выборками этих птиц, обитающих в зонах с различной антропогенной нагрузкой.

Однако в этой же статье сообщается, что после 13 сут инкубации яиц чайки при повышенных концентрациях бенз(а)пирена наблюдалось увеличение частоты микроядер. Эти данные, вероятно, указывают на благополучие территорий, где проводились эти полевые исследования [11]. В другом схожем исследовании канадских ученых повышенные частоты встречаемости клеток с микроядрами (в буккальном эпителии) у голубей, обитающих в зонах повышенной антропогенной загрязненности, были достоверно выше, чем у голубей, обитающих в дикой природе. Различия по частоте микроядер в этой работе были выявлены между самками и самцами [12].

Теперь рассмотрим имеющиеся в поисковиках научной литературы сведения о генотоксическом влиянии стойких органических загрязнителей внешней среды, которые были получены в МЯТ на птицах. Есть сообщения о том, что у птиц, обитающих в нефтезагрязненных районах Галисии после аварии 63 000 тонного нефтетанкера, показатели МЯТ не превышали таковых у птиц из чистых зон [13]. В сообщении Барата С. и соавторов (2013) приводятся данные об индукции микроядер у белых малых цапель, обитающих в антропогенно загрязненных (в том числе и СОЗ) прибрежных территориях в Испании [14]. Большим коллективом исследователей из Стокгольмского университета были изучены показатели МЯТ и ДНК-аддуктов у серебристых чаек, обитающих в городах и селах Швеции и Исландии. Ими было показано отсутствие различий между птицами, обитающими в зонах, загрязненных СОЗ и в чистых от СОЗ, по показателям МЯТ в эритроцитах периферической крови, но наряду с тем были зафиксированы различия по ДНК-аддуктам [15].

На наш взгляд, проведение микроядерного теста на домашних птицах в ЧР, с учетом выше процитированных работ, представляется оправданным и адекватным для решения поставленных задач. Наше исследование свидетельствует о генотоксическом эффекте, выявленном нами микроядерным тестом у домашних птиц (куриц породы хайсекс ко-

ричнывые), из районов ЧР с повышенным уровнем загрязнения почвы СОЗ.

Мы также хотим отметить, что выявленные нами различия по микроядерному тесту у домашних куриц не оказались такими же контрастными, как уровни загрязнения СОЗами почвы, на которых они обитают. По-видимому, для биомониторинга генотоксичности СОЗ необходим более чувствительный биоиндикатор, которым может послужить сильный биоконцентратор СОЗ – рыбы.

### Заключение

Данные проведенного исследования указывают на генотоксический эффект, выявленный микроядерным тестом, у домашних птиц (куриц) из районов Чеченской Республики с повышенным уровнем загрязнения почвы стойкими органическими загрязнителями (диоксинами).

### Библиографический список

1. Шахтамиров, И.Я. Мониторинг стойких органических соединений на территории Чеченской Республики / И.Я. Шахтамиров, З.К. Амирова, У.А. Делаев. – Грозный: Грозненский рабочий, 2010. – 302 с.
2. Шахтамиров, И.Я. Биоаккумуляция стойких органических загрязнителей в системе почва-растительность-животные на примере сельхозугодий Чечни / И.Я. Шахтамиров, З.К. Амирова // Известия Оренбургского государственного университета. – 2011. – 1(29). – С. 201-203.
3. Measurement of micronuclei by cytokinesis-block method in human, cattle, goat, pig, rabbit, chicken and fish peripheral blood lymphocytes irradiated in vitro with gamma radiation / S.R. Kim [et al.] // In Vivo. – 2003. – No 17(5). – P. 433-438.
4. Spontaneous micronuclei in peripheral blood erythrocytes from 54 animal species (mammals, reptiles and birds): part two / G Zúñiga-González [et al.] // Mutat. Res. – 2000. – No 467(1). – P. 99-103.
5. Differences in the number of micronucleated erythrocytes among young and adult animals including humans. Spontaneous micronuclei in 43 species / G Zúñiga-González

[et al.] // Mutat. Res. – 2001. – No 494(1-2). – P. 161-167.

6. Wolf, T. Investigating genotoxic and hematotoxic effects of N-nitrosodimethylamine, N-nitrosodiethylamine and N-nitrosodiethanolamine in the hen's egg-micronucleus test (HET-MN) / T. Wolf, C. Niehaus-Rolf, N.P. Luepke // Food Chem. Toxicol. – 2003. – No 4. – P. 561-573.

7. Applicability and robustness of the hen's egg test for analysis of micronucleus induction (HET-MN): results from an inter-laboratory trial / D. Greywe [et al.] // Mutat. Res. – 2012. – No 747(1). – P. 118-134.

8. Jena, G.B. Thirty day genotoxicity study of an organophosphate insecticide, monocrotophos, in a chick in vivo test system / G.B. Jena, S.P. Bhunya // In Vivo. – 1992. – No 6(5). – P. 527-530.

9. Jena, G.B. Mutagenicity of an organophosphate insecticide acephate--an in vivo study in chicks / G.B. Jena, S.P. Bhunya // Mutagenesis. – 1994. – No 9(4). – P. 319-324.

10. Clinico-hematological and micronuclear changes induced by cypermethrin in broiler chicks: Their attenuation with vitamin E and selenium / S. Sharaf [et al.] // Exp. Toxicol. Pathol. – 2010. – No 62(4). – P. 333-341.

11. Stoncius, D. Spontaneous and benzo[a]pyrene-induced micronuclei in the embryos of the black-headed gull (*Larus ridibundus* L.) / D. Stoncius, J.R. Lazutka // Mutat Res. – 2003. – No 538(1-2). – P. 31-39.

12. Shepherd, G.L. Adapting the buccal micronucleus cytome assay for use in wild birds: age and sex affect background frequency in pigeons / G.L. Shepherd, C.M. Somers // Environ. Mol. Mutagen. – 2012. – No 53(2). – P. 136-144.

13. Genotoxicity associated to exposure to Prestige oil during autopsies and cleaning of oil-contaminated birds / B. Laffon [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2006. – No 44(10). – P. 1714-1723.

14. Blood biomarkers and contaminant levels in feathers and eggs to assess environmental hazards in heron nestlings from impacted sites in Ebro basin (NE Spain) / C. Barata [et al.] // Environ. Pollut. – 2010. – No 158(3). – P. 704-710.

15. Genotoxicity in herring gulls *H. Skarphedinsdottir* [et al.] // *Mutat. Res.* – (*Larus argentatus*) in Sweden and Iceland / 2010. – No 702(1). – P. 24-31.

**I.Ya. Shahtamirov, R.Kh. Gayrabekov, Kh.M. Moutieva, V.P. Terletskiy, V.Yu. Kravtsov**

**BIOINDICATION GENOTOXICITY OF PERSISTENT ORGANIC  
POLLUTANTS IN CHECHEN REPUBLIC. MESSAGE 1.  
MICRONUCLEUS TEST IN CHICKEN ERYTHROCYTES**

Nowadays ecological problem in Chechen Republic is pollution of environment by oil products as well as consequences not controlled burning (explosions, building fires, oil deposit fires). The most dangerous components of those are persistent organic pollutants. The aim of this study was conducting of micronucleus test in chicken (domestic poultry) living in Chechen Republic agricultural areas with various level of persistent organic pollutants pollution.

Data obtained in the study indicate on genotoxic effect revealed by micronucleus test in domestic poultry (chicken Supersex Brown breed) from Chechen Republic areas with elevated level of soil persistent organic pollutants pollution.

**Key words:** *persistent organic pollutants, birds, micronucleus test, genotoxicity.*

*Поступила 03.03.2014*

**БИОИНДИКАЦИЯ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ СТОЙКИХ ОРГАНИЧЕСКИХ  
ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ В ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ. СООБЩЕНИЕ 2.  
МИКРОЯДЕРНЫЙ ТЕСТ В ЭРИТРОЦИТАХ РЫБ**

<sup>1</sup>Чеченский государственный университет, г. Грозный, Россия

<sup>2</sup>Всероссийский НИИ генетики и разведения сельскохозяйственных  
животных, г. Санкт-Петербург – Пушкин, Россия

<sup>3</sup>ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины  
им. А.М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург, Россия

Для выявления генотоксичности стойких органических загрязнителей в естественных условиях представляется информативным изучение индуцированной нестабильности генома у рыб, которую можно определять микроядерным тестом (МЯТ). Учитывая липофильность стойких органических загрязнителей, более высокую чувствительность микроядерного теста следует ожидать у рыб с повышенным содержанием жира, чем у менее жирных рыб. Целью настоящего исследования стало проведение микроядерного теста в эритроцитах рыб, различающихся по процентному содержанию жира в мясе и обитающих в загрязненной стойкими органическими загрязнителями зоне р. Терек и в его менее загрязненном притоке – р. Сунжа.

В выборке усачей (*Barbus brachycephalus*, Kessler), обитающих в загрязненной зоне р. Терек, частота встречаемости эритроцитов с микроядрами оказалась значимо выше, чем у усачей из чистой зоны р. Сунжа ( $p < 0,01$ ). Между выборками рыб буффало (*Ictiobus cyprinellus* Valenciennes), имеющих, в отличие от усачей содержание жира почти в два раза меньше и обитающих в тех же контрастных по загрязнению стойкими органическими загрязнителями водах, различия по микроядерному тесту выявлены не были ( $p > 0,05$ ). Результаты указывают на более высокую чувствительность и эффективность микроядерного теста у рыб с повышенным содержанием жира. Для биоиндикации генотоксических эффектов стойких органических загрязнителей, загрязняющих реки Северного Кавказа, короткоголовый усач является удобным объектом для проведения микроядерного теста.

**Ключевые слова:** стойкие органические загрязнители, диоксины, рыбы, микроядерный тест, генотоксичность.

**Введение**

Загрязнение стойкими органическими загрязнителями (СОЗ) в настоящее время принято считать глобальным [12, 4]. Канцерогенность СОЗ в настоящее время доказана. Однако, вместе с тем, их генотоксические эффекты, промотирующие канцерогенез, дискутируются [3, 6].

Выраженные гипераккумуляторы СОЗ (главным образом диоксинов) – рыбы и дойные коровы. Поэтому изучение индуцированной нестабильности генома у рыб,

на наш взгляд, представляется конструктивным подходом, с помощью которого можно разобраться в вопросе о генотоксичности СОЗ в естественных условиях, в которых обитают организмы. Таким образом, рыбы, обитающие в природной среде, в которой выявлено загрязнение СОЗ, являются биоматрицами СОЗ и биоиндикаторами генотоксичности СОЗ.

Индуцированную геномную нестабильность у рыб возможно определить только одним цитогенетическим методом – микроядерным тестом, поскольку класси-

ческий хромосомный анализ у рыб сильно затруднен из-за сложной организации их кариома. Микроядра образуются в результате структурных и (или) числовых (геномных) хромосомных aberrаций из ацентрических фрагментов и (или) целых хромосом, отставших в ана-телофазе митоза. Таким образом, частота встречаемости клеток с микроядрами указывает на степень нестабильности генома.

Последствия военных действий, неконтролируемого сжигания нефтепродуктов, нарушенная система очистки промышленных и коммунальных сточных вод городов и селений – вероятные факторы загрязнения СОЗ почвенного покрова и поверхностных вод в Чеченской Республике.

Целью настоящего исследования стало проведение микроядерного теста в полевых условиях в эритроцитах рыб короткоголовых усачей (*Varbus brachycephalus*, Kessler) и буффало (*Ictiobus cyprinellus*, Valenciennes), различающихся по процентному содержанию жира в мясе и обитающих в загрязненном СОЗ участке р. Терек и в его менее загрязненном притоке – р. Сунжа, протекающих по территории Чеченской Республики.

#### ***Материал и методы исследования***

Исследования проводили в двух районах бассейна р. Терек, протекающей по территории Чеченской Республики, и различающихся в два раза по степени загрязнения воды СОЗ: в условно «грязной» зоне реки Терек и в условно «чистой» зоне её притока реки Сунжа концентрации диоксинов и полихлорированных бифенинов, как это было ранее установлено З.К. Амировой и И.Я. Шахтамировым (2013). Авторы этой работы сделали практическое полезное предложение использовать для биоиндикации короткоголовых усачей, имеющего наибольшее распространение и высокое содержание жира в мясе. Показатели процентного содержания жира в мясе усачей и буффало составили 3,27% и 1,38%, соответственно. Также З.К. Амировой и И.Я. Шахтамировым было показана

но, что рыба усач из р. Терек имеет более высокое содержание диоксинов (5,25 пг/г жира) вблизи г. Гудермес по сравнению с устьем реки Сунжа при впадении в р. Терек (3,16 пг/г жира) [1].

Таким образом, для проверки выдвинутой гипотезы о большей чувствительности и эффективности микроядерного теста (МЯТ) у рыб с повышенной жирностью у нас оказалась возможность провести в полевых условиях МЯТ на усачах и буффало, имеющих наибольшее распространение в бассейне реки Терек.

Для исследования были специально отловлены экземпляры усачей и буффало одного и того же товарного вида (сеголетки, размерами 8-10 см – усачи и 5-7 см буффало). Микроядра в эритроцитах определяли у 53 усачей из реки Терек и 59 усачей из реки Сунжа, а также одновременно у 55 буффало из реки Терек и 59 буффало из реки Сунжа. Вылов исследованных рыб проводился в одно и то же время осеннего периода.

Цитологические препараты для микроядерного теста (мазки крови из хвостовой артерии) получали сразу же после вылова рыбы в полевых условиях, а затем фиксировали и окрашивали по Май-Грюнвальду в лаборатории.

Частоту встречаемости эритроцитов с микроядрами у каждой особи определяли на 30 000 подсчитанных эритроцитов под иммерсионным объективом.

Значимость различий определяли с использованием критерия Вилкоксона-Манна-Уитни с помощью пакета программ Statistica 6.0.

#### ***Результаты исследования***

Микроядра в эритроцитах исследованных нами рыб – короткоголовых усачей и буффало выглядели как идеально округлые хроматиновые тельца, имеющие ту же окраску и структуру хроматина, что и основное ядро, но и имеющие, в отличие от ядра, гораздо меньшие размеры – от 0,5 до 1 мкм в диаметре.

В выборке усачей (n=53) из загрязнённой зоны реки Терек средняя частота

встречаемости эритроцитов с микроядрами составила 0,43 ‰ при размахе изменчивости от 0,2 до 0,6 ‰. Эти же показатели в выборке усачей ( $n=59$ ) из чистой зоны реки Сунжа оказались значительно ниже: 0,2 ‰ составило среднее значение при минимуме 0,0 ‰ и максимуме от 0,5 ‰.

Непараметрический U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни выявил значимые различия по микроядерному тесту между усачами из Терека и Сунжи в выборке рыб усачей (*Barbus brachycephalus*, Kessler), обитающих в загрязнённой зоне р. Терек, средняя частота встречаемости эритроцитов с микроядрами составила 0,43 ‰ при размахе изменчивости от 0,2 до 0,6 ‰. Эти же показатели в выборке усачей из чистой зоны р. Сунжа оказались значительно ниже: 0,2 ‰ составило среднее значение при минимуме 0,0 ‰ и максимуме от 0,5 ‰. Непараметрический U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни выявил достоверные различия по микроядерному тесту между усачами из Терека и Сунжи ( $p<0,01$ ). Различия между усачами из условно «загрязненной» СОЗ и условно «чистой» зон (судя по средним значениям частоты встречаемости эритроцитов с микроядрами) оказались двукратными.

Таким образом, результаты МЯТ, проведенного на усаче короткоголовом, свидетельствуют о генотоксических эффектах у рыб, обитающих в загрязненной СОЗ зоне р. Терек.

Теперь рассмотрим результаты МЯТ, выполненного в тех же зонах бассейна реки Терек, на рыбе буффало, отличающейся от усача меньшей жирностью. Среднее значение частоты встречаемости эритроцитов с микроядрами в выборке буффало ( $n=55$ ), обитающих в «загрязненной» СОЗ зоне реки Терек, составило 0,14 ‰, и почти столько же – 0,15 ‰ в выборке буффало ( $n=59$ ), обитающих в «чистой» зоне реки Сунжа. Диапазон варьирования показателей МЯТ в обеих выборках от 0,00 ‰ до 0,40 ‰. Непараметрический U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни значимых различий по микроядерному тесту

между буффало из Терека и Сунжи не выявил ( $p>0,05$ ). Таким образом, в отличие от усачей, МЯТ на буффало не выявил генотоксического влияния СОЗ, загрязняющих среду обитания этого вида рыб. Правильнее будет сказать, что, в отличие от усачей, буффало не дали «биологического отклика» на загрязнение СОЗ.

Микроядерный тест в эритроцитах рыб надежно зарекомендовал себя в природном мониторинге мутагенов и в эксперименте. Высокая чувствительность и информативность микроядерного теста в эритроцитах рыбы *Astyanax bimaculatus* позволила установить генотоксичность микроцистов цианобактерий из эвтрофических озер [2]. Значимые различия по частоте эритроцитов с микроядрами и по частоте эритроцитов с аномальными ядрами обнаруживаются между интактными особями, обитающими в обычной для них среде, и особями, помещенными в водные резервуары с добавлением солей ртути [11].

Ниже представим все данные, которые мы смогли получить в системах поиска научной информации, касающиеся генотоксических эффектов СОЗ у рыб в естественных условиях. Итак, если представлять данные в хронологическом порядке, то к настоящему времени известно, что частота эритроцитов с микроядрами повышалась у молоди плотвы, которую содержали в течение 300 сут в сточных водах с СОЗами [7]. Индукция микроядер и аномалий ядер в эритроцитах тропической морской рыбы *Bathygobius soroator* в оценке генотоксичности факторов среды обитания (в полевых условиях) и в лабораторном эксперименте (с индукцией микроядер циклофосфамидом) была убедительно показана [5]. Микроядерный тест в исследовании этих авторов оказался эффективным в оценке степени загрязнения природной среды и воспроизводился в лабораторных условиях. Достоверно повышенные показатели микроядерного теста были зафиксированы в местах сброса промышленных стоков, при этом тест на аномалии ядер оказался неинформативным [5]. Вместе с тем,

в том же году микроядерный тест в эритроцитах тиляпии (*Oreochromis Niloticus*) не выявил мутагенности высококонцентрированных стоков автозаправочных станций в Бразилии даже несмотря на то, что в тестовых экспериментах произошло увеличение количества ядерных аномалий, указывающих на цитотоксичность воздействий, и увеличилась смертность рыбы [8]. Повышенные частоты возникновения эритроцитов с ядерными аномалиями, но не с микроядрами, были выявлены у рыб девяти видов, обитающих в загрязненном СОЗами пункте Восточной Амазонии [9].

Исследованные частоты встречаемости микроядер в эритроцитах семи видов рыб, обитающих в загрязненном эвотрофном озере Параноа (Бразилия), оказались различными у травоядных и хищных рыб. У хищных видов рыб частоты встречаемости микроядер в эритроцитах, а вместе с ними частоты встречаемости аномальных эритроцитов и показатели ДНК-комет ядер эритроцитов, оказались достоверно выше, чем у травоядных рыб [10]. Важно отметить, что эти данные полностью коррелируют с данными о том, что в мышцах жирной (плотоядной) рыбы диоксины накапливаются в гораздо большей концентрации, чем у травоядных рыб, обитающих в тех же водоемах, но имеющих низкий уровень жира в мышечной ткани [1]. Следовательно, для оценки генотоксичности факторов во внутренних водоемах более информативно проводить микроядерный тест в эритроцитах плотоядных рыб с высоким уровнем жира в тканях, что и было показано в нашей работе.

### Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования указывают на более высокую чувствительность и эффективность МЯТ у рыб с повышенным содержанием жира. Для биоиндикации генотоксических эффектов СОЗ, загрязняющих реки Северного Кавказа, короткоголовый усач является удобным объектом для проведения микроядерного теста.

### Библиографический список

1. Амирова, З.К. Диоксины и полихлорированные бифенилы в мышцах рыб из рек Чеченской республики / З.К. Амирова, И.Я. Шахтамиров // Биология внутренних вод. – 2013. – № 2. – С. 85-93.
2. Da Silva, R.O. Toxicity and genotoxicity in *Astyanax bimaculatus* (Characidae) induced by microcystins from a bloom of *Microcystis* sp. / R.O. Da Silva, C.K. Grisolia // Genet Mol. Biol.. – 2010. – Vol. 33, №4. – P. 750-755.
3. Korkalainen, M. Dioxin Induces Genomic Instability in Mouse Embryonic Fibroblasts / M. Korkalainen // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, №5. – P. 83-92.
4. El-Shahawi, M. An overview on the accumulation, distribution, transformation, toxicity and analytical methods for the monitoring of persistent organic pollutants / M. El-Shahawi, A. Bashammakh, W. Al-Saggaf // Atlanta. – 2010. – Vol. 5. – P. 1586-1597.
5. Galindo, T. Evaluation of genotoxicity using the micronucleus assay and nuclear abnormalities in the tropical sea fish *Bathygobius soporator* (Valenciennes, 1837) (Teleostei, Gobiidae) / T. Galindo, M. Lília Moreira // Genet. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 32, №2. – P. 394-398.
6. Rainho, C. Genotoxicity of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Nitro-Derived in Respirable Airborne Particulate Matter Collected from Urban Areas of Rio de Janeiro (Brazil), / C. Rainho // Biomed. Res. Int. – 2013. – P. 765-768.
7. Liney, K. Health Effects in Fish of Long-Term Exposure to Effluents from Wastewater Treatment Works / K. Liney // Environ. Health Perspect. – 2006. – № 114. – P. 81-89.
8. Oliveira, C. Toxicity and genotoxicity of wastewater from gasoline stations / C. Oliveira, C. Grisolia // Genet. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 32, №4. – P. 853-856.
9. Melo, K. Profile of micronucleus frequencies and nuclear abnormalities in different species of electric fishes (*Gymnotiformes*) from the Eastern Amazon / K. Melo // Genet. Mol. Biol. – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 425-429.

10. Grisolia, C. Profile of micronucleus frequencies and DNA damage in different species of fish in a eutrophic tropical lake / C. Grisolia // Genet. Mol Biol.. – 2009. – Vol. 32, №1. – P. 138-143.

11. Da Rocha, C. Studies of micronuclei and other nuclear abnormalities in red blood

cells of *Colossoma macropomum* exposed to methylmercury / C. Da Rocha // Genet. Mol. Biol. – 2011. – Vol. 34, №4. – P. 694-697.

12. UNEP Chemicals. POPs – Regulatory actions and guidelines concerning persistent organic pollutants. – United Nations Environment Programme. – Geneva, 1998. – 267 p.

**I.Ya. Shahtamirov, R.Kh. Gayrabekov, Kh.M. Moutieva, V.P. Terletskiy, V.Yu. Kravtsov**

**BIOINDICATION GENOTOXICITY OF PERSISTENT ORGANIC  
POLLUTANTS IN CHECHEN REPUBLIC. MESSAGE 2.  
MICRONUCLEUS TEST IN FISH ERYTHROCYTES**

Fish that live in inland waters are hyperaccumulators of persistent organic pollutants (POPs), which are selectively accumulated in fat tissue. To identify in vivo genotoxicity of POPs, study of induced genomic instability in fish seems to be informative, which can be determined by the micronucleus test (MT). Given the lipophilic nature of POPs, higher MT sensitivity is expected in fish with higher fat content than in less fatty fish.

The purpose of this study was to conduct micronucleus test in field conditions in fish erythrocytes differing in the percentage of fat in meat and inhabiting the POPs contaminated zone of Terek river as well as in less contaminated tribute of Sunzha river. In a sample of longhorn fish (*Barbus brachycephalus*, Kessler) living in the contaminated area of the Terek river mean frequency of erythrocytes with micronuclei was 0,43 ppm in the range of variability 0,2 to 0,6 ppm. The same parameters in a sample of pure longhorn r. Sunzha zone were significantly lower: 0,2 ppm was the mean value at a minimum of 0,0 and a maximum of 0,5 ppm. Nonparametric U-test Wilcoxon-Mann-Whitney test revealed significant differences between the micronucleus test in fish of the Terek and Sunzha rivers ( $p < 0,001$ ). Between samples of buffalo (*Ictiobus cyprinellus*, Valenciennes), having half fat content of that of longhorn and living in the same contrasting POPs waters, MT differences by the same criterion has not been identified ( $p > 0,05$ ).

Thus, the results of our study indicate on higher sensitivity and efficiency of MT in fish with higher fat content. Bioindication for genotoxic effects of POPs in North Caucasus rivers, brachycephalic barbel is a convenient target for micronucleus test.

**Key words:** *persistent organic pollutants, fish, micronucleus test, genotoxicity.*

Поступила 03.03.2014

**ФИЗИЧЕСКИЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТЫ  
ЗДОРОВЬЯ КАК ХАРАКТЕРИСТИКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ  
ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ РАЗНЫХ  
УСЛОВИЯХ ОКАЗАНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ**

<sup>1</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>РОО «Белорусское общество Красного Креста», г. Минск, Беларусь

В статье проанализированы показатели физического и психологического компонентов здоровья, характеризующих качество жизни одиноких и одиноко проживающих лиц в возрасте 60 лет и старше при разных условиях оказания медико-социальной помощи. Физический и психологический компоненты здоровья у лиц пожилого и старческого возраста свидетельствуют о том, что качество их жизни низкое независимо от условий оказания медико-социальной помощи.

**Ключевые слова:** *физический и психологический компонент здоровья, качество жизни, одинокий и одиноко проживающий в возрасте 60 лет и старше, медико-социальная помощь.*

**Введение**

В последние годы в медицине широкое распространение получили исследования, связанные с качеством жизни [1-6, 8-10]. Повышение внимания к качеству жизни отражает тенденцию отношения общества к человеку как к целостной личности. По мнению многих исследователей, особенность и ценность идеи исследования качества жизни состоит в том, что именно она открывает возможности оценки эффективности не только медицинской технологии (вмешательства), медико-социальных программ, но и функционирования здравоохранения как системы через субъективную оценку населением состояния своего здоровья и его влияния на общее качество жизни [1-11]. Качество жизни может являться чрезвычайно важным показателем функционирования системы здравоохранения в целом, ее отдельных отраслей, организаций, а также мерой результатов лечения конкретных больных, поскольку оценивается не тяжесть патологического процесса, а то, как пациент переносит свое заболевание и оценивает оказанную ему медицинскую помощь [1-3, 5, 6, 9].

Показатели качества жизни могут использоваться для оценки состояния здоровья населения, эффективности деятельности организаций, оказывающих медико-социальную помощь, дополняя такие традиционные индикаторы, как заболеваемость, смертность и другие. Широкое применение оценки качества жизни дает органам управления здравоохранения и социальной защиты инструмент для дополнительного анализа работы медицинских и социальных служб, а также для принятия решений о приоритетных направлениях финансирования и предоставления медико-социальной помощи нуждающимся [1-3, 5, 6, 9].

**Материал и методы исследования**

В 2011-2012 гг. в рамках совместного проекта Белорусского общества Красного Креста (БОКК) и Швейцарского Красного Креста «Укрепление Службы сестер милосердия БОКК» было проведено исследование, цель которого заключалась в оценке физического и психологического компонентов здоровья, характеризую-

щих качество жизни одиноких и одиноко проживающих лиц пожилого и старческого возраста (60 лет и старше) при разных условиях оказания медико-социальной помощи (МСП).

При проведении исследования использовались социологический (опрос) и статистический методы. Оценка физического (РН) и психологического (МН) компонента состояния здоровья, отражающего качество жизни человека, осуществлялась с использованием опросника SF-36 (Item Short Health Status Survey).

Исследование качества жизни осуществлялось в соответствии с принципами проведения социологических исследований с использованием стратифицированного подхода. При формировании выборки для оценки физического и психологического компонентов здоровья, характеризующих качество жизни, были определены исследуемые группы, которые отличались условиями оказания медико-социальной помощи:

- одинокие и одиноко проживающие лица в возрасте 60 лет и старше, которым медико-социальная помощь оказывалась на дому специалистами учреждений здравоохранения (поликлиника – ПК, врачебная амбулатория – ВА, амбулатория врача общей практики – АВОП) и социальной защиты (отделение социальной помощи на дому, отделение срочной социальной помощи территориального центра социального обслуживания населения – ТЦСОН);

- одинокие и одиноко проживающие лица в возрасте 60 лет и старше, обслуживаемые Службой сестер милосердия БОКК на дому;

- одинокие и одиноко проживающие лица в возрасте 60 лет и старше, которым медико-социальная помощь оказывалась в стационарных условиях специалистами учреждений здравоохранения (больница сестринского ухода БСУ, участковая больница – УБ), социальной защиты (отделения круглосуточного пребывания ТЦСОН).

Было опрошено 800 респондентов, проживающих в 4 районах Беларуси. Из анализа были исключены анкеты 20 ре-

спондентов, обусловленные неточностью заполнения. Общий объем исследования составил 780 единиц наблюдения.

В опросе приняли участие 642 респондента (82,3%), которым была оказана медико-социальная помощь на дому, в том числе 556 (71,3%) – работниками учреждений здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН), и 86 (11,0%) – медицинскими сестрами милосердия Службы сестер милосердия БОКК (ССМ БОКК). Медико-социальная помощь в стационарных условиях оказывалась 138 нуждающимся (17,7%), в том числе в учреждениях здравоохранения (больницах сестринского ухода и участковых больницах) – 85 пациентам (10,9%), в отделениях круглосуточного пребывания ТЦСОН – 53 (6,8%). Средний возраст респондентов составил 76,5 (95%ДИ 75,9 – 77,1) лет.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов исследования, в том числе методов описательной статистики, оценки достоверности. Обработка данных исследования осуществлялась с использованием пакета программ «Statistica 6,0».

### **Результаты исследования**

Уровень психологического компонента здоровья был невысоким и статистически значимо различался у пациентов при разных условиях предоставления медико-социальной помощи (Kruskal Wallis test:  $H = 24,5$ ,  $p_{\text{МН}} = 0,001$ , таблица). Психологический компонент здоровья респондентов при оказании медико-социальной помощи на дому специалистами учреждений здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН) составил 44,4 балла (95%ДИ 43,6-45,2), Службы сестер милосердия БОКК – 40,9 балла (95%ДИ 38,5-43,2). При оказании медико-социальной помощи в стационарных условиях психологический компонент здоровья у пациентов больниц сестринского ухода составил 37,4 баллов (95%ДИ 34,0-40,7), участковых больниц – 43,6 балла (95%ДИ 40,7-46,5),

отделений круглосуточного пребывания ТЦСОН – 42,1 балла (95%ДИ 39,1-45,1).

Анализ составляющих психологического компонента здоровья показал статистически значимые различия уровней психического здоровья (MH), ролевого функционирования (RE), социального функционирования (SF), жизненной активности (VT) у пациентов при разных условиях оказания медико-социальной помощи (таблица, Kruskal Wallis test,  $p=0,001$ ).

Среди составляющих психологического компонента здоровья отмечался наиболее высокий уровень психического здоровья и социального функционирования, наиболее низкий уровень жизненной активности (таблица).

Более высокий уровень психического здоровья был отмечен у пациентов, которым была оказана медико-социальная помощь на дому специалистами учреждений здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН), и составил 53,7 балла (95% ДИ 52,3-55,2), наиболее низкий у пациентов больниц сестринского ухода – 42,0 балла (95% ДИ 36,1-47,9).

Оценка уровня социального функционирования показала, что наибольшая степень ограничения социальных контактов, снижения уровня общения, связанного с ухудшением физического и эмоционального состояния, характерна для респондентов больниц сестринского ухода и достигала лишь 35,7 баллов (95%ДИ 28,6-42,8). Наиболее высокий уровень социального функционирования, а, следовательно, и более низкая степень ограничения социальных контактов отмечалась у респондентов, которым медико-социальная помощь оказывалась на дому специалистами учреждений здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН), и составил 67,7 балла (95%ДИ 65,2-70,2), участковых больниц – 63,9 балла (95%ДИ 54,8-72,9), отделений круглосуточного пребывания ТЦСОН – 60,6 балла (95%ДИ 52,9-68,3).

Наиболее высокий уровень жизненной активности, характеризующий ощущение полноты сил и энергии, отмечался у

респондентов отделений круглосуточного пребывания ТЦСОН (47,1 баллов (95%ДИ 41,8-52,4), а также у пациентов, которым была оказана медико-социальная помощь на дому специалистами учреждений здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН), и составил 46,2 балла (95%ДИ 44,8-47,7). Наиболее низкий уровень жизненной активности был отмечен у пациентов больниц сестринского ухода и достигал 32,2 балла (95%ДИ 26,1-38,4).

Уровень ролевого функционирования, характеризующий ограничения выполнения повседневной работы, обусловленного ухудшением эмоционального состояния, был различным в зависимости от условий предоставления медико-социальной помощи. При оказании медико-социальной помощи на дому специалистами учреждений здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН) данный параметр у пациентов составил 59,5 балла (95% 55,8-63,3), Службы сестер милосердия БОКК – 30,2 балла (95%ДИ 20,1-39,4). При оказании медико-социальной помощи в стационарных условиях максимальное значение уровня ролевого функционирования было отмечено у пациентов участковых больниц 68,5 балла (95%ДИ 55,1-81,9), минимальное – у пациентов отделений круглосуточного пребывания ТЦСОН и составило 35,2 балла (95%ДИ 22,7-47,8).

Следует отметить, что уровень психологического компонента здоровья пациентов был статистически значимо выше, чем физического, независимо от условий оказания медико-социальной помощи ( $p<0,05$ ).

Результаты исследования показали статистически значимые различия показателя физического компонента здоровья респондентов при разных условиях оказания медико-социальной помощи (Kruskal Wallis test,  $H=79,5$ ,  $p=0,0001$ , таблица), уровень которого был невысок и колебался от 26,3 баллов (95%ДИ 24,7 – 27,9) до 35,6 баллов (95%ДИ 34,7 – 36,4).

Наиболее низкий уровень физического компонента здоровья был отмечен у пациентов больниц сестринского ухода и со-

**Таблица – Составляющие физического (РН) и психологического (МН) компонентов здоровья респондентов (n=780) в зависимости от условий оказания медико-социальной помощи (M, 95% ДИ; в баллах)**

Условия оказания МСП, организационные структуры	Составляющие физического здоровья						Составляющие психологического здоровья						Физический и психологический компоненты здоровья	
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	MN	RE	PH	MH				
МСП в стационарных условиях:														
Отделение круглосуточного пребывания ТЦСОН (n=53)	28,7 (19,7-37,7)	29,7 (18,0-41,4)	51,6 (44,8-58,4)	40,7 (35,5-45,9)	47,1 (41,8-52,4)	60,6 (52,9-68,3)	51,8 (46,4-57,3)	35,2 (22,7-47,8)	32,6* (29,5-35,6)	42,1* (39,1-45,1)				
БСУ (n=49)	15,1 (9,9-20,2)	31,1 (19,3-42,9)	41,7 (35,4-47,9)	30,5 (25,7-35,3)	32,2 (26,1-38,4)	35,7 (28,6-42,8)	42,0 (36,1-47,9)	40,8 (27,4-54,3)	28,4* (26,2-30,5)	37,4* (34,0-40,7)				
УБ (n=36)	29,6 (19,3-39,8)	52,8 (39,2-66,3)	51,7 (42,1-61,2)	39,9 (35,7-44,2)	44,2 (38,6-49,8)	63,9 (54,8-72,9)	44,2 (38,7-49,7)	68,5 (55,1-81,9)	33,9* (30,7-37,3)	43,6* (40,7-46,5)				
МСП в нестационарных условиях (на дому):														
ССМ БОКК (n=86)	18,3 (13,8-22,8)	17,5 (9,6-25,3)	33,1 (29,1-37,2)	32,8 (29,7-35,8)	38,5 (35,3-41,7)	49,0 (42,9-55,1)	50,0 (45,9-54,2)	30,2 (20,1-39,4)	26,3* (24,7-27,9)	40,9* (38,5-43,2)				
Учреждения здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН) (n=556)	44,7 (42,2-47,1)	46,9 (43,2-50,7)	50,3 (48,3-52,3)	41,7 (40,3-43,2)	46,2 (44,8-47,7)	67,7 (65,2-70,2)	53,7 (52,3-55,2)	59,5 (55,8-63,3)	35,6* (34,7-36,4)	44,4* (43,6-45,2)				
Статистическая значимость различия, p (Kruskal Wallis test, H)	H=112,8, p=0,0001	H=45,2, p=0,0001	H=45,8, p=0,0001	H=34,9, p=0,0001	H=33,1, p=0,001	H=75,0, p=0,0001	H=23,7, p=0,001	H=44,2, p=0,0001	H=75,9, p=0,0001	H=24,2, p=0,001				

Примечание: \* – статистическая значимость различия между физическим и психологическим компонентом здоровья респондентов при разных условиях оказания МСП (p<0,05).

ставил 28,4 баллов (95%ДИ 26,2 – 30,5), и у пациентов, которым медико-социальная помощь была оказана на дому Службой сестер милосердия БОКК – 26,3 баллов (95%ДИ 24,7 – 27,9). Более высокий уровень физического компонента здоровья был отмечен у пациентов, которым медико-социальная помощь была оказана на дому специалистами учреждений здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН) и составил 35,6 баллов (95%ДИ 34,7 – 36,4).

Анализ составляющих физического компонента здоровья (физическое функционирование – PF, ролевое функционирование – RP, интенсивность боли – BP, общее состояние здоровья – GH) показал, что их уровни статистически значимо различаются в зависимости от условий оказания медико-социальной помощи (таблица). Низкие уровни составляющих физического компонента здоровья свидетельствуют о значительных ограничениях физической активности, снижении способности заниматься повседневной деятельностью, ухудшением общего состояния здоровья респондентов. Наиболее низкие уровни составляющих физического компонента здоровья были отмечены у пациентов Службы сестер милосердия БОКК и больниц сестринского ухода.

Необходимо отметить, что наиболее высокие уровни психологического и физического компонентов здоровья отмечались у пациентов, которым оказывалась медико-социальная помощь на дому специалистами учреждений здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН) и, соответственно, составляли 44,4 баллов (95%ДИ 43,6-45,2) и 35,6 баллов (95%ДИ 34,7-36,4). Более высокий уровень качества жизни данных пациентов обусловлен тем, что среди них преобладали пациенты в возрасте до 80 лет, удельный вес которых составил почти 70%.

Среди респондентов, которым медико-социальная помощь оказывалась и на дому Службой сестер милосердия БОКК и в больницах сестринского ухода, преобладали пациенты в возрасте 80 лет и старше, доля кото-

рых соответственно составляла 68,6 и 59,2%. В связи с этим уровни их психологического и физического компонентов здоровья, а, следовательно, и качество жизни были ниже.

### **Выводы**

Показатели физического и психологического компонентов здоровья пациентов статистически значимо отличались при разных условиях предоставления медико-социальной помощи. При этом их уровни были низкими как у пациентов, которым была оказана медико-социальная помощь в стационарных, так и нестационарных условиях.

Уровень психологического компонента здоровья пациентов был статистически значимо выше, чем физического, независимо от условий оказания медико-социальной помощи.

Уровень физического и психологического компонентов здоровья одиноких и одиноко проживающих лиц в возрасте 60 лет и старше свидетельствует о том, что качество их жизни низкое независимо от условий оказания медико-социальной помощи.

### **Библиографический список**

1. Малыхин, Ф.Т. Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы) / Ф.Т. Малыхин // *Качеств. клин. практика.* – 2001. – № 1. – С. 11-18.
2. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова // под ред. Ю.Л. Шевченко. 2-е изд. – М., 2007. – 320 с.
3. Подопригора, Г.М. Качество жизни пожилых людей и организация их медико-социального обслуживания / Г.М. Подопригора // *Мед. сестра.* – 2008. – № 5. – С. 15-16.
4. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В.Н. Амирджанова [и др.] // *Науч.-практ. ревматология.* – 2008. – № 1. – С. 36-48.

5. Терентьев, Л.А. Качество жизни населения региона (на примере Краснодарского Края) / Л.А. Терентьев // Вестн. С.-Петерб. ун-та. – 2009. – Сер. 11, Вып. 1. – С. 176-183.
6. Becker, M. Mental health service use and cost of care for older adults in assisted living facilities: implications for public policy / M. Becker., P.Stiles., L. Schonfeld // J. Behav. Health Serv. Res. – 2002. – Vol. 29, № 1. – P. 91-98.
7. PROQOLID, the Patient-Reported Outcome and Quality Of Life. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.proqolid.org>. – Дата доступа: 01.10.2010.
8. Prospective study of the impact of fear of falling on activities of daily living, SF-36 Scores, and nursing and home admission / R.G Cumming [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2000. – Vol. 55, № 5. – P. M299-M305.
9. Quality of institutional care of older people as evaluated by nursing staff / A.T. Iso-la [et al.] // J. Clin. Nurs. – 2008. – Vol. 17, № 18. – P. 2480-2489.
10. Quality of life in elderly people in Kashan, Iran / V. Nejati [et al.] // Middle East J. Age Ageing. – 2008. – Vol. 5, № 2. – P. 21-25.
11. Ware, J.E. Interpreting SF-36 summary health measures: a response / J.E. Ware, M. Kosinski // Qual. Life Res. – 2001. – Vol. 10, № 5. – P. 405-413.

**I.Moroz, T. Svetlovich, T. Kalinina**

**PHYSICAL AND PSYCHOLOGICAL HEALTH COMPONENTS AS CHARACTERISTICS OF QUALITY OF LIFE OF ELDERLY AND OLD PEOPLE IN VARIOUS SETTINGS OF MEDICAL AND SOCIAL CARE PROVISION**

The article presents the analysis of physical and psychological health components characterizing the quality of life of lonely and living alone people of 60 years and older in various settings of medical and social care provision. The physical and psychological health components of elderly and old people manifest the low quality of life irrespective of the settings of medical and social care provision.

**Key words:** *physical and psychological health components, quality of life, lonely and living alone people of 60 years and older, medical and social care.*

*Поступила 03.03.2014*

## ЭНДОКРИННЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ КИСТОЗНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Статья посвящена изучению фоновой патологии, изменениям эндокринного статуса в сочетании с воспалением, связи этих заболеваний с кистозными доброкачественными опухолями яичников. В ходе работы исследованы половые гормоны по фазам менструального цикла, бактериологические посевы из цервикального канала, выполнена ПЦР диагностика урогенитальных инфекций (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*). Исследования проведены на базе ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». В ходе исследований выявлены изменения в уровнях стероидных и гонадотропных гормонов, объясняющие нарушения менструального цикла и репродуктивной функции у пациенток с кистозными доброкачественными опухолями яичников. Сделаны следующие выводы: кистозные доброкачественные опухоли в большинстве случаев возникают на фоне воспалительных процессов гениталий в сочетании с генитальными инфекциями и повышенной обсемененностью условно-патогенной микрофлорой. Хронический воспалительный процесс оказывает стимулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, тем самым приводя к активности периферических эндокринных желез – яичников, надпочечников. Гормональные изменения служат предиктором воспалительных процессов гениталий. Противовоспалительное лечение дает эффект при нарушениях менструального цикла и репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** кистозные доброкачественные опухоли яичников (КДОЯ), воспалительные процессы гениталий, ановуляция, бесплодие, уровни гормонов, инфекции.

### **Введение**

Доброкачественные кистозные образования яичников составляют 30% среди всех опухолей яичников. По данным различных авторов, частота опухолей яичников возрастает и за последние 10 лет увеличилась с 6-11% до 19-25% от числа всех опухолей половых органов [1, 2, 3, 4]. Особенности анатомического и гистологического строения яичников обуславливают морфологическое многообразие опухолей в этом органе. Источниками происхождения опухолей яичников могут являться покровный эпителий, яйцеклетка и ее эмбриональные и зрелые производные, гранулезные клетки, тека-ткань, хилусные клетки, соединительная ткань, сосуды, нервы. В происхождении опухолей яичников немаловажную роль играют рудименты, со-

хранившиеся с периода эмбриогенеза (эпоофрон, пареофрон, мезонефральный, или вольфов канал, добавочные трубы). Кисты могут образовываться из фолликула, желтого тела, паровария (эпоофрона), имплантированных эндометриоидных гетеротопий [7]. Кистозные доброкачественные опухоли яичников (КДОЯ) не обладают способностью к пролиферации и образуются в результате задержки или избыточного накопления жидкости в преформированных полостях [7]. В практическом отношении из опухолевидных образований яичников наибольшее значение имеют фолликулярные кисты (83%), кисты желтого тела (5%), эндометриоидные (10%), паровариальные (10%) [7]. В последние годы проявляется интерес к изучению роли эпидемиологических факторов, определяющих

распространенность опухолей женских половых органов. Немаловажно изучение наследственности, образа жизни, перенесенных заболеваний, а также состояние гормонального, иммунологического, коагулопатического статусов [8]. Долгое время традиционно считалось, что менструальная функция при КДОЯ не нарушается. Однако данные эпидемиологических исследований говорят об обратном. В 90-х годах активно изучалось состояние гормонального фона у женщин с опухолями яичников. Исследованиями В.Н. Запорожана (1997) у 35% больных репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников отмечено снижение содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови. По данным В.И. Кулакова (2005) при КДОЯ возрастает экскреция эстрогенов с мочой, в основном за счет эстрона и эстриола. Косвенным свидетельством гиперэстрогении служит высокая частота сочетания опухолей яичников с гиперпластическими процессами в эндометрии и молочных железах. КДОЯ не характеризуются явными гормональными изменениями, за исключением СПКЯ и гормонопродуцирующих [1]. Более скрупулезное и динамическое исследование позволяет говорить о наличии нарушений гормонального гомеостаза в виде абсолютной или относительной гиперэстрогении. Очень важным является то, что степень клеточных нарушений в разных функциональных кистах яичников различна. Одни из них могут самостоятельно регрессировать, не утратили рецепторов к гормонам и отвечают на гормональное лечение, другие длительное время персистируют, утратили стероидные рецепторы и нечувствительны к гормонотерапии [6, 7]. Одним из этиологических факторов в развитии кистозных доброкачественных опухолей яичников является ассоциированная хламидийная, мико-, уреоплазменная и стафилококковая или колибациллярная инфекция, приводящая к воспалительным изменениям всех структурных компонентов яичника, что, в свою очередь, нарушает функцию яичников и приводит к

гормональному дисбалансу. На фоне воспалительных заболеваний гениталий возникают различные патологические изменения в эндокринной, иммунной, нервной и других системах женского организма, что может способствовать возникновению клеточных изменений и опухолевому росту [4, 5]. Актуальным является изучение роли инфекционного агента и, как следствие, воспаления, на гормональный фон женщин с КДОЯ.

**Целью** исследований явилось изучение фоновой патологии, изменений эндокринного статуса в сочетании с воспалением, связи этих заболеваний с кистозными доброкачественными опухолями яичников.

#### **Материал и методы исследования**

Обследовано 92 пациентки на базе ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» г. Гомеля с доброкачественными кистозными опухолями и опухолевидными образованиями яичников в возрасте от 18 до 44 лет за период с 11.01.2012 по 30.09.2012 г. Длительность основного заболевания от 2 месяцев до 6 лет. С целью подтверждения диагноза всем пациенткам проводили гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза (трансвагинальным – 7,5 МГц и трансабдоминальным – 5 МГц датчиками) на аппарате Logic 100. Протокол обследования также включал исследование половых гормонов по фазам менструального цикла, ПЦР диагностику урогенитальных инфекций (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*), бактериологические посевы из цервикального канала. На основании проведенного обследования были выделены следующие виды кистозных опухолевидных образований: кисты желтого тела – 22 пациента (23,40%), фолликулярные кисты – 34 (36,17%), эндометриоидные кисты – 15 (15,95%), поликистозные яичники – 23 (24,46%). С целью изучения гормонального статуса был исследован исходный фон гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин), стероидных гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ДГЭА) на 5-8 дни и 16-25 дни

менструального цикла. Исследование гормонов проводилось у 92 женщин (группа 1а) в образцах крови методом РИА на базе радиоиммунной лаборатории ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». При этом использованы наборы реагентов иммунологической тест-системы ХО ПИ БОХ (УП «Хозрасчетное опытное производство института биоорганической химии национальной академии наук Беларуси», IMMUNOTECH, RIA DHEA sulfate, Чехия) для определения гормонов в сыворотке крови человека методом иммунорадиометрического анализа. Пациенткам было назначено консервативное лечение в зависимости от результатов микробиологического исследования. Лечение включало следующие группы препаратов: препараты 5-нитроимидазолов, антибиотикотерапию (фторхинолоны, макролиды), антимикотические препараты, гепатопротекторы, энзимотерапию и пробиотики. Курс лечения составил от 14 до 21 дня. Контроль излеченности проводился через 2 месяца. При повторном обращении после лечения у 64 пациенток (группа 1б) были исследованы половые гормоны методом РИА, а также ПЦР диагностика выше перечисленных возбудителей и бактериологические посева. Каждой пациентке выполнено УЗИ малого таза после курса лечения. С целью контроля овуляции рекомендовано измерение базальной температуры и проведение тестов на овуляцию. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Результаты клинических и лабораторных исследований выражены в размерности Международной системы единиц (СИ) и выделены в базу данных. Статистическая обработка результатов исследований выполнена с применением программы «Statistica 6.0». При проведении статистического анализа для количественных данных первоначально определялся характер распределения (Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка). Количественные признаки, не имеющие нормального распределения, оценивали с использованием методов непараметрической статистики. Данные представлены в виде

Me, 25 и 75 квартили. Для признаков с параметрическим распределением данные представлены в виде среднего с доверительным интервалом (95%ДИ). Различия в группах вычислены с помощью U-критерия Манн-Уитни (для 2-х независимых выборок). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

При осмотре пациенток диагностирована следующая фоновая воспалительная патология: хронический сальпингоофорит с формированием гидросальпинксов, подострый сальпингоофорит, хронический цервицит, эрозия шейки матки, вульвовагинит, дисбиоз влагалища. У 27 (29,34%) пациенток имело место сочетание подострого сальпингоофорита с цервицитом, у 32 (34,78%) с кольпитом, 18 (19,56%) с дисбиозом влагалища, у 3 (3,26%) пациенток диагностированы двухсторонние гидросальпинксы, у 12 (13,06%) пациенток – подострый сальпингоофорит.

У обследованных женщин имели место миома матки у 5 (5,31%), эндометриодная болезнь (аденомиоз, перитонеальный эндометриоз) у 15 (15,95%), гиперплазия эндометрия у 7 (7,44%) пациенток. Различные изменения менструального цикла (увеличение или/и уменьшение продолжительности, интервала, количества теряемой крови) были зафиксированы у 41,5% пациенток со всеми видами кист. Продолжительность менструального цикла в группе 1а составила  $36,11 \pm 3,21$  дней, а продолжительность менструации в той же группе  $5,54 \pm 0,411$  дней. При изучении анамнеза было выявлено нарушение менструальной функции у 87 (92,51%) пациенток, включающее аменорею – 2 (2,29%), олигоменорею – 37 (42,52%), опсоменорею – 4 (4,59%), дисменорею – 17 (19,54%), гиперменорею – 23 (26,43%), меноррагии – 4 (4,59%). Для эндометриодных кист было характерно наличие мажущих выделений до/после месячных – в 40,0% случаев. Случаи нарушений менструального цикла до и после противовоспалительного лечения представлены в виде таблицы 1.

После проведенной терапии продолжительность менструального цикла в группе 1б составила  $30,47 \pm 2,71$  дней, продолжительность менструальных выделений –  $5,21 \pm 0,56$  дней. Болевой синдром присутствовал у большинства женщин с кистами и составил 78 (84,8%). При эндометриоидных, фолликулярных и кистах желтого тела боль была преимущественно тянущего характера и локализовалась внизу живота. Область иррадиации болей была обширной, а именно: нижние конечности, паховая область, прямая кишка, влагалище, боковая область живота, поясница. У женщин с кистами желтого тела и эндометриоидными болевой синдром давал иррадиацию в нижние конечности, пах, прямую кишку несколько чаще, чем в боковую область живота, поясницу. При фолликулярных кистах боль одинаково часто иррадиировала в нижние конечности, пах, прямую кишку и в боковую область живота, поясницу. Болевой синдром у 1/2 женщин появлялся без связи с какими-либо факторами, а наиболее распространенными провоцирующими факторами появления болей были физическая нагрузка (10-30%), переохлаждение (5-20%). Диспареунию отмечали 21 (23,5%) от всех обследуемых. Нарушение репродуктивной функции в виде первичного и вторичного бесплодия выявлено у 23 (24,46%) и 12 (12,76%) пациенток соответственно. С помощью тестов на овуляцию мы наблюдали восстановление овуляторных циклов у 18 (28,12%) пациенток. Маточная беременность диагностирована после лечения в группе 1б у 4 пациенток с бесплодием более 2 лет.

**Таблица 1** – Нарушение менструального цикла у пациентов 1а и 1б группы с КДОЯ

Характер нарушений	Группа 1а, n=87, абс. (%)	Группа 1б, n=64, абс. (%)
Аменорея II	2 (2,29%)	1 (1,56%)
Олигоменорея	37 (42,52%)	18 (28,12%)
Опсоменорея	4 (4,59%)	1 (1,56%)
Гиперменорея	23 (26,43%)	7 (10,93%)
Меноррагия	4 (4,59%)	0
Дисменорея	17 (19,54%)	9 (14,06%)

При ультразвуковом исследовании учитывались размеры образования, форма, характер содержимого, толщина оболочки, наличие пристеночного компонента, в некоторых случаях с подключением доплера – состояние кровотока, в зависимости от фазы менструального цикла оценка фолликулярного аппарата яичника, присутствие доминантного фолликула до и после лечения. Размеры образований варьировали от  $23 \times 24 \times 24$  мм до  $77 \times 57 \times 57$  мм. Двухсторонние опухолевые процессы имели место у 6 женщин. Фолликулярные кисты имели место у 33 (36,17%) пациентов при первичном обследовании. Эндометриоидные кисты выявлены при УЗИ в 15 (15,95%) случаях при первичном обращении пациентов. После проведенного лечения мы наблюдали уменьшение эндометриоидных образований в единичных случаях. Кисты желтого тела диагностированы при УЗИ у 22 (23,40%) исследуемых женщин. При поликистозных яичниках, мультифолликулярных яичниках имели место следующие признаки: 12 и более фолликулов с размером 2-9 мм или увеличение овариального объема более 10 см<sup>3</sup>, отсутствие доминантного фолликула [11]. Поликистоз при УЗИ выявлен у 23 (24,46%) пациенток. В 20 (22,14%) случаях имело место сочетание поликистоза с фолликулярными кистами и в 7 (7,55%) с эндометриоидными кистами яичников. У 44 (68,75%) пациенток после лечения отсутствовали ранее диагностированные кистозные образования после курса проведенной терапии. Такие результаты имели место у пациенток с кистами желтого тела и фолликулярными кистами.

Результаты анализа уровней стероидных и гонадотропных гормонов представлены в виде таблицы 2.

Как видно из таблицы 2, уровни половых гормонов не отличались от нормальных величин, однако при индивидуальном анализе выявлены различия. Уровень пролактина в сыворотке крови при кистах яичников до и после лечения не имел достоверных отличий. Уровень тестостерона отличался от исходного в группе 1а – 1,6

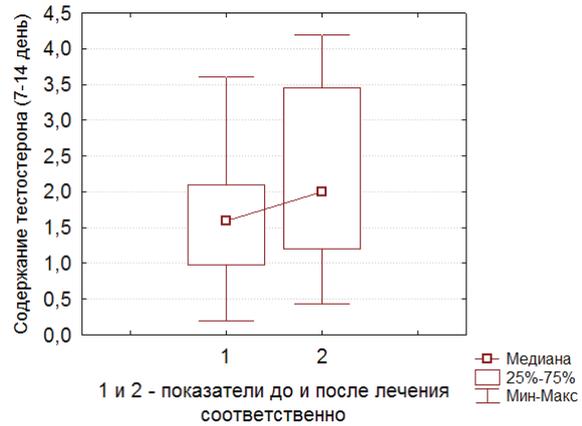
**Таблица 2 – Концентрация гормонов в сыворотке крови пациентов с КДОЯ**

Показатель, ед. измерения	Уровни половых гормонов у пациентов с КДОЯ Ме (25-75)	
	1а (n=92)	1б (n=64)
Эстрадиол, нМоль/л		
ФФ	0,27 (0,17-0,44)	0,24 (0,15-0,38)
ЛФ	0,34 (0,25-0,57)	0,35 (0,26-0,44)
Прогестерон, нМоль/л		
ФФ	3,7 (1,7-7,25)	5,7 (2,6-9,5)
ЛФ	20,6 (4,3-39,3)	13,5 (3,55-53,7)
Тестостерон, нМоль/л		
ФФ	1,6 (0,98-2,1)*	2,15 (1,2-3,5)*
ЛФ	1,55 (1,05-2,45)	2,9 (1,4-3,3)
ФСГ, мМЕ/мл		
ФФ	4,62 (3,15-6,3)	5,05 (4,1-7,0)
ЛФ	3,7 (2,6-4,7)	3,5 (2,5-4,2)
ЛГ, мМЕ/мл		
ФФ	7,4 (4,55-12,9)	8,6 (4,8-10,6)
ЛФ	9,6 (4,6-17,3)	6,3 (4,2-10,1)
ЛГ/ФСГ		
ФФ	1,81 (1,13-3,65)*	0,50 (0,28-0,62)*
ЛФ	2,75 (1,53-4,02)	0,35 (0,23-0,56)
Пролактин, нг/мл		
ФФ	8,7 (5,9-13,0)	9,0 (6,6-10,0)
ЛФ	10,4 (8,2-13,5)	9,7 (8,0-11,6)
ДГЭА, мкг/100мл		
	241 (171,6-382)	215 (170-450)

Примечание: ФФ – фолликулиновая фаза, ЛФ – лютеиновая фаза. Выделенный шрифт – показатели, превышающие норму. \* – значимые различия между группами 1а и 1б.

(0,98-2,1) нМоль/л, повысился в фолликулиновую фазу в группе 1б – 2,15 (1,2-3,5) нМоль/л, но не превысил норму (рисунок 1). Можно предположить, что повышение уровня тестостерона связано с повреждением тека-ткани яичника в процессе воспаления и уменьшением объема гранулезной ткани яичника. В результате в яичнике появляется большое количество атретических и премордиальных фолликулов и гормональный синтез смещается в сторону с преобладанием прогестерона и андрогенов яичникового генеза [10].

Имели место единичные случаи повышения уровней эстрадиола по сравнению с нормой. В группе 1а уровень эстрадиола в фолликулиновую фазу составил 0,27(0,17-0,44) нМоль/л, а в группе 1б 0,24(0,15-0,38) нМоль/л. Единичные превышения



**Рисунок 1 – Содержание тестостерона (5-8 дни менструального цикла)**

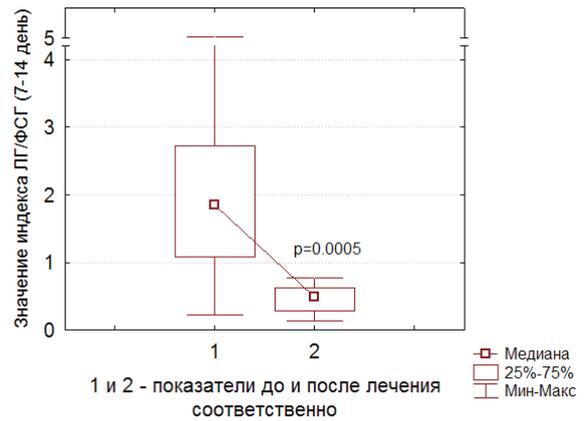
уровней эстрадиола объясняют сочетание КДОЯ с гиперпластическими процессами в эндометрии. У пациенток 1а группы с повышением прогестерона в фолликулиновую фазу 3,7(1,7-7,25) нМоль/л выявлены кисты желтого тела и нарушения менструального цикла по типу меноррагий. Это объясняется тем, что уровень прогестерона повышается в фолликулиновую фазу менструального цикла, как видно из приведенной таблицы 2. В последующем происходит снижение уровней прогестерона 20,6(4,3-39,3) нМоль/л в лютеиновую фазу менструального цикла в группе 1а (таблица 2). Таким образом, возникает гормональная дисфункция, в результате которой формируется чередование ановуляторных циклов, что приводит к формированию бесплодия [10]. Содержание дигидроэпиандростендинона (ДГЭА) в группе 1а и 1б не имели достоверных отличий, при индивидуальном анализе выявлены превышения уровней этого гормона 241(171,6-382) мкг/100мл, что, возможно, связано с активацией работы коры надпочечников в связи с воспалительными процессами гениталий и инфицированием.

Результаты анализа уровней гонадотропных гормонов представлены в таблице 2. Из приведенных данных видно, что имело место снижение содержания ФСГ в фолликулиновую фазу менструального цикла 4,62(3,15-6,3) мМЕ/мл и увеличение ЛГ 7,4(4,55-12,9) мМЕ/мл в группе 1а

и группе 1б и соответственно изменения в соотношении ЛГ/ФСГ. В группе 1а этот показатель превышал норму 2,75(1,53-4,02). После лечения мы наблюдали уменьшение результатов данного соотношения в фолликулиновую фазу ( $p=0,0005$ ) и в лютеиновую фазу ( $p=0,0009$ ) (рисунки 2-3).

Соотношения ЛГ/ФСГ косвенно свидетельствуют о том, что КДОЯ развиваются на фоне нарушений соотношений ЛГ/ФСГ, и что в яичниках с доброкачественными кистозными образованиями имеют место такие опухолевидные процессы, как поликистоз. Клинически мы имели нарушения фолликулогенеза и, как следствие, овуляции в исследуемой когорте пациентов. Для полноценного фолликулогенеза и овуляции необходимо четко определенное соотношение гонадотропинов (ЛГ/ФСГ) в условиях нормального менструального цикла не превышающее 2,5 [1]. Увеличенное соотношение ЛГ/ФСГ способствует неадекватной стимуляции яичников, следствием которой является нарушение стероидогенеза в них. Эти нарушения занимают важное место в патогенезе кистозно-атретических изменений яичника, в частности поликистоза, определяют степень выраженности клинических проявлений, а поэтому следует обратить на них особое внимание [1, 10]. После проведенного лечения и нормализации соотношения ЛГ/ФСГ, мы наблюдали восстановление менструального цикла в 25 (38,75 %) случаях. Так же на УЗИ и по тестам функциональной диагностики, тест-системам на овуляцию, диагностика последней в 18 (28,12 %) случаев.

Анализ проведенных микробиологических и молекулярно-генетических исследований показал, что хламидийная инфекция была диагностирована у 15 (16,30%), микоплазменная у 7 (7,60%), уреоплазменная у 39 (42,39%) пациенток методом ПЦР, а иммуноферментным методом с флюорисцентной детекцией продуктов распада (VIDAS, bio Merieux, Франция) – количественное определение АГ *Chlamidia* у 20 (21,73%) человек. Как известно, все виды хламидий имеют тенденцию к вызыванию стой-



**Рисунок 2 – Значение индекса ЛГ/ФСГ (5-8 день менструального цикла)**



**Рисунок 3 – Значение индекса ЛГ/ФСГ (16-25 день менструального цикла)**

ких или периодических инфекций совместно с субклиническим хроническим воспалением. Хламидии могут сохраняться в половых путях в течение длительного периода и инфекции с участием этого агента связаны с бесплодием и внематочной беременностью. Хроническое воспаление, связанное с хламидийной инфекцией, может способствовать патогенетическим процессам, которые приводят к метаболическим и гормональным нарушениям поликистозного синдрома яичников [9]. При сборе анамнеза у 12 исследуемых пациенток с КДОЯ имела место внематочная беременность, у 2 пациенток – двухсторонняя. Из 23 (25%) пациенток с поликистозными яичниками у 19 (20,65%) встречалась хламидийная, микоплазменная или уреоплазменная инфекция. При повторных исследованиях ПЦР на хламидии ДНК последних не выявлены

ни у одной из пациенток, прошедшей лечение. Уреаплазменная инфекция повторно выявлена у 5 (7,81%) женщин в группе 1б. Культуральная диагностика позволила нам провести оценку видового состава и количества типичных форм микроорганизмов. Всего получено 92 образца, из них культуральное исследование было положительным в 72 случаях. Общее количество всех полученных микроорганизмов составило 220 штаммов. За этиологически значимый титр принималось значение более  $10^4$  КОЕ. Полученные результаты подтверждают, что инфицирование условно-патогенными и патогенными микроорганизмами имеет место в большинстве случаев КДОЯ у исследуемых женщин, лишь в 11,80% посевы не имели патогенной и условно-патогенной микрофлоры. После проведенного лечения результаты бактериологических посевов неоднозначны и требуют более углубленного изучения в отдельных случаях.

#### **Выводы**

1. Кистозные доброкачественные опухоли в большинстве случаев возникают на фоне воспалительных процессов гениталий в сочетании с генитальными инфекциями и повышенной обсемененностью условно-патогенной микрофлорой. Хронический воспалительный процесс оказывает стимулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, тем самым приводя к активности периферических эндокринных желез – яичников, надпочечников.
2. Эндокринный дисбаланс имеет место при КДОЯ. Повышение эстрадиола объясняет сочетание КДОЯ с гиперпластическими процессами.
3. Повышение прогестерона в фолликулиновую фазу менструального цикла может служить маркером-предиктором воспалительного процесса в ранней диагностике воспалительных процессов в сочетании с КДОЯ.
4. Нарушение соотношений ЛГ/ФСГ свидетельствует о том, что КДОЯ развиваются на фоне, и что в яичниках с до-

брокачественными кистозными образованиями выражены такие опухолевидные процессы как поликистоз. При этом имеет место нарушение функции яичников, приводящее к ановуляции, которая, в свою очередь, является основной причиной расстройств менструального цикла и бесплодия.

5. Изменение соотношения гонадотропинов ЛГ/ФСГ после проведенного лечения может служить одним из критериев эффективности противовоспалительного лечения.
6. Противовоспалительное лечение, включающее антипротозойную, антибактериальную, ферментативную терапию инфекций, передаваемых половым путем, дает эффект при лечении фоновой воспалительной патологии гениталий и нарушений менструального цикла. Это способствует восстановлению менструального цикла и репродуктивной функции.

#### **Библиографический список**

1. Кулаков, В.И. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / В.И. Кулаков, Р.Г. Гатаулина, Г.Т. Сухих – М.: Триада –Х – 2005. – С.70-106.
2. Дубровина, С.О. Этиология, патогенез и профилактика кист яичников: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / С.О. Дубровина; Ростов на Дону. – 2007. – 47 с.
3. Николаева, И.Н. Новые подходы к диагностике и лечению ретенционных кист яичников и возможности восстановления репродуктивной функции: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / И.Н. Николаева; Благовещинск. – 2006. – 23 с.
4. Носенко, Е.Н. Некоторые вопросы классификации, эпидемиологии и патогенеза доброкачественных кистозных образований у девочек-подростков и женщин активного репродуктивного возраста / Е.Н. Носенко // Новости медицины и фармации. Гинекология. Доброкачественные образования. – 2008 (тематический номер). – С. 253.

5. Панькова, М.В. Роль специфической и неспецифической урогенитальной инфекции в развитии ургентной негнойной патологии яичника; автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / М.В. Панькова; Казань, 2007. – 37 с.
6. Опухоли и опухолевидные образования яичников и их клинические проявления / Г. М. Савельева [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2004. – № 7. – С. 65-71.
7. Соломатина, А.А. Яичниковые образования. Новые технологии в диагностике и лечении: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.01 / А.А. Соломатина; М., 2006. – 43 с.
8. Шабрина, О.В. Факторы риска. Ранняя диагностика яичниковых образований: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / О.В. Шабрина; Москва, 2008. – 26 с.
9. Chlamydia antibodies and self-reported symptoms of oligoamenorrhea and hirsutism: A new etiologic factor in polycystic ovary syndrome? / L.C. Morin-Papunen [et al.] // Fertil Steril. – 2009; 94:1799–804.
10. Кулага, О.К. Роль воспаления в формировании эндокринных расстройств в акушерстве и гинекологии/ О.К. Кулага, Ю.Е. Демидчик // Репродуктивное здоровье: тезисы IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь «Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии» Минск, 15-16 ноября 2012 г. / Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2012. – №5. – С.121-124.
11. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: учеб. пособие / О.Г. Дражина [и др.] – Минск: Адукацыя і выхаванне, 2011 – 200 с.

**O.V. Murashko, O.K. Kulaga**

#### **ENDOCRINE DISORDER IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH BENIGN CYSTIC OVARIAN TUMORS**

This article is devoted to the study of background pathology, changes in endocrine status, in combination with inflammation, the connection of these diseases with benign cystic ovarian tumors. During this work there has been investigated the sex hormones by phases of the menstrual cycle, bacterial inoculation from cervical canal, and PCR diagnostics of urogenital infections has been performed (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*). The study has been carried out on the basis of PI "RRC RM&HE". The studies have revealed changes in the levels of steroid and gonadotrophic hormones, which explain menstrual and reproductive function irregularities in patients with cystic benign ovarian tumors. The following conclusions have been made: cystic benign tumors in most cases occur because of genital inflammatory process, combined with genital infections and increased quantity by opportunistic microflora. Chronic inflammatory process has a stimulating effect on the hypothalamic-pituitary system, thus leading to the activity of peripheral endocrine glands- ovaries and adrenal glands. Hormonal changes are the predictor of genital inflammatory process. Anti-inflammatory treatment has the effect in menstrual and reproductive function irregularities.

**Key words:** *benign cystic ovarian tumors (BCOT), genital inflammatory process, anovulation, infertility, levels of hormones, infections.*

*Поступила 04.03.2014*

## ОТДАЛЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧАЭС: БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЛИКВИДАТОРОВ

*Научный центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА, г. Ереван, Армения*

Изучены показатели КЖ ликвидаторов аварии двух исследованных групп, различающихся темпом старения. Показано, что высокие оценки физического состояния у многих ликвидаторов, независимо от биологического возраста, сочетаются со сравнительно низкими оценками психического состояния. и наоборот.

Установлено, что если в более молодом возрасте значения шкалы PCS (суммарного физического здоровья) в различных возрастных категориях не отличаются, то, по прошествии 20-25 лет, они становятся значительными. Выявлена некоторая дозовая зависимость у показателей PF, BP, PCS и VT. Показано, что в группе с ускоренным темпом старения показатели ЛПА находятся в более выраженной дозовой зависимости.

Проведение дисперсионного факторного анализа показало, что в изменении показателей КЖ в основном преобладает доля влияния возрастного фактора. Только в изменении GH(T) – общего состояния здоровья, доля влияния радиационного фактора преобладает над возрастным, что, по-видимому, свидетельствует об отдаленных медицинских последствиях аварии на ЧАЭС.

Выявлено также, что на темп преждевременного старения ликвидаторов оказывают влияние как наличие сердечно-сосудистых заболеваний, их тяжесть (высокое АД), заболевания других систем, так и истощение адаптационных резервов организма, таких как эндокринная и иммунная системы.

**Ключевые слова:** радиационное воздействие, качество жизни, биологический возраст, профиль старения, дисперсионный факторный анализ.

### **Введение**

Оценка КЖ и биологического возраста (БВ) при различных патологических состояниях имеет важное значение, в частности при проведении социально-медицинских исследований с выделением факторов риска, динамическим наблюдением за группами риска, экспертизе новых методов лечения [4, 6]. Большой интерес эти вопросы приобретают и при изучении отдаленных медицинских последствий у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЛПА) [2].

По мнению ряда авторов [2, 5]. радиационное воздействие, психоэмоциональный стресс и ряд других факторов аварии на ЧАЭС способствовали снижению защитных свойств организма ликвидаторов и изменению темпов естественного ста-

рения. Поэтому выявление причин ускорения темпов старения является актуальной проблемой, особенно по прошествии 20-25 лет, когда ликвидаторы перешли в другую возрастную категорию.

В немногочисленных работах, освещающих проблему КЖ у ЛПА, отмечено значительное снижение их качества жизни по сравнению со здоровыми лицами. Исследователи указывают на резкое повышение роли физических и эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, существенную редукцию социальной активности ликвидаторов [2]. Возможно, это связано с развитием психологических расстройств в результате воздействия нескольких факторов: биологическим действием радиационного излучения, действием химических агентов в результате тушения

пожара, психической травматизацией личности в связи с неясностью влияния радиации на здоровье, неопределенностью индивидуального прогноза, недостаточной социальной защитой в пострадиационном периоде, а изменения, вносимые в законы в последующее время, сами по себе являются мощным стрессовым фактором.

**Целью настоящего исследования** явилась оценка качества жизни ЛПА 2 групп: с биологическим возрастом (БВ), превышающим календарный (КВ), и с БВ<КВ.

### Материал и методы исследования

Исследование КЖ проводилось в 2 группах ЛПА из 80 человек, отличающихся биологическим возрастом. Все ЛПА состояли на диспансерном учете в Научном центре радиационной медицины и ожогов МЗ РА и проходили ежегодное обследование. Их средний возраст составил  $56,2 \pm 1,6$ , а паспортизированная средняя доза облучения –  $10,27 \pm 4,85$  сГр.

Определение биологического возраста (БВ) осуществляли по методике, разработанной Институтом геронтологии АМН СССР, которая получила широкое распространение среди исследователей и практикующих врачей и включала клинические и функциональные тесты [3]. Были сформированы две группы: первую составили ликвидаторы с превышением БВ над календарным возрастом (КВ), а у второй – БВ < КВ. Индекс преждевременного старения (ИПС) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИПС} = (\text{БВ}/\text{КВ}) \times 100\%.$$

Расчет БВ проводили по формуле:

$$\text{БВ} = 8,425 + 0,371\text{КВ} + 0,125\text{АДс} - 0,1493\text{ЗДВ} - 0,151\text{СБ} + 0,723\text{СОЗ},$$

где БВ – биологический возраст, КВ – календарный возраст, АДс – систолическое артериальное давление (в мм рт.ст.), ЗДВ – продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха (в сек.), СБ – продолжительность статистической балансировки (в сек.), СОЗ – субъективная оценка здоровья (в у. е.), которая проводилась

соответственно тест-анкете субъективной оценки уровня здоровья [1].

Для проведения опросов с автоматическим вычислением результирующих показателей КЖ в нашем Центре были разработаны компьютерная программа, реализующая версию опросника SF-36 v2, и база данных, позволяющая сохранять результаты опросов, анкетные данные и результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований [5].

В опроснике «SF-36» 36 пунктов вопросов сгруппированы по восьми шкалам: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RF), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) и психическое здоровье (MH). В созданной нами компьютерной версии SF-36 для всех указанных шкал, наряду с первичными оценками в соответствии с инструкциями SF-36, вычислялись также две стандартизированные оценки – Z и T (или NBS – Norm Based Scores). Последняя из них является нормированной оценкой и показывает результаты опроса относительно нормативных данных SF-36 [8]. В настоящей работе приводятся значения именно T оценок шкал КЖ, которые не только более информативны, но и весьма просты в интерпретации: 50% – норма, больше 50% – выше нормы и меньше 50% – ниже нормы. Важной особенностью «T оценок» является и то, что по их значениям можно построить еще две дополнительные шкалы – суммарного физического (на основе PF, RF, BP, GH) и психического (VT, SF, RE, MH) здоровья – PCS (Physical Component Score) и MCS (Mental Component Score), имеющие обобщающий характер и играющие важную роль при интегральных оценках КЖ. Эти показатели также вычислялись разработанной электронной версией SF-36. Корректность расчетов верифицировалась с помощью онлайн калькулятора, помещенного на сайте [www.sf-36.org](http://www.sf-36.org) [7].

В качестве оптимального метода математической статистики, наиболее соответствующего изучаемому вопросу, мы использовали средние значения и достоверность различий между выборками по методу Стьюдента, устанавливали по двум или большим сопряженным рядам чисел наличие корреляционной связи между признаками, определяли формы зависимости одного признака от другого. Исследование влияния определенных факторов на измеряемые величины производили с помощью дисперсионного факторного анализа. Был произведен также кластерный анализ материала эталонным методом кластеризации – методом К-средних. Анализ данных производили с помощью ряда компьютерных программ, предназначенных для статистической обработки массивов цифровых данных. Были использованы электронная таблица Microsoft Excel и специализированные статистические пакеты Statsoft, SPSS-6 и StatGraphics Plus.

### Результаты исследования

Для изучения взаимосвязи ускоренного старения, КЖ, уровня облучения, заболеваемости мы определили средний возраст 2 групп, отличающихся по темпу биологического старения: группа 1 – с ускоренным темпом старения и группа 2 – с замедленным темпом старения (таблица 1).

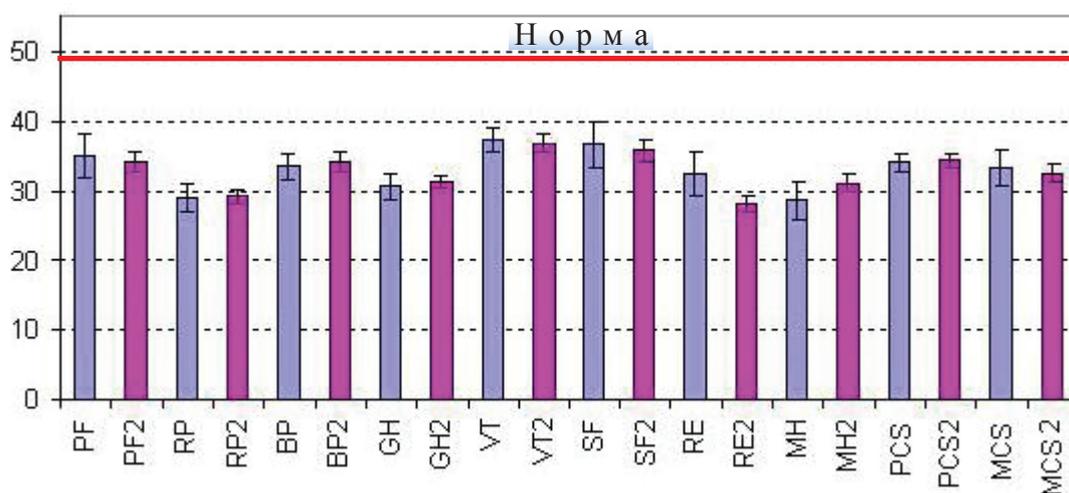
Как видно из приведенных в таблице 1 данных, группы ЛПА, будучи в одной возрастной категории, отличаются по темпу старения. Полученные данные показали, что самооценки ликвидаторов по всем восьми шкалам КЖ значительно уступают нормативным данным SF-36. Сравнительная картина «Т оценок» шкал КЖ ЛПА двух групп представлена на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, показатели всех шкал КЖ ликвидаторов находятся значительно ниже нормы, но между группами значительного различия мы не нашли (только для RE  $p < 0,5$ , для остальных шкал  $p > 0,5$ ). Вертикальные линии – стандартные отклонения оценок КЖ. Найдена регрессионная зависимость биологического возраста и показателей дополнительных шкал: PCS и MCS (рисунок 2).

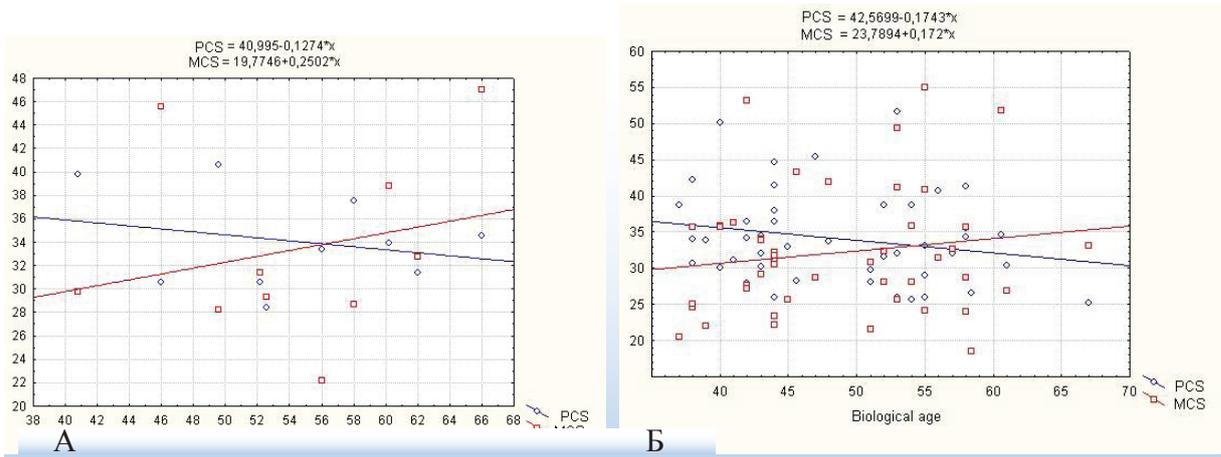
Используя метод линейной регрессии, мы получили формулы, описывающие изменение PCS и MCS у ликвидаторов с повышенным (а) и пониженным (б) значением БВ относительно КВ.

**Таблица 1** – Группы ликвидаторов с отличающимся биологическим возрастом

Группа (1) ликвидаторов БВ>КВ (лет)		Группа (2) ликвидаторов БВ<КВ (лет)	
Календарный возраст	Расчетный биологический возраст	Календарный возраст	Расчетный биологический возраст
51,5±2,13	54,3±2,42	59,4±0,96	48,6±1,13
$p > 0,5$		$p < 0,01$	



**Рисунок 1** – Т-оценки шкал SF-36 у ликвидаторов (групп 1 и 2)



**Рисунок 2** – Результаты регрессионного анализа группы 1 (а) и 2 (б)

$PCS = 40,995 - 0,1274x$   
 $MCS = 19,775 + 0,25x$   
 (с ускоренным темпом старения)

$PCS = 42,57 - 0,17x$   
 $MCS = 23,79 + 0,172x$   
 (с замедленным темпом старения)

Из рисунка 2 видно, что у многих ликвидаторов, независимо от биологического возраста, сравнительно высокие оценки физического здоровья сочетаются со сравнительно низкими оценками психического благополучия, и наоборот – низкие уровни психологического не всегда предполагают низкий уровень физического здоровья.

Было замечено также, что значения шкалы PCS (суммарного физического здоровья) разнятся не только в зависимости от того, в какой группе, связанной с темпом старения, находится ликвидатор, но и от того, к какой возрастной категории он относится (рисунок 3). Так, если в возрасте 35-40 лет эти

различия несут существенны, с возрастом они становятся достоверно отличны.

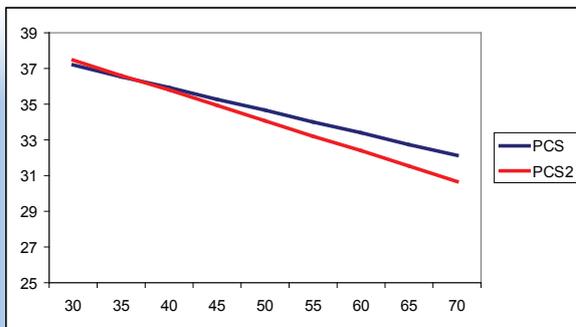
Для анализа дозовой зависимости КЖ были сопоставлены данные года пребывания ликвидаторов в зоне аварии.

На рисунке 4 представлены только те показатели КЖ (PF, BP, PCS, VT) в которых была найдена тенденция повышения Т-оценок (%) показателей КЖ в связи с годом пребывания. Кроме некоторой дозовой зависимости, мы обнаружили, что ЛПА с ускоренным темпом старения более чутко реагируют на эти изменения.

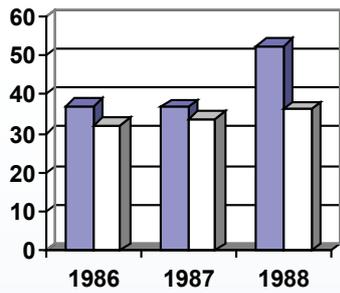
Для выявления долей влияния радиационного и возрастного факторов на показатели КЖ был проведен дисперсионный факторный анализ всех показателей КЖ в динамике. Результаты дисперсионного факторного анализа представлены на рисунке 5.

Из рисунка 5 видно, что в основном преобладает возрастной фактор, то есть в понижении КЖ основную роль играет старение. Тем не менее, есть показатель, где из этих двух факторов преобладает радиационный. Это GH(T) – общее состояние здоровья. Видимо здесь можно говорить об отдаленных медицинских последствиях аварии на ЧАЭС.

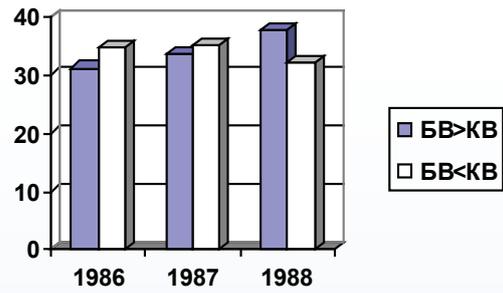
С целью проведения кластерного анализа показателей RE и MCS был применен эталонный метод кластерного анализа – метод К-средних. Произошло разделение на 2 классификационные группы (рисунок 6), т.е. разбиение исходной совокупности объектов на группы схожих, близких между собой, по RE объектов. Принадлеж-



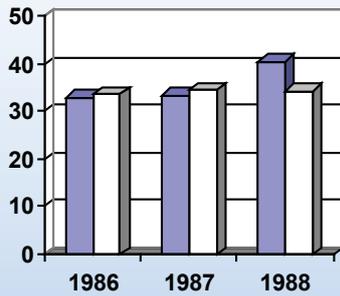
**Рисунок 3** – Зависимость показателя PCS от календарного и биологического возрастов



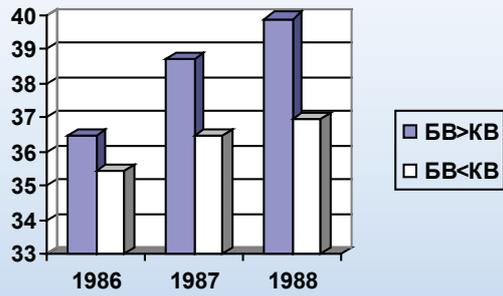
PF(T)



ВР(T)

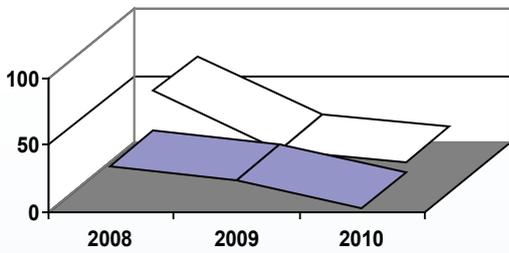


PCS



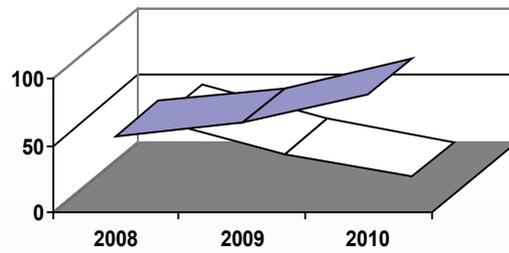
VT(T)

Рисунок 4 – Средние значения показателей КЖ ликвидаторов, побывавших в зоне аварии в 1986, 1987, 1988 гг.



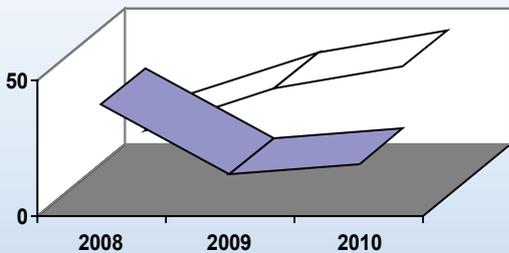
MCS

■ радиационный □ возрастной



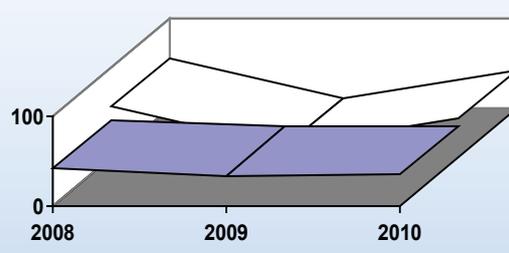
GH(T)

■ радиационный □ возрастной



RE(T)

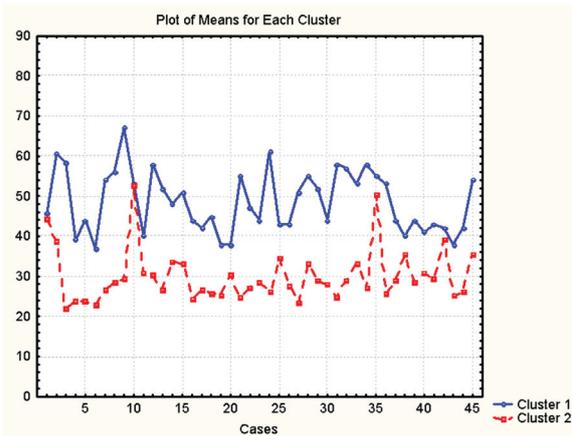
■ радиационный □ возрастной



PF(T)

■ радиационный □ возрастной

Рисунок 5 – Результаты дисперсионного факторного анализа



**Рисунок 6** – Результаты кластерного анализа

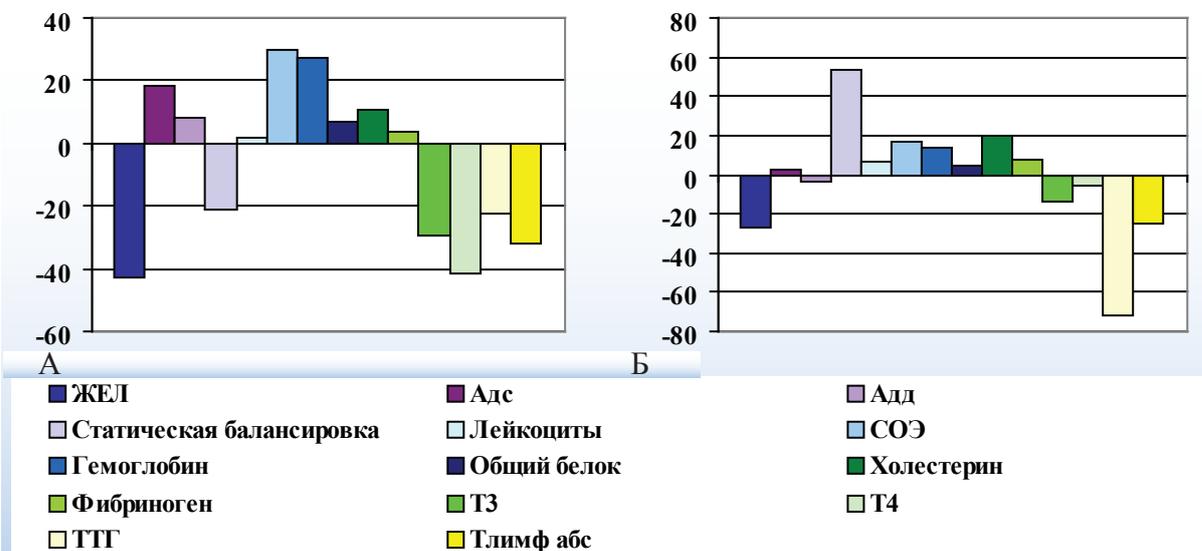
ность к одной классификационной группе (кластеру), распределенной по показателю RE, зависит от признака: биологическое старение, что подтверждает взаимозависимость показателей «биологический (а не календарный) возраст» и «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием». 87% объектов было правильно распределено по кластерам.

Для определения профиля старения важно сравнить степень старения различных систем, отобразив результат на одном графике, в виде процентов отклонения от статистической нормы (рисунок 7). Причем знак отклонения зависит от того, наблюдается повышение (+) или понижение (-) данного показателя. На рисунке 7 ото-

бражены лишь те показатели, отклонения которых были наиболее значительны.

Все показатели, перечисленные на рисунке 7, претерпели изменения относительно нормы в большей степени у ликвидаторов с превышением БВ, что свидетельствует об ускорении процессов физиологического старения этой группы. В обеих группах (БВ>КВ и БВ<КВ) из перечисленных показателей достоверно различались: систолическое артериальное давление (в I гр. –  $145,6 \pm 10,59$ ; во II гр. –  $122,5 \pm 2,85$ ), жизненная емкость легких – ЖЕЛ (в I гр. –  $63,5 \pm 3,5$ ; во II гр. –  $73,1 \pm 3,1$ ), тироксин (в I гр. –  $91,1 \pm 3,9$ ; во II гр. –  $100,1 \pm 0,75$ ), тиреотропный гормон (в I гр. –  $1,7 \pm 0,31$ ; во II гр. –  $0,62 \pm 0,24$ ) и Т лимфоциты абсол. (в I гр. –  $797,4 \pm 21,2$ ; во II гр. –  $875,1 \pm 31,13$ ). У остальных показателей, хотя и не наблюдалось достоверное отличие в двух группах ( $0,05 < p < 0,1$ ), тем не менее отмечалась стойкая тенденция к увеличению различия между ними, что подтверждается кривыми прогноза, ежегодно рассчитываемых в нашем Центре.

Таким образом, можно говорить о том, что на темп преждевременного старения ликвидаторов оказывают влияние как наличие сердечно-сосудистых заболеваний, их тяжесть (высокое АД), заболевания других систем, так и истощение адаптационных резервов организма, таких как эндокринная и иммунная системы.



**Рисунок 7** – Профиль старения групп ликвидаторов (а) – с БВ>КВ; (б) – с БВ<КВ

### **Заключение и выводы**

1. Показатели КЖ ликвидаторов аварии двух исследованных групп, различаются темпом старения. У ликвидаторов с ускоренным темпом старения наблюдается негативация субъективного восприятия физического здоровья. Высокие оценки физического состояния у многих ликвидаторов, независимо от биологического возраста, сочетаются со сравнительно низкими оценками психического состояния и наоборот.
2. Установлено, что значения шкалы PCS (суммарного физического здоровья) разнятся не только в зависимости от того, в какой группе, связанной с темпом старения, находится ликвидатор, но и от того к какой возрастной категории он относится. Так, если в возрасте 35-40 лет эти различия незначительны, с возрастом они становятся достоверно отличны.
3. Было обнаружено также, что наиболее информативными среди показателей КЖ являются RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) и MCS (суммарное психическое здоровье). Кластерный метод анализа по этим показателям позволил распределить ликвидаторов на 2 группы, различающиеся по биологическому возрасту. Выявлена некоторая дозовая зависимость у показателей RF, VP, PCS и VT. Показано, что в группе с ускоренным темпом старения показатели ЛПА находятся в более выраженной дозовой зависимости.
4. На основе проведенного дисперсионного факторного анализа показано, что в основном преобладает возрастной фактор, т.е. в понижении КЖ основную роль играет старение. В то же время, есть показатель, по которому доля влияния радиационного фактора преобладает над возрастным. Это GH(T) – общее состояние здоровья, что, по видимому, связано с отдаленными ме-

дицинскими последствиями аварии на ЧАЭС.

5. Выявлено также, что на темп преждевременного старения ликвидаторов оказывают влияние как наличие сердечно-сосудистых заболеваний, их тяжесть (высокое АД), заболевания других систем, так и истощение адаптационных резервов организма, таких как эндокринная и иммунная системы.

### **Библиографический список**

1. Белозерова, Л.М. Онтогенетический метод определения биологического возраста человека / Л.М. Белозерова // Успехи геронтологии. – 2003. – Т. 4, вып. 3. – С. 108-112.
2. Бримкулов, Н.Н. Исследование качества жизни у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Н.Н. Бримкулов, А.А. Абдуллина // Вестник КРСУ. – 2002. – № 1. – С. 25-33.
3. Войтенко, В.П. Методика определения биологического возраста человека / В.П. Войтенко, А.В. Токарь, А.М. Полюхов // «Геронтология и гериатрия». Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. – Киев, 1984. – С. 133-137.
4. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова – СПб.: Издательский дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – 320 с.
5. Сопоставительный анализ факторов и показателей качества жизни ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. / Н.М. Оганесян [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57, №2. – С. 15-25.
6. Теплякова, О.В. Исследование качества жизни ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде / О.В. Теплякова // Медицинская психология. – 2007. – Т. 8. – С. 161-168.
7. SF-36® PCS, MCS and NBS Calculator. // <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>.
8. U.S. Population Norms. // <http://www.sf-36.org/research/sf98norms.pdf>.

**N.M. Hovhannisyan, A.G. Karapetyan**

**THE REMOTE MEDICAL CONSEQUENCES OF FAILURE ON CHERNOBYL  
NPP: BIOLOGICAL AGE AND QUALITY OF THE LIFE OF LIQUIDATORS**

Indicators Quality of a life of liquidators of failure of two investigated groups differing with rate of ageing are studied. It is shown, that an appreciation of a physical condition at many liquidators, irrespective of biological age, are combined with rather low estimations of a mental condition and on the contrary. It is established, that if at the age of 35-40 years of value of scale PCS (total physical health) in various age categories do not differ, after the lapse of 20-25 years they become considerable. Some is revealed dose dependence at indicators PF, BP, PCS and VT. It is shown, that with the accelerated rate of ageing indicators of liquidators of consequences of Chernobyl NPP accident are in group in more expressed dose-dependences. Carrying out of the dispersive factorial analysis has shown, that in change of indicators Quality of a life in the basic the share of influence of the age factor prevails. Only in change GH (T) - the general state of health, the share of influence of the radiating factor prevails over age, that apparently testifies to the remote medical consequences of failure on Chernobyl NPP. It is revealed also, that rate of presenilation of liquidators influence as presence of cardiovascular diseases, their weight (high Arterial pressure), diseases of other systems, and an exhaustion of adaptable reserves of an organism, including endocrinologic, immunological systems.

*Key words: radiating influence, quality of a life, biological age, an ageing profile, the dispersive factorial analysis.*

*Поступила 26.02.2014*

**АНАЛИЗ СПЕКТРА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ РЕЦЕПТОРА  
ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ В ГРУППЕ  
ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ**

*ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь*

В статье приводятся результаты молекулярно-генетического анализа гена LDLR в группе из 48 пациентов с клиническими признаками гиперхолестеринемии. Посредством секвенирования дана характеристика распространенности редких вариантов и частых генетических полиморфизмов гена LDLR. Полученные данные являются отправной точкой для последующего исследования взаимосвязи генетических вариантов гена LDLR с развитием гиперхолестеринемии в белорусской популяции, что даст возможность выработать регионально адаптированные методы формирования групп повышенного риска развития данного заболевания.

**Ключевые слова:** гиперхолестеринемия, мутации, генетический полиморфизм, ген LDLR, полимеразная цепная реакция.

**Введение**

Сердечно-сосудистая патология в целом относится к мультифакториальным заболеваниям, в ее генезе имеют значение как наследственный компонент, так и факторы среды. Однако ряд достаточно широко распространенных форм этой патологии может быть объяснен преимущественно дефектами в одном гене. К таким формам относится семейная гиперхолестеринемия (СГ), вызванная мутациями в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Эти формы рассматриваются как моногенные по причине наличия ведущего генетического фактора риска развития ИБС у пациентов с СГ, и их распространенность в мире составляет 1 на 500 человек в общей популяции [1]. В мире проживает более 10 млн. человек с гетерозиготной формой гиперхолестеринемии [2], но в подавляющем большинстве случаев эти пациенты остаются не диагностированными по причине скрытого течения заболевания. Около 200 000 пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии умирают каждый год от ишемической болезни сердца в ран-

нем возрасте [2]. С учетом того, что медицинское вмешательство может существенно снизить прогресс заболевания, крайне актуальной является своевременная диагностика гетерозиготных форм семейной гиперхолестеринемии [3].

До недавнего времени диагностика семейных форм гиперхолестеринемии в основном была сосредоточена на измерении плазменных липопротеинов низкой плотности, выявлении ксантом сухожилий и ранней манифестации ИБС [1]. С развитием молекулярно-биологических методов исследования появилась возможность типировать гетерозиготных носителей семейных форм гиперхолестеринемии на молекулярно-генетическом уровне, что, в свою очередь, позволяет существенно уточнить диагноз, проводить семейные исследования, давать генетические рекомендации и изучать взаимосвязь генотип-фенотип.

Наиболее значимым для изучения наследственных форм гиперхолестеринемии является ген рецептора липопротеинов низкой плотности – LDLR. Всего у пациентов с семейными формами гиперхолестеринемии

было идентифицировано более 300 различных мутаций гена LDLR [4], и этот список с каждым годом увеличивается.

В мире различные мутации гена LDLR распределены неравномерно. Например, в относительно однородной популяции африканцев Южной Африки у большинства пациентов с гетерозиготной СГ встречаются всего три основные мутации [5]. В то же время в такой гетерогенной популяции, как Великобритания, вклад какой-либо выявленной мутации не превышает 1-2% от числа всех выявленных генетически отягощенных случаев [4]. Этим обусловлена необходимость проведения отдельного исследования спектра и частот встречаемости мутаций и генетических полиморфизмов гена рецептора ЛНП в белорусской популяции.

**Цель:** Посредством молекулярно-генетического скрининга дать первичную оценку полиморфизма гена LDLR в группе пациентов с клиническими признаками гиперхолестеринемии.

#### **Материалы и методы исследования**

Для проведения первичного молекулярно-генетического скрининга была сформирована группа исследования, в которую вошли 48 пациентов с клиническими признаками гиперхолестеринемии без учета семейного анамнеза заболевания. Группа включала 29 мужчин (средний возраст 51,1 года) и 19 женщин (средний возраст – 60,4 лет).

Образцы ДНК для генетического анализа выделялись из цельной венозной крови SDS-методом. Анализ проводили в пределах всей кодирующей последовательности гена LDLR (18 экзонов), а также промоторной области гена. Для проведения полимеразной цепной реакции были подобраны олигонуклеотидные праймеры, фланкирующие изучаемые фрагменты гена LDLR. Их основные характеристики представлены в таблице 1.

ПЦР проводилась в 25 мкл смеси следующего состава: 2,5 мкл 10x Hot Start PCR Buffer (200 mM Tris-HCl pH 8,3, 200 mM KCl, 50mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (Fermentas), 0,5 мкл 10mM dNTP mix (Fermentas), 0,1 мкл

каждого праймера (10 pM), 2,5 мкл 25mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1мкл Hot Start Taq Polymerase (5ед./мкл) (Fermentas), 2-5 мкл образца ДНК, вода ПЦР-качества до объема 25 мкл.

Реакцию амплификации осуществляли в приборе GeneAmp 2400 PCR System (Perkin-Elmer) по следующей программе: начальная денатурация – 5 мин. при 95°C, затем 35 циклов 1-минутной денатурации при 95°C, отжиг праймеров – 1 мин. при соответствующей температуре (Таблица 1) и элонгация 2 мин. при 72°C. В завершении – финальная элонгация 5 мин. при 72°C и охлаждение до 4°C.

Первичный генетический скрининг осуществляли методом SSCP-PCR с электрофоретической детекцией в 12% неденатурирующем полиакриламидном геле и окраской серебром.

Идентификация выявленных в результате SSCP-анализа полиморфизмов осуществлялась методом прямого секвенирования с прямым и обратным праймерами при помощи генетического анализатора AB 3500.

#### **Результаты исследований**

Для изучения генетического разнообразия в пределах гена LDLR сформирована группа пациентов с признаками гиперхолестеринемии. Состав группы с указанием клинического диагноза и результатов лабораторных исследований (общий холестерин, липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицериды и коэффициент атерогенности) приведены в таблице 2.

В ходе проведенного первичного молекулярно-генетического скрининга в группе пациентов с гиперхолестеринемией был выявлен ряд конформационных полиморфизмов. Данные изменения были зафиксированы в 10 различных экзонах гена LDLR. Последующий генетический анализ, проведенный посредством прямого секвенирования, позволил идентифицировать каждый случай конформационного полиморфизма. Результаты данного анализа представлены в таблице 3.

**Таблица 1** – Набор олигонуклеотидных праймеров для проведения ПЦР

№ п/п	Название праймера	Нуклеотидная последовательность 5'-3'	Длина фрагмента, п.н.	Температура отжига, С°
1	LDLR_Pr_F	CAGCTCTTCACCGGAGACC	278	54
2	LDLR_Pr_R	ACCTGCTGTGTCTCTAGCTGG		
3	LDLR_1_F	CACATTGAAATGCTGTAAATGACG	215	58
4	LDLR_1_R	СТАТТCTGGCGCCTGGAGCAAGC		
5	LDLR_2_F	TTGAGAGACCCTTTCTCCTTTTCC	184	59
6	LDLR_2_R	TGCATATCATGCCCAAAGGGG		
7	LDLR_3_F	TTCCTTTGAGTGACAGTTCATCC	196	56
8	LDLR_3_R	GATAGGCTCAATAGCAAAGGCAGG		
9	LDLR_4A_F	GTTGGGAGACTTCACACGGTGATGG	356	62
10	LDLR_4A_R	ACTTAGGCAGTGGAAGCTCGAAGGCC		
11	LDLR_4B_F	CCCCAGCTGTGGGCCTGCGACAACG	269	62
12	LDLR_4B_R	GGGGGAGCCCAGGGACAGGTGATAG		
13	LDLR_5_F	AGAAAATCAACACACTCTGTCTCTG	180	58
14	LDLR_5_R	GGAAAACCAGATGGCCAGCG		
15	LDLR_6_F	TCCTCCTTCCTCTCTCTGGC	179	56
16	LDLR_6_R	TCTGCAAGCCCGCTGCACCG		
17	LDLR_7_F	GGCGAAGGGATGGGTAGGGG	236	57
18	LDLR_7_R	GTTGCCATGTCAGGAAGCGC		
19	LDLR_8_F	CATTGGGGAAGAGCCTCCCC	220	66
20	LDLR_8_R	GCCTGCAAGGGGTGAGGCCG		
21	LDLR_9_F	CCCCTGACCTCGCTCCCCGG	224	66
22	LDLR_9_R	GCTGCAGGCAGGGGCGACGC		
23	LDLR_10_F	ATGCCCTTCTCTCCTCCTGC	278	58
24	LDLR_10_R	AGCCCTCAGCGTCGTGGATA		
25	LDLR_11_F	TCCTCCCCCGCCCTCCAGCC	194	66
26	LDLR_11_R	GCTGGGACGGCTGTCCTGCG		
27	LDLR_12_F	GCACGTGACCTCTCCTTATCCACTT	209	56
28	LDLR_12_R	CACCTAAGTGCTTGCATCTCGTACG		
29	LDLR_13_F	GTCATCTTCCTTGCTGCCTG	217	62
30	LDLR_13_R	TTCCACAAGGAGGTTTCAAGGTTGGGGGGG		
31	LDLR_14_F	AAATTTCTGGAATCTTCTGG	288	59
32	LDLR_14_R	GCAGAGAGAGGCTCAGGAGG		
33	LDLR_15_F	CCTGACTCCGCTTCTTCTGCCCCAG	203	60
34	LDLR_15_R	CGCAGAAACAAGGCGTGTGCCACAC		
35	LDLR_16_F	CCTTCCTTTAGACCTGGGCC	173	58
36	LDLR_16_R	CATAGCGGGAGGCTGTGACC		
37	LDLR_17_F	GGGTCTCTGGTCTCGGGGGC	240	58
38	LDLR_17_R	GGCTCTGGCTTTCTAGAGAGGG		
39	LDLR_18_F	TCCGCTGTTTACCAATTGTTGGCAG	126	57
40	LDLR_18_R	AATAAAACAAGGCCGCGAGGTCTC		

В целом в группе исследования было выявлено 18 случаев редких вариантов гена LDLR у 14 пациентов. У четырех пациентов (GH2, GH16, GH36 и GH46) было выявлено по 2 различных варианта, отличающихся от «дикого» типа (таблица 3).

Следует отметить, что в ряде случаев изменения выявлены в интронной (некодирующей) части LDLR, что исключает какой-либо

клинических эффект. В одном случае у пациента (GH16) из числа тех, у кого было выявлено 2 различных варианта, оба изменения первичной структуры были выявлены в интронной части. У пациента GH02 было выявлено одно изменение в интронной части, а второй вариант характеризовался как синонимическая замена, не приводящая к изменению структуры белка. Отмечен также случай

Таблица 2 – Клиническая информация о пациентах

№ п/п	ID	Пол	Возраст	Диагноз	Общий холест	ЛПВП	ЛПНП	ТГ	ЛПОНП	КА
1	GH001	М	36	АГ 2 ст., риск 3	5,60	1,08	3,01	8,12	3,69	4,20
2	GH002	М	57	АГ 3 ст., риск 4	6,60	1,00	3,12	3,03	1,38	5,60
3	GH003	Ж	62	АГ 2 ст., риск 4	7,30	1,37	4,22	2,46	1,12	4,30
4	GH004	Ж	62	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	6,80	1,04	4,56	1,77	0,80	5,50
5	GH005	М	57	ИБС, АГ 2 ст., риск 4	5,90	1,47	4,35	0,88	0,40	3,00
6	GH006	Ж	58	ИБС, АГ 2 ст., риск 3	6,40	1,12	3,74	2,15	0,98	4,70
7	GH007	М	60	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	7,00	1,25	3,89	2,54	1,15	4,60
8	GH008	М	56	ИБС, АГ 2 ст., риск 4	6,60	1,38	1,62	1,66	0,75	3,80
9	GH009	Ж	52	АГ 2 ст., риск 2	67,00	1,80	3,99	2,00	0,91	
10	GH010	М	56	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	57,00	1,58	1,38	1,08	0,49	2,60
11	GH011	М	62	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	6,30	1,30	1,21	2,33	1,06	3,80
12	GH012	М	33	АГ 2 ст., риск 2	6,40	1,37	3,31	2,47	1,12	3,70
13	GH013	М	50	АГ 2 ст., риск 2	7,50	1,81	1,66	2,03	0,92	3,10
14	GH014	М	35	АГ 3 ст., риск 4	6,40	1,60	0,88	2,86	1,30	3,00
15	GH015	М	57	ИБС, АГ 2 ст., риск 3	5,10	1,01	1,05	1,77	0,80	4,00
16	GH016	М	59	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	6,40	1,24	1,89	1,00	0,45	4,20
17	GH017	М	56	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	6,70	1,03	1,25	2,93	1,33	5,50
18	GH018	М	54	АГ 2 ст., риск 3	6,10	1,36	0,94	2,68	1,22	3,50
19	GH019	Ж	67	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	7,40	1,36	4,94	1,10	0,50	4,00
20	GH020	М	51	ИБС, АГ 1 ст., риск 4	5,00	1,47	1,13	1,05	0,48	2,40
21	GH021	Ж	61	АГ 3 ст., риск 4	5,90	1,75	1,29	1,32	0,60	2,40
22	GH022	М	61	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	7,10	1,46	1,52	2,29	1,04	3,90
23	GH023	М	55	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	7,70	1,49	5,29	2,16	1,49	
24	GH024	М	55	АГ 2 ст., риск 2	6,60	1,52	1,42	1,95	0,89	3,30
25	GH025	Ж	70	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	5,00	1,06	0,96	1,87	0,85	3,70
26	GH026	М	53	АГ 2 ст., риск 3	6,30	1,30	1,47	1,46	0,66	3,60
27	GH027	М	59	ИБС, АГ 2 ст., риск 4	5,70	1,26	0,88	6,38	2,90	3,50
28	GH028	М	48	АГ 2 ст.	8,30	6,90	1,19	2,42	1,10	4,80
29	GH029	М	43	АГ 2 ст., риск 3	6,60	1,29	1,71	1,54	0,70	4,10
30	GH030	Ж	60	ИБС, АГ 1 ст., риск 4	7,50	1,51	1,87	1,87	0,85	4,00
31	GH031	Ж	48	АГ 2 ст., риск 4	7,00	1,15	1,73	2,05	0,93	5,10
32	GH032	М	39	АГ 3 ст., риск 4	5,60	1,29	0,04	4,22	1,92	3,30
33	GH033	М	44	АГ 3 ст., риск 4	6,70	2,02	1,64	0,97	0,44	2,30
34	GH034	Ж	56	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	6,20	1,68	1,16	1,86	0,85	2,60
35	GH035	Ж	53	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	5,00	1,42	1,06	1,24	0,56	2,50
36	GH036	Ж	65	ИБС, АГ 2 ст., риск 4	3,70	1,29	0,71	0,85	0,39	1,90
37	GH037	Ж	60	АГ 2 ст., риск 3	7,00	1,65	4,53	1,80	0,82	3,20
38	GH038	М	40	АГ 2 ст., риск 3	6,70	1,22	1,09	3,08	1,40	5,70
39	GH039	М	41	АГ 2 ст., риск 3	4,50	0,78	0,04	3,63	1,65	4,80
40	GH040	М	51	АГ 1 ст., риск 2	6,00	1,06	0,50	3,85	1,75	4,70
41	GH041	Ж	53	АГ 3 ст., риск 4	6,20	1,04	1,36	2,17	0,99	5,00
42	GH042	М	58	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	8,30	1,36	5,76	2,60	1,18	5,10
43	GH043	М	38	АГ 3 ст., риск 4	4,10	0,80	1,78	3,34	1,52	4,10
44	GH044	Ж	60	ИБС, АГ 2 ст., риск 3	7,50	4,69	0,67	1,47	2,14	2,50
45	GH045	Ж	48	АГ 3 ст., риск 4	6,30	1,37	4,26	1,47	0,67	3,60
46	GH046	Ж	55	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	6,80	1,85	4,50	0,99	0,45	2,70
47	GH047	Ж	74	ИБС, АГ 2 ст., риск 4	4,25	1,31	2,27	1,36	0,62	2,20
48	GH048	Ж	55	АГ 3 ст., риск 4	5,30	1,90	2,75	1,43	0,65	1,80

**Таблица 3** – Характеристика генетических вариантов гена LDLR, выявленных в группе пациентов с гиперхолестеринемией

№	Образец	Фрагмент гена	Код в dbSNP и др БД	Позиция в NC_000019.9:	Позиция в NM_000527.4:	Позиция в NP_000518.1	Изменение аминокислоты	Тип изменения
Редкие варианты								
1	GH17	04 экзон	CM012620	g.11216124C>T	с.729C>T	p.Pro181Leu	P [Pro] → L [Leu]	missense
2	GH46	06 экзон	CM045063	g.11218101G>A	с.1038G>A	p.Cys284Tyr	C [Cys] → Y [Tyr]	missense
3	GH16	07 экзон	rs2738442	g.11221454T>C	с.1060+7T>C	-	-	intronic
5	GH18	07 экзон	rs2738442	g.11221454T>C	с.1060+7T>C	-	-	intronic
4	GH16	07 экзон	rs12710260	g.11221457G>C	с.1060+10G>C	-	-	intronic
6	GH12	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
7	GH20	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
8	GH29	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
9	GH36	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
10	GH43	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
11	GH44	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
12	GH46	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
13	GH02	10 экзон	rs147896205	g.11224397C>T	с.1545C>T	p.Asn515=	N [Asn] → N [Asn]	cds-synon
14	GH36	11 экзон	rs5929	g.11226800C>T	с.1617C>T	p.Pro539=	P [Pro] → P [Pro]	cds-synon
15	GH45	11 экзон	rs5929	g.11226800C>T	с.1617C>T	p.Pro539=	P [Pro] → P [Pro]	cds-synon
16	GH13	13 экзон	rs5926	g.11230842C>T	с.1920C>T	p.Asn640=	N [Asn] → N [Asn]	cds-synon
17	GH02	14 экзон	rs72658867	g.11231203G>A	с.2140+5G>A	-	-	intronic
18	GH09	17 экзон	rs183496025	g.11240173G>A	с.2390-16G>A	-	-	intronic
Частые генетические полиморфизмы								
1		12 экзон	rs688	g.11227602C>T	с.1773C>T	p.Asn591=	N [Asn] → N [Asn]	cds-synon
2		13 экзон	rs5925	g.11230881T>C	с.1959T>C	p.Val653=	V [Val] → V [Val]	cds-synon

(GH36), когда один вариант изменений выявлен в интронной части, а второй представлял собой миссенс-мутацию, приводящую к изменению кодирующей последовательности аминокислоты и потенциально имеющую клиническое значение. В одном случае у пациента GH46 оба изменения представляли собой миссенс-мутации (таблица 3).

В половине выявленных случаев генетические варианты представляли собой миссенс-мутации. Среди них наиболее распространенной оказалась мутация с.1171G>A (p.Ala391Thr), приводящая к замене аланина на триптофан в 391 кодоне гена LDLR. Данный тип изменения выявлен у 7 различных пациентов, в то время как, в соответствии с имеющимися литературными данными, этот генетический вариант в общей популяции встречается с частотой менее 1%.

Кроме редких вариантов гена LDLR, в нашем исследовании выявлены два частых

генетических полиморфизма, локализованных в 12-м (с.1773C>T) и 13-м (с.1959T>C) экзонах LDLR. Данные полиморфизмы по информации, имеющейся в соответствующей базе данных SNP, распространены в общей популяции с частотой 28-30%. Оба эти варианта представляют собой синонимические замены.

### Заключение

В результате проведенного первичного генетического скрининга пациентов с гиперхолестеринемией дана характеристика распространенности редких вариантов и частых генетических полиморфизмов гена LDLR. Полученные данные являются отправной точкой для последующего исследования взаимосвязи генетических вариантов гена LDLR с развитием гиперхолестеринемии в белорусской популяции, что даст возможность выработать региональ-

но адаптированные методы формирования групп повышенного риска развития данного заболевания.

Данная работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» (договор № 1.2.48 от 03.01.2013 г.).

#### **Библиографический список**

1. Familial hypercholesterolemia / Goldstein [et al.] // In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors The metabolic basis of inherited disease, 7th ed. New York. – McGraw-Hill. – 1995. – P. 1981-2030.
2. MED PED: an integrated genetic strategy for preventing early deaths / Williams

[et al.] // In: Berg K, Boulyjenkow V, Christen Y, editors. Genetic approaches to noncommunicable diseases. – Heidelberg: Springer. – 1995. – P. 35-45.

3. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens / Kane [et al.] // J Am Med Assoc. – 1990. – V. 264. – P. 3007-3012.

4. Spectrum of LDL-receptor gene mutations in heterozygous familial hypercholesterolemia / Day [et al.] // Hum Mutat. – 1997. – № 10. – P. 116-127.

5. The molecular basis and diagnosis of familial hypercholesterolemia in South African Afrikaners Kotze [et al.] // Ann Hum Genet. – 1991. – № 55. – P. 115-121.

**A. Silin, A. Korotaev, V. Martinkov, A. Silina,  
T. Kozlovskaya, I. Tropashko, S. Martynenko**

#### **SPECTRUM ANALYSIS OF GENETIC VARIANTS OF LOW DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR IN THE GROUP OF PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA**

The article presents the results of molecular genetic analysis of LDLR gene in a group of 48 patients with clinical signs of hypercholesterolemia. By sequence analysis we have given a characteristic of prevalence of rare variants and frequent genetic polymorphisms of LDLR gene. The obtained data are the starting point for further studies on the correlation of genetic variants of LDLR gene with the development of hypercholesterolemia in the Belarusian population, thereby enabling us to make regionally adapted methods of forming groups of high risk disease development.

**Key words:** hypercholesterolemia, mutations, genetic polymorphisms, LDLR gene, polymerase chain reaction.

*Поступила 04.03.2014*

## ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ЗНАЧИМЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КРИТЕРИИ В ДИАГНОСТИКЕ АДЕНОМЫ ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

Представлены результаты ультразвукового исследования 125 пациентов с первичным гиперпаратиреозом и 40 пациентов с патологией лимфоузлов. Выявлено, что наиболее значимыми сонографическими признаками, позволяющими дифференцировать аденому и гиперплазию паращитовидной железы, являются: объем, форма, структура и тип васкуляризации образования. Основными ультразвуковыми признаками, отличающими аденому от лимфатических узлов при лимфаденопатии, являются форма, объем, количество образований, наличие симптома «сосудистой дуги», наличие «центральной гиперэхогенной зоны» и область вхождения «афферентной артерии».

**Ключевые слова:** паращитовидная железа, аденома паращитовидной железы, гиперплазия паращитовидной железы, лимфатический узел, ультразвуковое исследование.

### Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – заболевание, обусловленное развитием аденомы, первичной гиперплазии, реже – рака одной или нескольких паращитовидных желез (ПЩЖ), функция которых характеризуется повышенной продукцией и секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ), а также уменьшением зависимости от регулирующего влияния внеклеточного кальция [1]. Наиболее частой причиной ПГПТ является аденома, которая встречается в 80- 85% случаев [2, 3]. Аденома ПЩЖ – доброкачественное новообразование. В 77-88% случаев поражается одна из ПЩЖ, и аденома носит солитарный характер, реже в 3-5% встречаются множественные аденомы [3]. Согласно современным данным, развитие аденомы ПЩЖ связывают с двумя типами мутаций: мутация в митотическом контроле и мутация механизма конечного контроля секреции ПТГ внеклеточным кальцием [4]. Мутантная клетка имеет повышенную секреторную активность и даёт новый клон клеток, количество которых неуклонно увеличивается, приводя к аденоме, обладающей в некоторых случаях автономной гиперсекрецией гормона [4].

Автономная продукция ПТГ измененной ПЩЖ приводит к развитию гиперпаратиреоза.

Среди методов предоперационной топической диагностики образований ПЩЖ большое значение придается ультразвуковому исследованию (УЗИ) [1, 5]. При проведении УЗИ аденома может лоцироваться как образование пониженной эхогенности. Форма аденомы чаще округлая или овальная, с ориентацией длинной оси образования в кранио-каудальном направлении. Контуры образования ровные, с наличием гиперэхогенной капсулы. Структура, как правило, однородная, однако иногда в образовании могут определяться участки кистозной дегенерации и кальцификация [6]. Использование доплерографии помогает визуализировать измененную ПЩЖ. В литературных источниках предлагаются различные варианты оценки васкуляризации аденом. Как правило, такая оценка носит описательный характер и основывается на регистрации кровотока в различных отделах (центральных или периферических) образования [7, 8]. В режиме цветового и энергетического доплеровского картирования можно так же лоцировать афферентную артерию

[6, 9], входящую в железу в одном из полюсов, так называемый симптом «ветки», или выявить симптом «сосудистой дуги» – артерию, проходящую над измененной ПЩЖ. К сожалению, данные симптомы встречаются не у всех пациентов, так сосудистую ножку опухоли можно выявить примерно в 83% случаев [9], а симптом «сосудистой дуги» – в 63% [9, 10]. Отсутствие четких диагностических критериев приводит к тому, что при УЗИ за аденому могут ошибочно приниматься какие-либо другие образования. При доброкачественной аденопатии, при метастатическом поражении лимфатические узлы (ЛУ) могут визуализироваться в типичных местах расположения измененных ПЩЖ [11, 12] и иметь схожую сонографическую картину [13, 14]. Кроме того, затруднительна дифференциальная диагностика аденом ПЩЖ от лимфоузлов при гиперплазии лимфоидной ткани, связанной с аутоиммунной патологией ЩЖ [15].

Для аденоматозной гиперплазии ПЩЖ так же не выявлены четкие ультразвуковые диагностические критерии. Схожесть морфологических изменений при аденоме и гиперплазии крайне затрудняет возможность их дифференциальной диагностики с использованием УЗИ [11].

**Цель:** выявить и оценить основные ультразвуковые признаки, характерные для аденомы парашитовидной железы при дифференциальной диагностике аденомы с гиперплазией парашитовидной железы и с лимфатическими узлами при лимфаденопатии.

#### **Материал и методы исследования**

Для оценки возможностей ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике аденомы и гиперплазии ПЩЖ, а так же аденомы ПЩЖ и ЛУ при лимфаденопатии было обследовано 125 пациентов с ПГПТ и 40 пациентов с патологией ЛУ, обратившихся в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Для выявления дифференциальных ультразвуковых признаков аденомы и ЛУ было сформировано 2 группы пациентов:

74 пациента с аденомой ПЩЖ (8 мужчин и 66 женщин, медиана возраста составила 52 года (47,0; 60,0)) и 40 пациентов с патологией ЛУ (мужчин – 8, женщин – 32 медиана возраста – 51,0 год (44,0; 56,0)).

Обязательным условием включения в исследуемые группы было наличие результатов цитологического исследования пунктата после выполнения тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии выявленных образований.

Для выявления значимых ультразвуковых признаков в дифференциальной диагностике аденомы и гиперплазии было обследовано 125 пациентов с ПГПТ. У 115 человек выявлялось солитарное образование, у 10 пациентов поражение ПЩЖ было множественным. Медиана возраста пациентов с одиночным образованием составила 54 года (47,0; 61,0), среди пациентов было 7 мужчин и 108 женщин, медиана возраста пациентов с множественными образованиями составила 52 года (47,0; 61,0), 3 мужчины и 7 женщин. Всем пациентам с ПГПТ была выполнена паратиреоидэктомия. На основании заключения гистологического исследования удаленной ПЩЖ образования были отнесены в группу к аденомам или гиперплазиям.

Для определения функциональной активности образований ПЩЖ всем исследуемым пациентам проводилось определение концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови хемилюминесцентным методом с использованием анализатора ARCHITECT i2000 SR, ABBOTT, производства США, коммерческих реагентов «Intact PTH», ABBOTT, США. Нормальные показатели ПТГ в интервале 15,0-68,3 пг/мл. Определялись уровни ионизированного и общего кальция, нормальные показатели в интервале 0,98-1,3 ммоль/л и 2,10-2,65 ммоль/л соответственно.

Ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате «VOLUSON-730 EXPERT», производства General Electric, США, с использованием линейного мультисигментного датчика с частотой 7,5-12,5 МГц.

При УЗИ оценивали следующие параметры: количество образований (одиночное, множественные), форма (округлая, эллипсоидная), контур (ровный, неровный). Измерялись три линейных размера во взаимно перпендикулярных плоскостях и объем. Объем рассчитывается по формуле для расчета объема трёхосного эллипса  $V = W \times D \times L \times 0,524$ , где W, D, L – соответственно ширина, толщина и длина образования, 0,524 – коэффициент поправки на эллипсоидность. Оценивались структура образования (однородная, неоднородная за счет участков кистозной дегенерации, фиброза или кальцинатов), экзогенность (гипо- или изоэхогенное), наличие или отсутствие центральной гиперэхогенной зоны в образовании. Определялось отсутствие или наличие афферентной артерии, ее вхождение в области полюса или в области среднего сегмента, наличие симптома «сосудистой дуги». Васкуляризация образования оценивалась следующим образом: отсутствие васкуляризации, очаговый кровоток в центре или на периферии образования, усиленный кровоток в центре или на периферии, усиленный центральный и периферический кровоток.

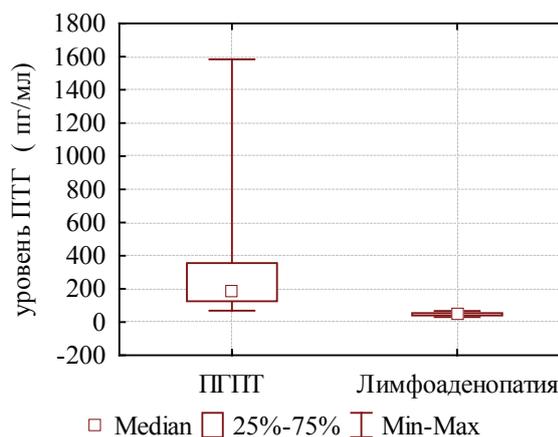
Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Проверка на соответствие распределения нормальному закону проводилась с использованием теста Шапиро-Уилкса. Распределение в группах отличалось от нормального, сравнительный анализ между двумя группами проводился с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и  $\chi^2$  Пирсона. Значения в таблицах представлены медианой (Me) и первым/третьим квартилями ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

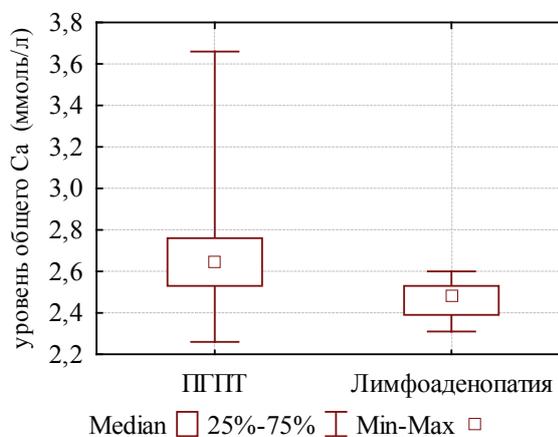
Сравниваемые группы с патологией ЛУ и образованиями ПЩЖ были однородны по полу и возрасту. Медиана уровня ПТГ в группе пациентов с ПГПТ составила 187,55 (125,90; 355,80) пг/мл, уровня общего кальция (Ca) 2,65 (2,53; 2,76) ммоль/л,

ионизированного кальция ( $Ca^{++}$ ) – 1,32 (1,27; 1,37) ммоль/л. У пациентов с лимфаденопатией медиана уровня ПТГ составила 45,45 (40,45; 54,20) пг/мл, уровня общего кальция (Ca) (2,39; 2,53) 2,48 ммоль/л, ионизированного кальция ( $Ca^{++}$ ) – 1,18 (1,08; 1,20) ммоль/л. По уровню паратгормона, по показателям общего и ионизированного кальция в группах выявлены высокозначимые статистические различия ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 1-2).

У 74 пациентов с ПГПТ выявлено 93 образования: у 60 пациентов (81%) образование было одиночным, у 14 пациентов (19%) определялось множественное поражение ПЩЖ. У 40 пациентов с патологией ЛУ выявлено 83 образования: у 10 паци-



**Рисунок 1** – Различия по уровню ПТГ в группах пациентов с лимфаденопатией и ПГПТ



**Рисунок 2** – Различия по уровню общего кальция в группах пациентов с лимфаденопатией и ПГПТ

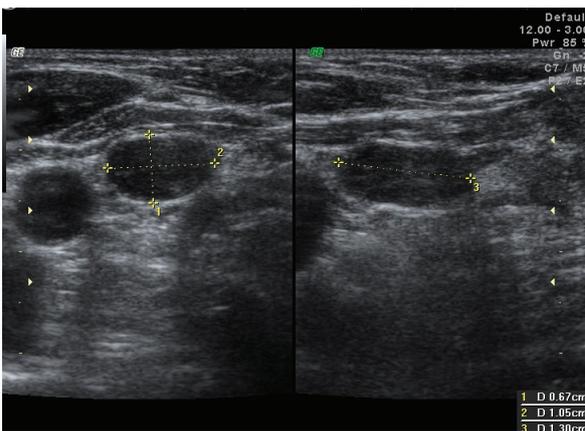
ентов (25%) определялось одиночное образование, у 30 пациентов (75%) визуализировались множественные измененные ЛУ. Средний объем образований ПЩЖ составил 1,13 (0,46; 2,35) см<sup>3</sup>, объем ЛУ – 0,18 (0,13; 0,33) см<sup>3</sup>. При сонографии круглая форма среди образований ПЩЖ определялась в 15% случаев, овоидная – в 85%. Круглая и овоидная форма ЛУ определялись в 51% и в 49% соответственно. Симптом «артериальной дуги» был выявлен в 66% случаях при образованиях ПЩЖ и не определялся при исследовании ЛУ. Центральная «гиперэхогенная зона» лоцировалась в 10% при сонографии ЛУ и не была выявлена при исследовании ПЩЖ. Вхождение афферентной артерии в области полюса образования чаще встречалось в

ПЩЖ – 86%. В измененных ЛУ афферентная артерия в 78% случаях лоцировалась в центральных отделах образования.

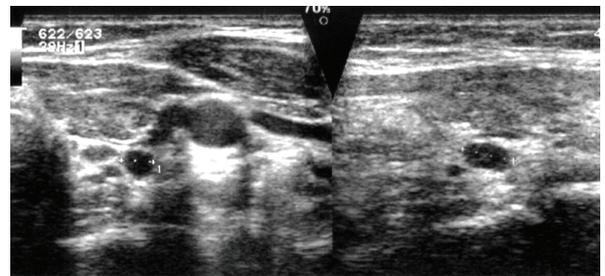
Большинство ПЩЖ при сонографии определялись как одиночные образования овоидной формы, объемом больше 0,5 см<sup>3</sup>, с положительным симптомом «артериальной дуги» и афферентной артерией входящей в области одного из полюсов образования (рисунок 3-4).

При сравнении групп пациентов с первичным гиперпаратиреозом и лимфаденопатией с использованием критерия  $\chi^2$  статистически значимые различия ( $p > 0,001$ ) выявлены по следующим ультразвуковым признакам: по форме, по объему, по наличию симптома «сосудистой дуги», по наличию «центральной гиперэхогенной зоны», по области вхождения «афферентной артерии», по количеству образований. По контуру, структуре и эхогенности образований значимых различий выявлено не было (рисунок 5-6).

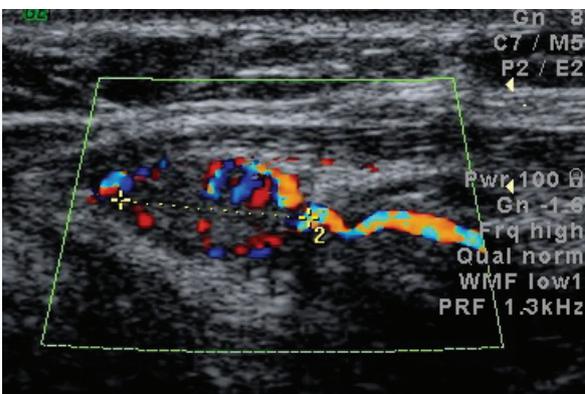
Группы пациентов с одиночным и множественным поражением ПЩЖ были однородны по возрасту. Уровни ПТГ обще-



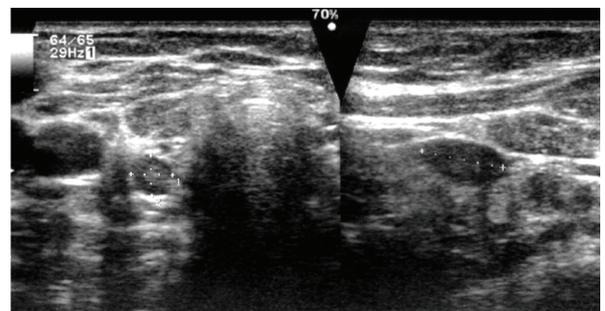
**Рисунок 3** – Аденома правой нижней паращитовидной железы, продольное и поперечное сканирование (В-режим)



**Рисунок 5** – Лимфатический узел у нижнего полюса левой доли щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите



**Рисунок 4** – Аденома паращитовидной железы, определяется афферентная артерия, входящая в проекции полюса паращитовидной железы (режим ЦДК)

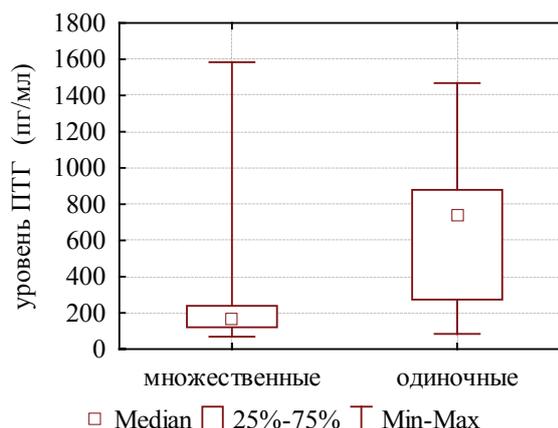


**Рисунок 6** – Аденома паращитовидной железы у нижнего полюса правой доли щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом

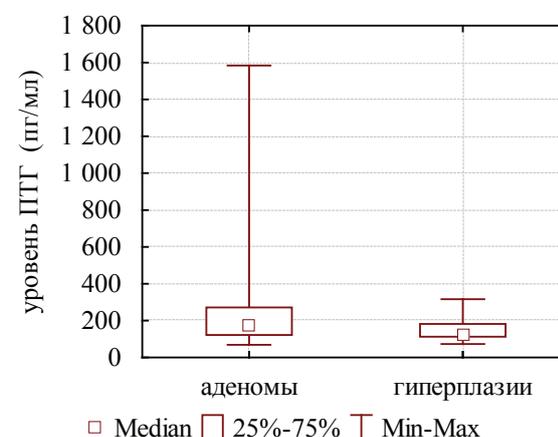
го и ионизированного кальция в группах с одиночными и множественными образованиями представлены в таблице 1.

Для группы с множественным поражением ПЩЖ были выявлены более высокие уровни ПТГ, чем в группе с одиночными образованиями, различия были статистически значимы ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 7). Для одиночных аденом в сравнении с одиночными гиперплазиями так же были выявлены более высокие уровни ПТГ ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 8). Медиана уровня ПТГ, уровня общего и ионизированного кальция для одиночных аденом и гиперплазий представлены в таблице 2.

Среди образований ПЩЖ к аденомам было отнесено 108 (77,1%), к гиперплазиям 32 (22,9%). Средний объем аденом составил 1,22 (0,64; 2,58) см<sup>3</sup>, объем гиперплазированных ПЩЖ – 0,42 (0,25; 0,61) см<sup>3</sup>. При сонографии овоидная форма среди аденом определялась в 96 случаях, что составило 88,89%, при гиперплазии овоидная форма образования встречалась у 20 (62,50%) пациентов. Круглая форма среди аденом и гиперплазированных ПЩЖ определялись в 12 случаях, что составило по 11,11% и 37,50% соответственно. Однородная структура в аденомах встречалась в 59 (54,63%) случаях, при гиперплазии – 27 (84,38%) образований. Неоднородная структура лоцировалась в 49 (45,37%) аде-



**Рисунок 7** – Уровни ПТГ у пациентов с множественными и одиночными образованиями



**Рисунок 8** – Уровни ПТГ у пациентов с одиночными аденомами и гиперплазиями

**Таблица 1** – Лабораторные показатели пациентов с солитарным и множественным поражением ПЩЖ

Лабораторные показатели	Пациенты с одиночными образованиями (n=115)	Пациенты с множественными образованиями (n=10)	Уровень значимости (p)
Уровень ПТГ	161,7 (121; 239,1)	735,2 (273,2; 879)	0,003
Уровень общего кальция	2,59 (2,49; 2,73)	2,64 (2,58; 2,74)	0,25
Уровень ионизированного кальция	1,3 (1,25; 1,36)	1,32 (1,29; 1,35)	0,30

**Таблица 2** – Лабораторные показатели пациентов с солитарным поражением ПЩЖ (аденома или гиперплазия)

Лабораторные показатели	Пациенты с аденомами (n = 94)	Пациенты с гиперплазиями (n = 21)	Уровень значимости (p)
Уровень ПТГ	177,4 (122,2; 271,6)	128,2 (113; 181,9)	0,03
Уровень общего кальция	2,61 (2,53; 2,74)	2,56 (2,48; 2,65)	0,11
Уровень ионизированного кальция	1,3 (1,25; 1,36)	1,29 (1,26; 1,35)	0,74

номах и 5 (15,63%) гиперплазированных ПЩЖ. Большинство аденом и гиперплазий имели ровные контуры: 95 (87,96%) и 31 (96,88%) соответственно. При оценке кровотока среди аденом аваскулярные образования встречались в 4 (3,7%), среди гиперплазий – 13 (40,63%); очаговый кровоток определялся в 24 (22,22%) аденомах и 13 (40,63%) гиперплазиях, умеренный кровоток в центре или на периферии и интенсивная васкуляризация больше были характерны для аденом 32 (29,638%) и 48 (44,44%) соответственно (рисунок 9-10).

Для гиперплазированных ПЩЖ выраженная васкуляризация во всех отделах определялась лишь в 3 (9,38%) образованиях.

Симптом «артериальной дуги» определялся в 74 (68,52%) аденомах и в 13 (40,63%) гиперплазированных ПЩЖ.

При сравнении аденом и гиперплазий ПЩЖ по ультразвуковым характеристикам

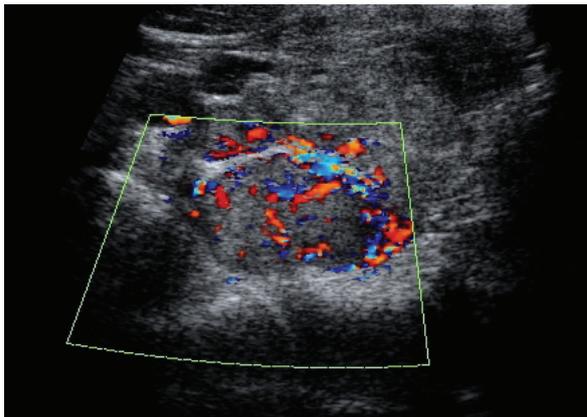
с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона значимые различия ( $p < 0,05$ ) выявлены по следующим признакам: по объему, по форме, по структуре, по васкуляризации.

### Заключение

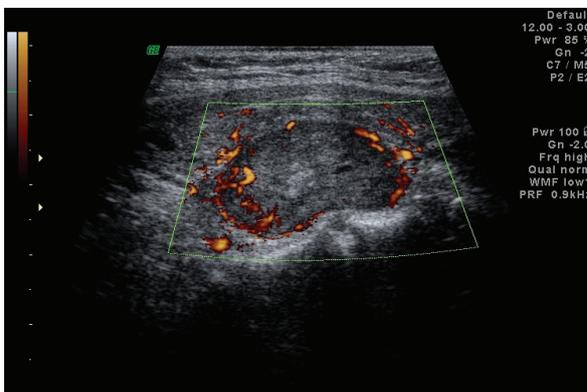
Таким образом, ультразвуковое исследование позволяет не только выявлять аденому в местах ее типичной локализации, но и дифференцировать аденому паращитовидной железы от образований, имеющих схожую ультразвуковую картину. Наиболее значимыми сонографическими признаками, позволяющими дифференцировать аденому и гиперплазию ПЩЖ, являются: объем, форма, структура и тип васкуляризации образования ( $p < 0,05$ ). Основными ультразвуковыми признаками, отличающими образование ПЩЖ от лимфатических узлов, при лимфаденопатии являются: форма, объем, количество образований, наличие симптома «сосудистой дуги», наличие «центральной гиперэхогенной зоны» и область вхождения «афферентной артерии» ( $p < 0,05$ ).

### Библиографический список

1. Хирургическая эндокринология / под редакцией А.П. Калинина. – М.: Питер, 2004. – 892 с.
2. DeLellis, R. Primary hyperparathyroidism: a current perspective / R. DeLellis, P. Mazzaglia, S. Mangray // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2008. – Vol. 132, № 8. – P. 1251-1262.
3. Черенко, С.М. Первичный гиперпаратиреоз: современный взгляд на распространенность, диагностику и хирургическое лечение / С.М. Черенко // Здоровье Украины – 2007. – Т. 22, №1. – С. 50-53.
4. Клиническая эндокринология / под ред. Н. Т. Старковой. – СПб.: Питер, 2002. – 576 с.
5. Голохвастов, Н.Н. Гиперкальциемия. Первичный гиперпаратиреоз: учебное пособие для врачей / Н.Н. Голохвастов. – С-Петербург: Гиппократ, 2003. – 136 с.
6. Abraham, D. Parathyroid Ultrasonography / D. Abraham // Thyroid Ultrasound and



**Рисунок 9** – Аденома с выраженной васкуляризацией в центральных отделах и на периферии



**Рисунок 10** – Аденома с выраженной васкуляризацией на периферии

- Ultrasound-Guided FNA / H. J. Baskin [et al.]. – Springer, 2008. – Chapter 9. – P. 135-149.
7. Mohammadi, A. The role of colour Doppler ultrasonography in the preoperative localization of parathyroid adenomas / A. Mohammadi, F. Moloudi, M. Ghasemi // *Endocrine Journal*. – 2012. – Vol. 59, № 5. – P. 375-382.
8. Evaluation of blood supply to the parathyroid gland in secondary hyperparathyroidism compared with histopathology / N. Onoda [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 203. – Vol. 18, № 3. – P. 34-37.
9. Use of color and power Doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas / M. Lane [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 1998. – Vol. 171, № 3. – P. 819-823.
10. Wolf, R. Color Doppler sonography: an adjunctive technique in assessment of parathyroid adenomas / R. Wolf, J. Cronan, J. Monchik // *Ultrasound Med.* – 1994. – Vol. 13, № 3. – P. 303-308.
11. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия / под редакцией А. П. Калинина. – М.: Видар – М, 2010. – 311 с.
12. Power Doppler Sonography of Normal Cervical Lymph Nodes / M. Ying [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2000. – Vol. 19, – P. 511-517.
13. Ultrasonographic Differentiation Between Metastatic and Benign Lymph Nodes in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma / P. Rosário [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2005. – Vol. 24. – P. 1385-1389.
14. Ultrasonography of superficial lymph nodes: benign vs. malignant / S. Dudea [et al.] // *Med Ultrason.* – 2012. – Vol. 14, №4. – P. 294-306.
15. Дополнительные критерии ультразвуковой диагностики аутоиммунного тиреоидита / Г.Д. Панасюк [и др.] // *Актуальные проблемы медицины: материалы Республиканской научно-практической конференции и 19-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, Гомель, 23-24 февраля, 2010 / Гомель, 2010. – С. 172-174.*

**H. Sleptsova, A. Gonchar**

**PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: SIGNIFICANT ULTRASOUND CRITERIAS IN DIAGNOSTICS OF PARATHYROID ADENOMA**

The results of ultrasound diagnosis in patients with primary hyperparathyroidism and pathology of lymph nodes are presented.

The most significant ultrasound signs differentiating parathyroid adenoma from hyperplasia are: volume, form, structure and type of vascularity.

The basic ultrasonic signs distinguishing parathyroid gland from lymph nodes are form, volume, quantity of tumors, the «vascular arch» symptom, the «central hyperechogenic zone» symptom and entrance zone of «afferent arteria».

**Key words:** *hyperparathyroidism, adenoma, hyperplasia of parathyroid gland, lymph nodes, ultrasound.*

*Поступила 27.02.2014*

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СПОРАДИЧЕСКОГО ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

<sup>1</sup>УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь

<sup>3</sup>Научно-практический центр медицинской помощи детям с  
пораками развития черепно-лицевой области и врожденными  
заболеваниями нервной системы, г. Москва, Россия

В настоящее время у белорусских пациентов в возрасте до 19 лет наблюдается преимущественно спорадический, или криптогенный папиллярный рак щитовидной железы (ПРЦЖ). Целью исследования стал ретроспективный анализ результатов лечения этого заболевания в двух временных периодах: 1986-2003 и 2004-2010 гг. (до и после принятия отечественных стандартов лечения) и рассмотрение факторов, ассоциированных с рецидивами карциномы.

Собрана информация о 210 детях и подростках, оперированных в 1986-2010 гг. в Республиканском центре опухолей щитовидной железы (г. Минск). Были пересмотрены все микропрепараты и заново определена стадия распространения опухолевого процесса в соответствии с требованиями классификации рTNM (7-я редакция).

Возврат заболевания наблюдается преимущественно у пациентов, оперированных в детском возрасте. Возникновение рецидива ПРЦЖ на фоне узлового зоба в остатках щитовидной железы было закономерным явлением у пациентов, подвергшихся органосохранному лечению. У большинства детей, оперированных в 1986-2003 гг., размер опухоли превышал 10 мм, что, возможно, связано со слабой технической оснащённостью и отсутствием онкологической настороженности у врачей общей лечебной сети. Ситуация значительно улучшилась после 2004 г., когда у половины исследованных пациентов (детей – 50%, подростков – 46,1%) ПРЦЖ верифицирован на стадии микрокарциномы (размер узла до 10 мм). По морфологическим параметрам между двумя возрастными группами (детьми и подростками до и после 2004 г.) разницы не отмечено.

Высокий метастатический потенциал ПРЦЖ и склонность к экстратиреоидному распространению вне зависимости от локализации в доле (долях) ограничивает выбор хирургического лечения. Стандартным по объёму хирургическим вмешательством может считаться только тотальное удаление щитовидной железы в едином блоке с лимфатическими узлами VI уровня с двух сторон и селективной диссекцией ипсилатеральных парааугулярных лимфатических узлов II-IV уровней.

**Ключевые слова:** папиллярный рак, щитовидная железа, дети и подростки.

### **Введение**

Высокодифференцированная карцинома, к разновидности которой относится и папиллярный рак щитовидной железы (ПРЦЖ), у детей и подростков имеет хороший прогноз [1-3]. Данный вывод сохраняет актуальность с середины 50-х годов прошлого века [4]. Как было показано

во многих исследованиях [1-9], частота летальных исходов, связанных с распространением этого опухолевого процесса, ничтожна (например, в США [9] 5-летняя общая выживаемость детей и подростков, получавших лечение по поводу ПРЦЖ, составила 98%, 15-летняя – 97% и 30-летняя – 91%). Поэтому конечной целью лече-

ния можно считать не увеличение продолжительности жизни, а профилактику рецидивов и/или прогрессирования карциномы.

Во многом благоприятное течение заболевания зависит от биологических свойств новообразования. Как известно, ПРЦЖ развивается из незначительно пролиферирующих клеток, обладающих, к тому же, эндокринной активностью и, следовательно, по-прежнему находящихся под контролем гипоталамо-гипофизарной системы [10]. Несомненно, лучший по сравнению с большинством других злокачественных новообразований прогноз при ПРЦЖ также обеспечивается за счет комплекса мероприятий с включением хирургического, радиологического и терапевтического лечения [11, 12]. Также у части пациентов даже после расширенного оперативного вмешательства, курсов терапии  $^{131}\text{I}$  и пожизненной супрессивной гормонотерапии препаратами тироксина наблюдается возврат заболевания, как правило, в форме поражения регионарных лимфатических узлов и/или легких [1-8, 11, 12].

С конца 80-х годов прошлого века в большинстве хирургических центров [2, 3, 5, 6, 13, 17, 18] при лечении ПРЦЖ у детей и подростков стали практиковать тотальную тиреоидэктомию с обязательным иссечением пре- и паратрахеальных лимфатических узлов шеи с обеих сторон (остальные группы лимфатических узлов удалялись по показаниям). В Республике Беларусь с 2004 г. в качестве стандарта лечения была принята тотальная тиреоидэктомия с одномоментной селективной лимфаденэктомией VI и II-IV уровней клетчатки шеи с двух сторон [19]. Предполагалось, что более агрессивное хирургическое вмешательство не только даст возможность установить стадию опухолевого процесса, но и позволит уменьшить (предотвратить) рецидивы, которые нередко наблюдались в отдаленном периоде после лечения детей и подростков с ПРЦЖ, развившемся в результате аварии на ЧАЭС [6].

В настоящее время у белорусских пациентов в возрасте до 19 лет наблюдается пре-

имущественно спорадический, или криптогенный ПРЦЖ (пост-Чернобыльские, или техногенные карциномы в этой возрастной группе закончились в 2005 г., количество ятрогенных (после терапевтического наружного облучения) и генетически детерминированных карцином всегда составляло единичные наблюдения). Поэтому целью исследования стал ретроспективный анализ результатов лечения именно криптогенного ПРЦЖ в двух временных периодах: 1986-2003 и 2004-2010 гг. (до и после принятия стандартов лечения) и рассмотрение факторов, ассоциированных с рецидивами этого заболевания.

### **Материал и методы исследования**

Собрана информация о 210 детях и подростках, оперированных в 1986-2010 гг. в Республиканском центре опухолей щитовидной железы. Из них после 1 апреля 1987 г. родились 202 пациента. Еще 8 больных, хотя и появились на свет за период с ноября 1973 г. по сентябрь 1985 г., но получили хирургическое лечение до мая 1990 г. (включены в «спорадический» ПРЦЖ из соображений, что минимальный латентный период для развития пост-Чернобыльского ПРЦЖ [6] составил 4 года). Были пересмотрены все микропрепараты указанных детей и подростков, и заново определена стадия распространения опухолевого процесса в соответствии с требованиями классификации pTNM (7-я редакция) [20].

Появление опухоли на месте удаленной щитовидной железы можно называть рецидивом только после лечения в объеме тотальной тиреоидэктомии и, в ряде случаев, еще абляции остатков ткани щитовидной железы радиоактивным йодом [5]. Когда выполнялась лобэктомия или гемитиреоидэктомия, а в период послеоперационного наблюдения очаг опухоли обнаруживался и во второй доле, окончательное стадирование процесса происходило по результатам повторного вмешательства – в некоторых случаях имело место интратиреоидное билатеральное метастазирование, в других – мультифокальный синхронный или

метахронный рост. С точки зрения анализа бессобытийной выживаемости наблюдения метахронного билатерального ПРЦЖ также рассматривались в рубрике «рецидив». Стадия распространения опухоли менялась и в том случае, если после радикального хирургического лечения и первого сканирования с изотопом  $^{131}\text{I}$  (радийодтест) обнаруживались метастазы в лимфатических узлах и легких или других органах – такого рода изменения мы относили к первичному процессу и не рассматривали как рецидив или прогрессирование. Но если с помощью сонографии или повторного радийодтеста визуализировались новые очаги опухолевого роста спустя 6 месяцев и более после радикального хирургического лечения и первого радийодтеста, то они рассматривались уже как рецидив ПРЦЖ [5, 11].

Статистическую обработку данных осуществляли с применением точного теста Фишера, теста  $\chi^2$  и Манна-Уитни. Результаты сравнения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для анализа выживаемости использовался метод Kaplan-Meier: продолжительность безрецидивного и бессобытийного периода рассчитывалась от даты завершения лечения до обнаружения рецидива или до потери контакта с пациентом.

### **Результаты исследования**

Локальный рецидив или метастазы в лимфатических узлах и/или внутренних органах отмечены всего у 8 пациентов со спорадическим ПРЦЖ (3,3%). Возврат заболевания наблюдался преимущественно у пациентов, оперированных в детском возрасте (из 8 наблюдений только у двоих подростков зафиксированы рецидивы). Обращает внимание, что оптимальное (с сегодняшних позиций) первичное хирургическое лечение (тотальная тиреоидэктомия с одномоментной центральной и двусторонней латеральной лимфаденэктомией) выполнено только у подростков.

Таким образом, общая выживаемость при спорадическом ПРЦЖ составила  $87,3\% \pm 7,2\%$  (медиана наблюдения –

8,61 лет). Из зарегистрированных 226 пациентов умерло трое по причине острой коронарной недостаточности (2) и ятрогенных осложнений хирургического лечения (острая кровопотеря в результате интраоперационной травмы сосудов и ишемический инсульт в исходе двусторонней перевязки сонных артерий). Бессобытийная выживаемость для когорты криптогенного ПРЦЖ составила  $76,7\% \pm 7,8\%$  (медиана наблюдения – 6,58 лет). Показатель безрецидивной выживаемости был несколько выше:  $85,1\% \pm 6,2\%$  (медиана наблюдения – 6,58 лет) соответственно.

Нельзя сказать, чтобы ПРЦЖ в группе пациентов с рецидивом заболевания имел более агрессивные клинкоморфологические характеристики (таблица). Исключение составили такие особенности, как 100% лимфососудистая инвазия и метастатическое поражение лимфатических узлов, а также более высокая частота мультифокального роста ( $p = 0,0491$ ).

Из 210 детей и подростков до 01.01.2004 г. прооперировано 54 пациента, и у 14 из них (25,9%) операции на щитовидной железе выполнялись в объеме, меньшем тотальной тиреоидэктомии. Выбор операции на щитовидной железе, по-видимому, определялся размером опухолевого узла, но по результатам морфологического исследования у одного ребенка и одного подростка имелось интратиреоидное распространение, у 4 детей и одного подростка – экстра-тиреоидный рост, у остальных 7 детей стадию процесса установить не удалось (pTx). В дальнейшем повторные хирургические вмешательства с удалением остатков щитовидной железы и лимфатических узлов потребовались 11 больным, но всего у 6 из них морфологическое исследование показало прогрессирование опухолевого процесса. Очаги ПРЦЖ обнаруживались: в лимфатических узлах и в легких ( $n=3$ ); только в легких ( $n=1$ ); у двух пациентов развился метахронный билатеральный рак с метастазами в лимфатических узлах ( $n=1$ ) и легких ( $n=1$ ). Например, у одной пациентки в 4-летнем возрасте выполнялось хирургическое ле-

**Таблица – Сравнение рецидивного и безрецидивного спорадического ПРЦЖ**

Параметр	рецидив (n=8)	без рецидива (n=202)	p*
	1 группа	2 группа	
<b>Демографические показатели</b>			
Возраст (M±σ), лет	11,2±4,4	14,5±2,8	0,0019
Соотношение по полу (ж:м)	1,7:1	3,1:1	
<b>Макроскопическое описание</b>			
Размер опухоли Me (min-max), мм ≥11 мм	16,5 (3–27) 5 (62,5%)	12,0 (2–100) 115 (56,9%)	
Локализация в органе (вид на срезе) под капсулой	5 (62,5%)	128 (63,4%)	
внутри доли	2 (25,0%)	61 (30,2%)	
перешеек	1 (12,5%)	13 (6,4%)	
<b>Распространение опухоли</b>			
Местное, N0:	0	58 (28,7%)	
Локальное, N1	8 (100,0%)	144 (71,3%)	
N1a	3 (37,5%)	47 (23,3%)	
N1b одностороннее	3 (37,5%)	74 (36,6%)	
N1b двустороннее	2 (25,0%)	23 (11,4%)	
Органное (легкие), M1	0	5 (2,5%)	
<b>Морфологические особенности</b>			
Доминирующая архитектура:			
папиллярная	2 (25,0%)	84 (41,6%)	
фолликулярная	4 (50,0%)	81 (40,1%)	
солидная	2 (25,0%)	37 (18,3%)	
Вариант карциномы:			
классический	3 (37,5%)	93 (40,0%)	
фолликулярный	3 (37,5%)	35 (17,3%)	
монофокальный, ДСВ-подобный	2 (25,0%)	27 (13,4%)	
высококлеточный	0	25 (12,4%)	
солидный	0	19 (9,4%)	
онкоцитарный + светлоклеточный	0	3 (1,5%)	
<b>Особенности роста</b>			
Мультифокальный	2 (25,0%)	8 (4,0%)	0,0491
Инfiltrативный:			
внутриорганый (pT1–T2)	1 (12,5%)	53 (26,2%)	
рост за пределы капсулы (pT3–T4)	3 (37,5%)	68 (33,7%)	
pTx	2 (25,0%)	29 (14,3%)	
Инкапсулированный (pT1, pT2, pTx)	0	25 (12,4%)	
ДСВ-вовлечение (pT1–pTx)	2 (25,0%)	27 (13,4%)	
<b>Особенности стромы:</b>			
рассеянные очаги фиброза	4 (50,0%)	95 (47,0%)	
склероз междольковых перегородок	0	52 (25,7%)	
массивные отложения в центре опухоли	4 (50,0%)	55 (27,2%)	
Инвазия кровеносных сосудов	3 (37,5%)	30 (14,8%)	
Инвазия лимфатических сосудов	8 (100,0%)	138 (68,3%)	
<b>Фоновая патология</b>			
аутоиммунный тиреоидит	0	55 (27,2%)	0,0318
фолликулярная аденома	0	3 (1,5%)	
узловой зоб	2 (25,0%)	6 (3,0%)	
Безрецидивный период Me (min-max), мес	54,0 (9,3–161,8)	69,6 (20,2–318,3)	

Примечание: \*p – уровень значимости различий между группами; показаны статистически значимые данные

чение в объеме резекции доли щитовидной железы с опухолью размером 15 мм с одномоментным удалением метастатических лимфатических узлов (одного паратрахеального, уровень VI, и одного параюгулярного, уровень IV). Спустя 6 лет при контрольном осмотре обнаружен рецидив – макростаза с экстранодальным ростом в лимфатических узлах паратрахеальной клетчатки и в ипсилатеральных лимфатических узлах II-III уровней. Последующий радиодтест показал наличие двусторонних легочных метастазов. Больная получила суммарный курс радиойодтерапии 27,374 МБк, в настоящее время находится в ремиссии.

После 01.01.2004 г. прооперировано 156 пациентов. Из них у 23 мальчиков и девочек выполнялись операции в объеме, меньшем тотальной тиреоидэктомии (14,7%). Среди них было 6 детей и 10 подростков с интратиреоидным распространением ПРЦЖ, один ребенок с опухолью, прорастающей за пределы капсулы щитовидной железы, 3 детей и 3 подростков, у которых стадию процесса определить не удалось (pTx). Повторные вмешательства проводились у 8 человек, но рецидивов и метастазов в удаленном материале не отмечено. С другой стороны, у двух больных, радикально оперированных в 2006 и 2008 гг., развился местный рецидив (изначально был диагностирован диффузно-склеротический вариант ПРЦЖ с экстраиреоидным распространением в мышцы) и прогрессирование в форме метастазов в ипсилатеральных лимфатических узлах II уровня (не удалялись во время первой операции).

У трех из 4 детей (возраст до 15 лет), оперированных в 1986-2003 гг., размер опухоли превышал 10 мм, что, возможно, связано со слабой технической оснащённостью и отсутствием онкологической настороженности у врачей общей лечебной сети. Ситуация значительно улучшилась в 2000-х годах, и после 2004 г. можно видеть, что приблизительно у половины исследованных пациентов (детей – 50%, подростков – 46,1%) ПРЦЖ верифицирован на стадии микрокарциномы (размер узла до

10 мм). По морфологическим параметрам между двумя возрастными группам разницы не отмечено: и до, и после 2004 г. у детей доминировала фолликулярная архитектура (46,7% и 38,7% соответственно), у подростков – сосочковая (55,6% и 48,9%); как правило, опухоль имела классический вариант строения (смещение в различных пропорциях папиллярных, фолликулярных и солидных структур) вне зависимости от возраста пациентов (35,6 – 37,1% у детей, 33,3 – 57,4% у подростков); как правило, для карциномы характерен инфильтрирующий рост с инвазией лимфатических (85,5 – 91,1% у детей, 77,8 – 84,0% у подростков) и кровеносных сосудов (у детей, оперированных до 2004 г., мелкие вены чаще вовлекались в процесс,  $p=0,008$ ).

Интересно, что двусторонние параюгулярные метастазы обнаружены у 21 пациента (8 мальчиков и 13 девочек). Анализ клинических и морфологических особенностей показал, что практически у всех этих больных наблюдалось минимальное экстраиреоидное распространение (только у троих стадию процесса не удалось установить, но, вероятно, и у них наблюдался тот же феномен). Среди вариантов строения встречались солидный ( $n=2$ ), фолликулярный ( $n=3$ ), высококлеточный ( $n=3$ ), классический ( $n=5$ ) и диффузно-склеротический вариант ПРЦЖ ( $n=8$ ). Любопытно, что билатеральное поражение имело место только у 3 (14,3%) из 21 больного. В зависимости от распространенности опухолевого процесса удаляли от 15 до 87 лимфатических узлов, причем метастазы обнаруживались от 8 до 77 лимфоузлах (у большинства пациентов определялся экстранодальный рост ( $n=14$ ) либо макростаза с тотальным вытеснением лимфоидной ткани ( $n=6$ ); только в одном наблюдении имелись множественные микрометастазы). Т.о., двустороннее поражение лимфатических узлов II-IV уровней чаще встречается у детей с опухолью, прорастающей капсулу щитовидной железы, особенно, если имеется диффузно-склеротическое распространение карциномы.

Вопрос о клиническом течении и выборе лечебной тактики при различных этиологических формах ПРЦЖ у детей и подростков остается предметом дискуссии. J.K. Harness с соавторами сообщили о нескольких сериях пациентов, леченных ими в 40-60-х годах и 70-80-х прошлого века по одной и той же методике: тотальная тиреоидэктомия, шейная диссекция лимфатических узлов (от ограниченной до радикальной) и абляция остатков тиреоидной ткани радиоактивным йодом. В ранних наблюдениях у половины детей и подростков отмечался радиогенный анамнез [7]. В последней серии [8] только один ребенок подвергся в детстве облучению, что закономерно, поскольку лучевая терапия в США перестала применяться по поводу доброкачественных заболеваний головы и шеи. Из других отличий обозначены значительное снижение числа опухолей с экстраиреоидным ростом (было 31%, стало 6%) и уменьшение количества пациентов с метастазами в легких (было 19%, стало 6%). Летальность составила 2,2% в поздних наблюдениях против 5,2% в ранних [7,8]. Интересно, что частота метастазов в лимфатических узлах не изменилась (88%) и, хотя местных рецидивов отмечено не было, но имелось прогрессирование в лимфатических узлах (21%) и легких (еще 16%).

Схожий уровень прогрессирования (34%) отмечен P.W. Grigsby с соавторами при анализе больных, развитие ПРЦЖ у которых не было связано с радиацией. Из 56 детей и подростков у 48 больных выполнялась тотальная тиреоидэктомия, у 4 – субтотальная тиреоидэктомия и у остальных – лобэктомия. Лимфаденэктомии варьировали от эксцизионной биопсии (n=27) до радикальной (n=3) и модифицированной радикальной диссекции (n=9). При возникновении прогрессирования метастазы в лимфатических узлах или легких имели место у 7 из 10 пациентов (70%), получавших постоперационную радиотерапию, и у 12 из 46 больных (26%), которым дополнительное лечение не проводилось. С другой стороны, ни у одного больного с интратирео-

идной локализацией карциномы признаков прогрессирования не выявлено [21].

По данным Республиканского центра опухолей щитовидной железы [6] большинство пациентов в возрасте до 15 лет (57,6%), поступивших на лечение по поводу техногенного (пост-Чернобыльского) ПРЦЖ, прооперированы в объеме тотальной тиреоидэктомии. Также у подавляющего числа из них (82,1%) произведены шейные лимфодиссекции (односторонние радикальные модифицированные (27,8%), двусторонние (21,3%), только центральные – 33%). После операций с целью абляции остатков ткани щитовидной железы и органных метастазов применялась радиотерапия. Супрессивная терапия тироксина проводилась у всех детей независимо от характера произведенной операции. Тем не менее, возобновление опухолевого роста диагностировано у 27,4% детей (в 12,7% наблюдений выявлены отдаленные метастазы, у 9,5% – развились рецидивы заболевания и у 5,2% – сочетание метастазов в отдаленных органах с локальным и регионарным прогрессированием карциномы). Однако показатели пяти и десятилетней выживаемости составили  $99,3 \pm 0,3\%$  и  $98,6 \pm 0,5\%$  соответственно [6].

Если сравнить все вышеперечисленные работы по исходу оперативного лечения и связать повышенную частоту прогрессирования с этиологией ПРЦЖ, то создается впечатление, что радиогенный рак более агрессивен, чем спонтанный, хотя эта гипотеза не нашла подтверждения в эпидемиологических работах [22]. В ранее опубликованном собственном исследовании в группе пациентов со спонтанным (спорадическим, криптогенным) ПРЦЖ всего у двух из 94 пациентов, проходивших лечение в 2005-2008 гг., наблюдались рецидивы в ложе щитовидной железы и метастаз в лимфатическом узле клетчатки шеи II уровня [23]. Сравнение техногенного и криптогенного ПРЦЖ, хотя и не прямое, показывает, что опухоли, развитие которых связано с аварией на Чернобыльской АЭС, чаще протекают с органным метастазированием.

### Заключение

Радикальной при ПРЦЖ у детей и подростков будет считаться только такая операция, при которой полностью удаляются опухолевый очаг (очаги) вместе с пораженными тканями и зоной возможного регионарного метастазирования. Небольшие по размеру карциномы могут прорасти за пределы капсулы щитовидной железы, а метастазы в лимфатических узлах часто не изменяют их форму и размер. Следовательно, до- и интраоперационных находок нередко недостаточно, чтобы определить стадию распространения карциномы. Высокий метастатический потенциал ПРЦЖ и склонность к экстрапиреоидному распространению вне зависимости от локализации в доле (долях) при верифицированном диагнозе до операции ограничивает выбор хирургического лечения. Как уже обсуждалось, в задачи первичного лечения входит минимизация риска прогрессирования и обеспечение наилучших условий для динамического наблюдения за больными. С этих позиций стандартным по объёму хирургическим вмешательством может считаться только тотальное удаление щитовидной железы в едином блоке с лимфатическими узлами VI уровня с двух сторон и селективной диссекцией ипсилатеральных параюгулярных лимфатических узлов II-IV уровней. Польза от выполнения радикальных расширенных операций, когда с профилактической целью удаляется и контралатеральная параюгулярная жировая клетчатка с лимфатическими узлами, менее очевидна – во всяком случае, в собственном материале прогрессирование после органосохраняющих операций наступало только в ипсилатеральных лимфатических узлах II-IV уровней. С другой стороны, нельзя игнорировать тот факт, что у каждого 10 больного криптогенным ПРЦЖ обнаруживаются двусторонние параюгулярные метастазы. Из них ипсилатеральные метастазы, как правило, с тотальным вытеснением лимфоидной ткани и, нередко, с экстранодальным ростом; контралатеральные – микрометастазы в виде псаммомных телец и/или опухолевых комплексов в

субкапсулярных и/или радиальных синусов единичных лимфатических узлов.

Статья подготовлена в рамках выполнения проекта МНТЦ В-1910

### Библиографический список

1. Clinical features, treatment, and long-term outcome of papillary thyroid cancer in children and adolescents without radiation exposure / Y. Enomoto [et al.] // *World J Surg.* – 2012. – Vol. 36. – P. 1241-1246.
2. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients / M.E. Dottorini [et al.] // *J Nucl Med.* – 1997. – Vol. 38. – P. 669-675.
3. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008 / I.D. Hay [et al.] // *World J Surg.* – 2010. – Vol. 34. – P. 1192-1202.
4. Sloan, L.W. Of the origin, characteristics and behavior of thyroid cancer / L.W. Sloan // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 1954. – Vol. 14. – P.1309-1335.
5. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults / C.A.W. Dinauer [et al.] // *Clinical Endocrinology.* – 1997. – Vol. 49. – P. 619-628.
6. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus / Y.E. Demidchik [et al.] // *Annals of surgery.* – 2006. – Vol. 243, №4. – P. 525-532.
7. Harness, J.K., Childhood Thyroid Carcinoma / J.K. Harness, N.W. Thompson, R.H. Nishiyama // *Arch Surg.* – 1971. – Vol. 102, №4. – P.278-284.
8. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents / J.K. Harness [et al.] // *World J. Surg.* – 1992. – Vol. 16. – P. 547-554.
9. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients / A.R. Hogan [et al.] // *Journal of Surgical Research.* – 2009. – Vol. 156. – P. 167-172.
10. Haymart, M.R. Understanding the relationship between age and thyroid cancer / M.R. Haymart // *The oncologist.* – 2009. – Vol. 14. – P. 216-221.

11. Dinauer, C. Thyroid cancer in children / C. Dinauer, G.L. Francis // *Endocrinol Metab Clin N Am.* – 2007. – Vol. 36. – P. 779-806.
12. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children / B. Jarzab [et al.] // *Eur J Nucl Med.* – 2000. – Vol. 27. – P. 833-841.
13. The role of a more extensive surgical approach in the initial multimodality management of papillary thyroid cancer in children / R. Savio [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2005. – Vol. 40, №11. – P. 1696-1700.
14. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer / K.Y. Bilimoria [et al.] // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 246, №3. – P. 375-381.
15. Revised American Thyroid Association management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper [et al.] // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, №11. – P. 1167-1214.
16. Hay, I.D. The coming of age of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected neck nodal metastases in well-differentiated thyroid carcinoma / I.D. Hay, J.W. Charboneau // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96, №9. – P. 2717-2720.
17. Dralle, H. Primary surgery for differentiated thyroid cancer in the new millennium / H. Dralle, A. Machens // *J Endocrinol Invest.* – 2012. – Vol. 35, №6 (Suppl). – P. 10-15.
18. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents / L. Lazar [et al.] // *The Journal of Pediatrics.* – 2009. – №5. – P. 708-714.
19. Протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований в системе Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.02.2004 №76А / Минск, 2004.
20. American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual, seventh edition. Springer, New York, 2010.
21. Childhood and adolescent thyroid carcinoma / P.W. Grigsby [et al.] // *Cancer.* – 2002. – Vol. 95, №4. – P. 724-729.
22. Viswanathan, K. Childhood thyroid cancer. Characteristics and long-term outcome in children irradiated for benign conditions of the head and neck / K. Viswanathan, T.C. Gierlowski, A.B. Schneider // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 1994. – Vol. 148, №3. – P. 260-265.
23. Clinical and pathologic features of “sporadic” papillary thyroid carcinoma registered in 2005-2008 years in children and adolescents of Belarus / M.V. Fridman [et al.] // *Thyroid.* – 2012. – Vol. 22, № 10. – P. 1016-1024.

**M. Fridman, S. Mankovskaya, N. Savva, Yu. Demidchik.**

### **SPORADIC PAPILLARY THYROID CARCINOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: THE RESULTS OF TREATMENT**

Nowadays in the Belarusian patients under the age of 19 years mainly sporadic, or cryptogenic papillary thyroid cancer (PTC) is observed. The aim of the study was a retrospective analysis of the results of treatment of this disease during two periods: 1986-2003 and 2004-2010 years (before and after the adoption of national standards of treatment) and consideration of factors associated with carcinoma recurrence.

Two hundred and ten children and adolescents operated during 1986-2010 in Republican Center of thyroid tumors (Minsk) were put under investigation. All the histological slides were reviewed and the tumor stage was redefined in accordance with the classification of pTNM (7th edition).

Disease recurrence occurs predominantly in patients operated in childhood. Relapse of PTC on a background of nodular goiter in the remnants of the thyroid gland was a natural phenomenon in patients undergoing organ-saving treatment. In most children operated during the years

1986-2003 tumor size was greater than 10 mm, which is probably due to the lack of technical equipment or oncological alertness of specialist worktd in general health service. The situation has improved considerably since 2004, when half of the patients (50% of children and - 46.1% of adolescents-) were diagnosed with microcarcinoma (nodule size  $\leq$  10 mm). Between patients in two age groups (children and adolescents before and after 2004), morphological changes were insignificant.

High metastatic potential of PTC with proclivity for extrathyroidal extension limits the choice of surgical treatment. Only total thyroidectomy combined with the removal of central cervical lymph nodes (VI level) and selective dissection of ipsilateral cervical lymph nodes (II-IV levels) recommended as a treatment of choice for children and adolescents with PTC.

**Key words:** *papillary carcinoma, thyroid, children and adolescents.*

*Поступила 28.02.2014*

## ЙОДНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ДЕТЕЙ В БЕЛАРУСИ

ГУ «РЦ медицинской реабилитации и бальнеолечения», г. Минск, Беларусь

Обследовано 1162 детей 6-14 лет, что включало осмотр эндокринолога, ультразвуковое исследование ЩЖ, определение экскреции йода с мочой.

Йодурия составила 211,5 [133,0; 331,2] мкг/л, что указывало на достаточную йодную обеспеченность. У 29,5% детей содержание йода в моче было  $\geq 300$  мкг/л, однако 14,8% детей имели йоддефицитарные концентрации  $< 100$  мкг/л. Отсутствовала корреляция между объемом ЩЖ и йодурией. Тиреоидный объем увеличивался с возрастом ( $\beta=0,72$ ;  $p<0,001$ ). Средний объем ЩЖ у девочек в 11-12 лет превышал ( $p<0,03$ ) величины железа у мальчиков. В 16-17 лет размеры ЩЖ мальчиков превышали объем таковой у девочек ( $p<0,01$ ). У 19,4% детей независимо от пола и возраста установили превышение объема ЩЖ  $> 97$  перцентиля возрастной нормы. Из них: в 3% случаев определили йодный дефицит с йодурией 72,2 [55,0; 86,5] мкг/л; у 10,2% детей зоб диагностировали при экскреции йода 101-299 мкг/л и у 6,2% детей – при йодурии  $\geq 300$  мкг/л. У девочек зоб протекал при большем ( $p<0,05$ ) увеличении ЩЖ, чем у мальчиков в случае его возникновения на фоне йодного дефицита и йодурии 101-299 мкг/л. У мальчиков с экскрецией йода  $\geq 300$  мкг/л регистрировали более существенное увеличение ЩЖ, чем при йодурии  $< 300$  мкг/л. Полученные данные указывают на значение исследования йодурии перед выбором терапии у детей с зобом не иммунного генеза, а также на поиск патогенетически значимых зобогенных факторов, имеющих гендерные различия.

**Ключевые слова:** дети, йодурия, зоб.

Проблема йодного дефицита сопровождает жителей Беларуси вследствие недостатка йода в почве. Питьевая вода, продукты растительного и животного происхождения, воздух служат источником этого микроэлемента. Недостаток йода в почве обуславливает низкое его содержание в продуктах питания, производимых на йоддефицитных почвах. Известно, что дефицит йода может способствовать возникновению внутриутробных нарушений, неврологического дефицита, увеличению размеров щитовидной железы и возникновению зоба, а также оказывает влияние на течение беременности, уровни смертности [2, 4].

Исследование йодной обеспеченности, проведенное в Беларуси в 1996-1999 гг., выявило в некоторых регионах республики легкий йодный дефицит. Однако в ряде районов существовал йодный дефицит средней тяжести и тяжелый. Медиана экскре-

ции йода у детей Беларуси составляла 46,9 мкг/л. Была установлена высокая встречаемость йоддефицитных состояний, в частности эндемического зоба. Распространенность последнего негативно коррелировала с обеспеченностью йодом. [3, 10].

Результатом этих исследований явилась разработка государственной программы, которая изменила систему йодирования соли, обязала использовать ее в пищевой промышленности, в торговой сети появились различные йодированные продукты (вода, хлеб, пищевые добавки), что, по данным 2007-2008 гг., позволило повысить обеспеченность населения республики йодом, его информированность о йодном дефиците и методах профилактики [7, 8].

К настоящему времени физиологические потребности в йоде жителей республики уже длительное время обеспечиваются согласно методологии, разработан-

ной в рамках государственной программы. Оценка отдаленных результатов ее эффективности представляет особо важный интерес, что явилось целью настоящего исследования.

### **Материал и методы исследования**

В 2011-2013 гг. обследовано 1162 детей 6-14 лет, проживающих в Минской и Гродненской областях. 534 мальчика и 628 девочки осмотрены эндокринологом, у них проведено ультразвуковое исследование, определена экскреция йода в утренней порции мочи.

При пальпаторном обследовании щитовидной железы (ЩЖ) определяли степень ее увеличения по классификации ВОЗ 1999 г. [4].

Ультразвуковое исследование ЩЖ для объективизации ее размеров и выявления структурных нарушений выполняли на аппарате «Smart Echo 128» (Assomedica) с использованием секторального датчика 7,5 Мгц. Расчет тиреоидного объема производили по формуле J. Brunn [19]. Объем ЩЖ оценивали с учетом возраста и пола в соответствии с нормативами для белорусской популяции [6].

Определение уровня экскреции йода с мочой осуществляли в утренней порции мочи. Сбор мочи производили в чистую пластиковую посуду с плотно закрытыми крышками и в течение не более, чем 6 часов после забора, замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Исследование выполняли эталонным церий-арсенитным спектрофотометрическим методом с предшествующим озолением образцов хлорноватной кислотой (реакция Санделл-Кольтхофф) [2, 4].

Информация, получаемая при проведении клинико-лабораторных исследований, накапливалась в виде электронных таблиц Excell (MS Windows).

Описание данных проводили с помощью определения среднего по совокупности ( $M$ ) и стандартной ошибки среднего ( $m$ ). В случаях асимметричного распределения значений выборки для описания использовали медиану ( $Me$ ), 25-й и

75-й квартили ( $Q_{25}$  и  $Q_{75}$ ), в том числе экскрецию йода в соответствии с рекомендациями ВОЗ [2]. Проверку соответствия реального распределения рассматриваемых переменных нормальному распределению осуществляли с использованием Колмогорова-Смирнова. Отклонения от нормального распределения считали существенным при значении  $p < 0,05$  [1, 5].

Достоверность различий средних величин оценивали с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ) для независимых выборок при подчинении закону нормального распределения и при помощи теста Манна-Уитни ( $U$ ) при отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых переменных, а также для оценки переменных, относящихся к порядковой шкале и в случае малых выборок.

Для сравнения между собой долей признаков использовали точный критерий Фишера ( $F$ ) и критерий  $\chi^2$ . При сопоставлении порядковых признаков применяли критерий  $\chi^2$  и в случаях таблиц сопряженности размером  $2 \times 2$  применяли поправку Йетса. Для сравнения долей признаков между 3-мя и более группами использовали критерий  $\chi^2$  и оценку достоверности различий с использованием поправки Боноферрони.

Дисперсионный анализ применяли для проверки статистической значимости различий между несколькими группами. При необходимости сравнения между собой более 2-х групп использовали тесты множественных сравнений: критерий Стьюдента для множественных сравнений при условии нормального распределения признаков и критерий Краскела-Уоллиса ( $H$ ) при отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых переменных.

Корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции ( $r$ ) проводили по методу Пирсона для переменных с интервальной и номинальной шкалой, а по методу Спирмена ( $r_s$ ) в случаях, если по меньшей мере одна из двух переменных имела порядковую шкалу или не являлась нормально распределенной. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Гистограмма абсолютных величин экскреции йода в утренней порции мочи у обследованных мальчиков и девочек дана на рисунке 1.

Согласно графическим данным, распределение величин экскреции йода у девочек и мальчиков в зависимости от возраста были сходными при меньшем числе обследованных мальчиков.

Величины медианы экскреции йода с мочой свидетельствовали об отсутствии дефицита поступления этого микроэлемента в обследованной популяции детей по всех возрастным группам (таблица 1).

Не установили различий по полу во всех возрастным группам.

У мальчиков экскреция йода была сходной во всех возрастах.

У девочек 9-11 лет отметили статистически значимо более низкие значения медианы концентрации йода в утренней порции мочи по сравнению с девочками в возрасте 7 лет. Вместе с тем, медиана экскреции у 9-11 летних девочек превышала нижнюю границу нормы при адекватном поступлении йода (100 мкг). Наибольшие величины йодурии определили у девочек 14 лет.

Выявленные различия у девочек в возрастным группам (9-11 лет и 14 лет) оказали влияние на возрастным колебания содержания йода в моче в целом по группе обследованных детей. Однако проведение многофакторного и корреляционного анализа не выявило связи между полом, воз-

растом ребенка и содержанием йода в моче ( $F=1,6$ ;  $r_s=0,05$  при  $p<0,001$ ).

В ходе ультразвукового исследования установили статистически значимое увеличение объема ЩЖ у мальчиков с возраста 8 лет, у девочек – с 7 лет (таблица 2).

Методом многофакторного анализа выявили взаимосвязь между объемом ЩЖ и возрастом обследованного ребенка ( $\beta=0,72$ ;  $F=639,9$  при  $p<0,001$ ).

В возрасте 11-12 лет объем ЩЖ у девочек был достоверно больше, чем у мальчиков, в возрасте 16-17 лет – объем железы у мальчиков статистически значимо превышал таковой в группе девочек (таблица 2, рисунок 2).

В то же время при проведении многофакторного и корреляционного анализа не установили зависимости между объемом ЩЖ и содержанием йода в моче ( $\beta=0,016$ ;  $F=0,03$ ) (рисунок 2).

Среди обследованных детей у 172 (14,8%) человек выявили йодный дефицит на основании определения содержания йода в моче ниже 100 мкг/л (таблица 3).

Диагностирование дефицитарных уровней содержания йода в моче не зависело от пола и было сходным у девочек и мальчиков: 15,7% у девочек против 13,7% у мальчиков ( $p>0,1$ ).

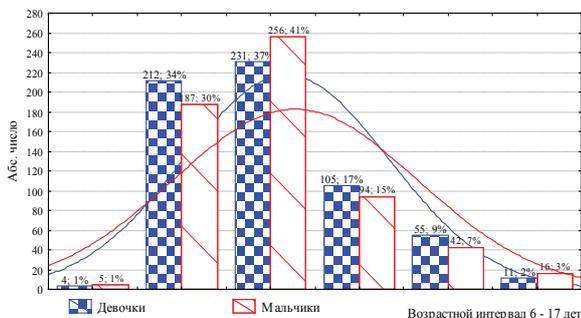
У детей обоих полов доминировал недостаток йода легкой степени, который установили у 12,6% девочек и 9,2% мальчиков.

Частота выявления йодного дефицита средней степени тяжести составила 3,2% и тяжелой степени тяжести – 0,6%.

Не выявили различий в частоте установления дефицитарных уровней йода в моче у мальчиков и девочек, а также между всеми возрастным группам у детей обоих полов (рисунок 3).

В ходе ультразвукового исследования у 226 (19,4%) детей выявили увеличение ЩЖ более 97 перцентиля с равной частотой между мальчиками и девочками: у 121 (19,3%) девочки и 105 (19,7%) мальчиков ( $\chi^2>0,5$ ).

Проведенный анализ величин экскреции йода с мочой показал, что медиана со-



**Рисунок 1** – Гистограмма распределения величин экскреции йода у девочек и мальчиков

**Таблица 1** – Содержание йода в моче у девочек и мальчиков различного возраста

Возраст, лет	Девочки	Мальчики	Все
6	232,0 [180,5; 335,0] n=49	209,0 [139,0; 289,0] n=41	215,6 [149,0; 327,5] n=90
7	220,0 [146,0; 385,0] n=91	256,0 [137,0; 368,0] n=95	232,0 [139,0; 368,5] n=186
8	194,0 [134,0; 293,0] n=63	203,5 [126,5; 291,0] n=56	201,0 [134,0; 293,0] n=119
9	181,0 [110,5; 291,5] n=88 $p_{9,6}=0,035, p_{9,7}=0,018$	203,2 [112,0; 349,0] n=90	186,5 [111,8; 313,0] n=178 $p_{9,7}=0,004$
10	196,0 [117,7; 324,0] n=76 $p_{10,7}=0,04$	190,0 [114,0; 338,5] n=61	193,0 [116,5; 331,0] n=137 $p_{10,7}=0,004$
11	174,6 [115,7; 276,5] n=52 $p_{11,6}=0,045, p_{11,7}=0,028$	206,0 [159,0; 329,0] n=46	193,5 [121,8; 293,0] n=98 $p_{11,7}=0,028$
12	251,0 [127,0; 352,0] n=46	192,0 [122,8; 311,0] n=37	225,0 [122,8; 329,0] n=83
13	209,5 [150,0; 316,0] n=46	178,0 [125,0; 263,0] n=35	204,0 [138,0; 273,0] n=81
14	301,0 [215,5; 382,5] n=40 $p_{14,6}=0,002, p_{14,7}=0,001, p_{14,8}=0,001, p_{14,9}<0,001, p_{14,10}<0,001, p_{14,11}<0,001, p_{14,12}=0,040, p_{14,13}=0,008, p_{14,16}=0,016$	246,7 [198,0; 375,0] n=22	293,9 [211,0; 375,0] n=62 $p_{14,6}=0,005, p_{14,7}=0,03, p_{14,8}<0,001, p_{14,9}<0,001, p_{14,10}<0,001, p_{14,11}=0,040, p_{14,12}=0,007, p_{14,13}=0,001, p_{14,16}=0,010$
15	288,0 [143,5; 370,0] n=30	195,6 [134,5; 298,0] n=22	253,0 [136,7; 346,1] n=52
16	220,6 [156,0; 376,0] n=38	246,5 [136,9; 358,5] n=20	228,1 [152,1; 358,5] n=58 $p_{16,10}=0,02$
17	186,0 [142,0; 312,0] n=9	252,0 [165,0; 296,0] n=9	187,5 [129,0; 312,0] n=18
Итого:	214,0 [135,0; 327,0] n=628	209,0 [130,3; 332,0] n=534	211,5 [133,0; 331,2] n=1162

держания йода в моче у детей с признаками зоба по результатам сонографии составила 207,5 [128,0; 346,0] мкг/л. Содержание йода в утренней порции мочи не имело различий между девочками и мальчиками, у которых диагностировали признаки гиперплазии ЩЖ: 197,0 [121,0; 309,0] мкг/л и 238,0 [129,0; 385,0] мкг/л, соответственно ( $z=1,4; p=0,14$ ). Установленные величины отражали достаточное потребление йода в группе детей с зобом.

Только 36 детей из 226 человек (3,0% от общего числа обследованных детей), у которых мы диагностировали зоб, имели дефицитарные уровни экскреции йода с мочой.

Сочетание дефицита йода и зоба установили у 22 (3,5%) из 628 девочек и 14

(2,6%) из 534 мальчиков. Содержание йода в моче составило 72,2 [55,0; 86,5] мкг/л и было сходным у детей обоего пола: 70,8 [62,8; 87,0] мкг/л и 65,9 [51,0; 77,5] мкг/л, соответственно у девочек и мальчиков.

На рисунке 4 представлена встречаемость зоба, выявленного по данным ультразвуковой диагностики, у детей обоих полов различного возраста.

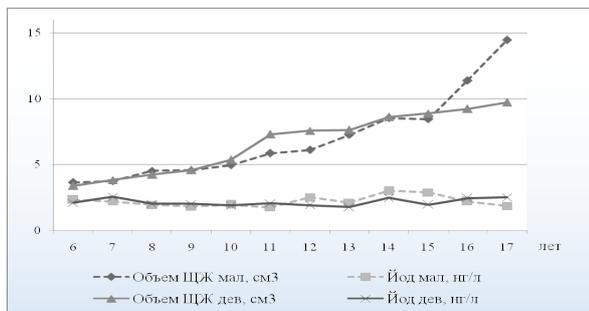
Не выявили различий в частоте выявления зоба при сонографии ЩЖ между мальчиками и девочками, а также между всеми возрастными группами у детей обоих полов.

Йоддефицитный зоб не вносил изменений возрастной встречаемости зоба.

У девочек с йодным дефицитом в сочетании с зобом увеличение ЩЖ относи-

**Таблица 2 – Объем щитовидной железы ( $M \pm m$ ,  $cm^3$ ) у девочек и мальчиков различного возраста**

Возраст, лет	Мальчики	Девочки	Все
6	3,65±0,19, n=41	3,39±0,15, n=49	3,55±0,12, n=90
7	3,75±0,11, n=95	3,84±0,10, n=91, $p_{7,6}=0,02$	3,74±0,08, n=186
8	4,53±0,16, n=56 $p_{8,6}=0,002, p_{8,7}<0,001$	4,24±0,12, n=63 $p_{8,6}<0,001, p_{8,7}=0,015$	4,35±0,12, n=119 $p_{8,6}<0,001$
9	4,57±0,11, n=90 $p_{9,6}=0,001, p_{9,7}<0,001$	4,59±0,11, n=88 $p_{9,6}=0,02, p_{9,7}<0,001, p_{9,8}=0,040$	4,58±0,10, n=178 $p_{9,6,7}<0,001$
10	4,97±0,18, n=61 $p_{10,6,7}<0,001, p_{10,9}=0,045$	5,37±0,21, n=76 $p_{10,6,7,8}<0,001, p_{10,9}=0,001$	5,19±0,14, n=137 $p_{10,6,7,8}<0,001$
11	5,87±0,21, n=46 $p_{11-6,7,8,9}<0,001, p_{11-10}=0,002$	7,30±0,42, n=52 $p_{11-6,7,8,9,10}<0,001, p_{11-10}<0,001, p_{M-d}=0,02$	6,62±0,25, n=98 $p_{11-6,7,8,9,10,11}<0,001$
12	6,11±0,32, n=37 $p_{12-6,7,8,9}<0,001, p_{12-10}=0,001$	7,57±0,38, n=46 $p_{12-6,7,8,9,10}<0,001, p_{M-d}<0,001$	6,92±0,27, n=83 $p_{12-6,7,8,9,10}<0,001$
13	7,26±0,36, n=35 $p_{13-6,7,8,9,10}<0,001, p_{13-11}=0,001, p_{13-12}=0,020$	7,63±0,35, n=46 $p_{13-6,7,8,9,10}<0,001$	7,47±0,25, n=81 $p_{13-6,7,8,9,10,11}<0,001$
14	8,54±0,46, n=22 $p_{14-6,7,8,9,10,11,12}<0,001, p_{14-13}=0,030$	8,62±0,52, n=40 $p_{14-6,7,8,9,10}<0,001, p_{14-11}=0,047$	8,59±0,37, n=62 $p_{14-6,7,8,9,10,11,12}<0,001, p_{14-13}=0,011$
15	8,46±0,38, n=22 $p_{15-6,7,8,9,10,11,12}<0,001, p_{15-13}=0,03$	8,89±0,49, n=30 $p_{15-6,7,8,9,10}<0,001, p_{15-11}=0,018, p_{15-12,13}<0,037$	8,71±0,32, n=52 $p_{15-6,7,8,9,10,11,12,13}<0,001$
16	11,39±0,71, n=20 $p_{16-6,7,8,9,10,11,12,13}<0,001, p_{16-14,15}<0,002$	9,23±0,40, n=38 $p_{16-6,7,8,9,10}<0,001, p_{16-11}=0,019, p_{16-12,13}<0,004, p_{M-d}=0,006$	10,00±0,38, n=58 $p_{16-14}=0,009, p_{16-15}=0,001$
17	14,47±1,27, n=9 $p_{17-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}<0,001, p_{17-16}=0,03$	9,74±0,63, n=9 $p_{17-6,7,8,9,10}<0,001, p_{17-11,12,13}<0,020, p_{M-d}=0,004$	12,10±0,90, n=18 $p_{17-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}<0,001, p_{17-16}=0,016$



**Рисунок 2 – Возрастная динамика объема ЩЖ и экскреции йода у девочек и мальчиков**

тельно возрастной нормы было статистически значимо выше, чем у мальчиков:  $129,6 \pm 1,4\%$  против  $114,4 \pm 0,6\%$ , соответственно ( $t=2,68$ ;  $df=34$  при  $p=0,011$ ) (рисунок 5).

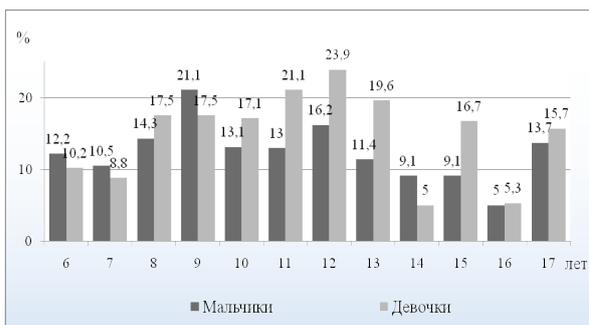
У детей с зобом и нормальной экскрецией йода с мочой (100 мкг/л и выше) также установили большее увеличение ЩЖ относительно возрастной нормы у дево-

**Таблица 3 – Тяжесть йодного дефицита у детей по содержанию микроэлемента в моче**

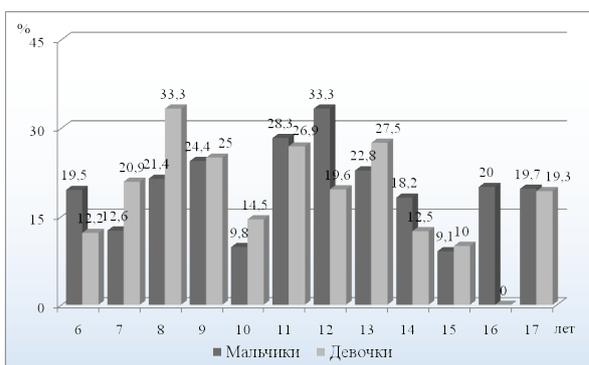
Обследованные	Йодный дефицит						Всего	
	тяжелый		средний		легкий		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Девочки, n=628	4	0,6	16	2,5	79	12,6	99	15,8
Мальчики, n=534	3	0,6	21	3,9	49	9,2	73	13,7
Итого, n=1162	7	0,6	37	3,2	128	11,0	172	14,8

чек:  $129,7 \pm 3,1\%$  против  $121,9 \pm 1,9\%$  у мальчиков ( $t=2,1$ ;  $df=189$  при  $p=0,04$ ).

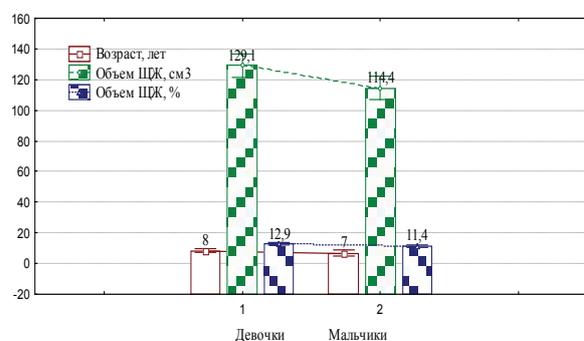
Увеличение ЩЖ при пальпации диагностировали у 216 (18,6%) детей, из них у 117 (18,6%) девочек и 99 (18,5%) мальчиков. Пальпаторное увеличение железы соответствовало зобу I степени согласно классификации ВОЗ у 213 (98,6%) детей. Только у троих девочек установили зоб II степени. Не выявлено различий в диагно-



**Рисунок 3 – Встречаемость дефицитарных уровней у мальчиков и девочек различного возраста**



**Рисунок 4 – Встречаемость зоба у мальчиков и девочек различного возраста по данным сонографии**



**Рисунок 5 – Сравнительная характеристика объема ЩЖ у девочек и мальчиков с зобом и дефицитарной экскрецией йода с мочой**

стировании зоба у детей в зависимости от пола и возраста.

Как следует из вышеприведенных данных, обследованная популяция имеет адекватную обеспеченность йодом. Однако  $11 \pm 0,4\%$  детей в популяции имела йодный дефицит легкой степени,  $3,2 \pm 0,2\%$  – средней тяжести и  $0,6 \pm 0,08\%$  – тяжелый.

Вместе с тем у 343 (29,5%) школьников установили уровни экскреции йода, варьиравшие от 300 до 1000 мкг/л. Эти уровни йодурии не были обусловлены использованием йодсодержащих препаратов. Из них у 71 ребенка (6,1% от общего числа обследованных школьников) диагностировали увеличение ЩЖ относительно возрастной нормы более 97 перцентиля.

Сочетание йодурии 300 мкг/л и более с диагностированием зоба по данным ультразвукового исследования установили у 33 (5,3%) из 628 девочек и 39 (7,3%) из 534 мальчиков. Содержание йода в моче детей обоих полов было сходным и составило 401,0 [347,0; 463,0] мкг/л и 399,0 [351,0; 457,5] мкг/л, соответственно у девочек и мальчиков.

У девочек с концентрацией йода в моче 300 мкг/л и более в сочетании с зобом размеры ЩЖ относительно возрастной нормы соответствовали таковому у мальчиков ( $122,1 \pm 1,7\%$  против  $124,5 \pm 3,0\%$  при  $p > 0,1$ ). Однако у девочек с зобом и йодурией 100-299 мкг/л размеры ЩЖ относительно возрастной нормы были статистически значимо больше, чем у мальчиков:  $131,4 \pm 4,2\%$  и  $119,4 \pm 2,9\%$  у девочек и мальчиков ( $t=2,2$  при  $df=118$  и  $p=0,035$ ).

Таким образом, установили, что у школьников в Беларуси медиана экскреции йода с мочой составила 211,5 [133,0; 331,2] мкг/л, что, согласно критериям ВОЗ, свидетельствовало о достаточной обеспеченности йодом. В то же время при адекватном поступлении микроэлемента 14,8% детей имели концентрации йода в моче ниже 100 мкг/л, что указывало на йодный дефицит. Причем в большинстве случаев (74,4% или 11% от общего числа обследованных) дефицит йода носил легкую степень. Kutlu R. et al. (2011) [12] также сообщали, что при йодурии  $198 \pm 46,6$  мкг/л у обследованных лиц в возрасте 10-18 лет в 2,5% случаев ими была установлена экскреция йода с мочой ниже 100 мкг/л. В нашем исследовании возраст включения составил 6-17 лет, что могло определить несколько более высокий процент.

При отсутствии йодного дефицита в популяции нами у 19,4% детей установили

превышение объема ЩЖ по данным ультразвукового исследования более 97 перцентиля возрастной нормы. На наличие зоба среди детей с достаточной обеспеченностью йодом указывали ряд авторов [9, 11, 12, 16]. Исследователи диагностировали увеличение ЩЖ по данным ультразвукового исследования в 6,9-17,7% случаев.

Согласно данным нашего исследования, из 19,4% случаев зоба только у 3% детей определили сочетание йодного дефицита и гиперплазии ЩЖ. Медиана экскреции йода с мочой в последней группе детей была равна 72,2 [55,0; 86,5] мкг/л, свидетельствуя о йодном дефиците легкой степени. У остальных 16,4% детей зоб диагностировали на фоне йодурии 100 мкг/л и выше, причем в 6,2% случаев – на фоне йодурии 300-1000 мкг/л. Среди обследованных нами детей содержание йода в моче 300 мкг/л и более установили в 29,5% случаев. На превышение уровней верхних границ йодурии в 50% случаев ранее было обращено внимание при изучении уровней экскреции йода в моче у жителей в 85% (17 из 20) странах с адекватной обеспеченностью йодом [18].

При проведении многофакторного и корреляционного анализа нами не было установлено зависимости между содержанием йода в моче и объемом ЩЖ у обследованных детей. Отмечено возрастное варьирование йодурии у девочек в 9-11 лет за счет ее снижения в пределах нормальных значений согласно рекомендациям ВОЗ. Однако отсутствие взаимосвязи между экскрецией йода и ультразвуковым размером ЩЖ не позволило связывать снижение экскреции с зависимым от возраста увеличением объема железы ( $\beta=0,72$ ;  $p<0,00001$ ). Достоверное увеличение размера железы отметили у девочек с 7 лет, у мальчиков – с 8 лет. Выявили, что объем ЩЖ у девочек в возрасте 11 лет и 12 лет статистически значимо превышал средние величины мальчиков того же возраста ( $7,30\pm 0,42$  см<sup>3</sup> против  $5,87\pm 0,21$  см<sup>3</sup> и  $7,57\pm 0,38$  см<sup>3</sup> против  $6,11\pm 0,32$  см<sup>3</sup>, соответственно возрастам при  $p<0,03$ ). У мальчиков объем ЩЖ в возрасте 16 лет и 17 лет достоверно превышал таковой у девочек соот-

ветствующего возраста:  $11,39\pm 0,71$  см<sup>3</sup> против  $9,23\pm 0,40$  см<sup>3</sup> у девочек и  $14,47\pm 1,27$  см<sup>3</sup> против  $9,74\pm 0,63$  см<sup>3</sup> ( $p<0,01$ ). Полученные нами данные хорошо согласуются с результатами исследования объема железы Alves M.L. et al. (2010) [17] и Skryabin A.M. et al. (2010) [14]. Данные половозрастные различия размера ЩЖ следует связывать с более поздним по времени началом пубертата у мальчиков [13, 15].

Диагностирование зоба не зависело от пола и возраста ребенка. Установили, что у девочек зоб протекает при достоверно ( $p<0,05$ ) большем увеличении ЩЖ относительно размеров ее возрастной нормы, чем у мальчиков в случае его возникновения на фоне йодного дефицита ( $129,6\pm 1,4\%$  против  $114,4\pm 0,6\%$  у мальчиков), а также при йодурии 100-299 мкг/л ( $131,4\pm 4,2\%$  и  $119,4\pm 2,9\%$  у мальчиков). Это предполагает более выраженные цитопролиферативные процессы в ЩЖ у девочек в условиях недостаточного, а также адекватного поступления йода. Поступление йода, определяющее йодурию 300 мкг/л и выше, возможно приводит к изменению механизмов цитопролиферации у мальчиков, что проявляется несколько большим увеличением ЩЖ относительно возрастной нормы ( $124,5\pm 3,0\%$ ,  $\chi^2=9,2$ ;  $H=0,01$ ) при действии зобогенных факторов, чем при дефицитарных уровнях экскреции йода и йодурии ниже 300 мкг/л.

Полученные данные указывают на значение исследования йодурии перед выбором терапии у детей с зобом не иммунного генеза, а также на поиск патогенетически значимых зобогенных факторов, имеющих гендерные различия.

### Библиографический список

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Данн Д., Ван дер Хаар Ф. // Технич. пособие ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD. – 1994. – №3.
3. Зобная эндемия и йодная недостаточность у детей и подростков Беларуси /

- А.Н. Аринчин [и др.] // *Здравоохранение*. – 2000. – №11. – С. 25-30.
4. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. // ОАО «Конти Принт». – М., 2012. – 232 с.
5. Медик, В.А. Руководство по статистике здоровья и здравоохранения: учеб. пособие для системы послевузов. проф. образования врачей / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – М.: ОАО Медицина, 2006. – 528 с.
6. Полянская, О.Н. Нормативы объема ЩЖ у детей и подростков Беларуси / О.Н. Полянская, В.М. Дрозд // *Здравоохранение Беларуси*. – 1993. – № 2. – С. 13-17.
7. Программа ликвидации йодного дефицита в Республике Беларусь // Проблема дефицита витаминов и микроэлементов в Республике Беларусь. Ред. Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., Муфель Н.И./ Детский Фонд ООН. – Мн., 2007. – С. 8-14.
8. Стратегия устранения йодного дефицита в Республике Беларусь: оценка результатов 10-летней работы / В.Н. Качан [и др.] // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2010. – Т. 6, №3. – С. 30-35
9. An epidemiological survey of children's iodine nutrition and goitre status in regions with mildly excessive iodine in drinking water in Hebei Province, China / S. Ly [et al.] // *Public. Health Nutr.* – 2012. – Vol. 15, №7. – P. 1168-1173.
10. Goiter Prevalence and urinary iodine excretion in Belarus children born after the Chernobyl accident / A. Arinchin [et al.] // *IDD newsletter*. – 2000, Vol. 16, № 1. – P. 7-9
11. Persistence of goiter in the post-iodization phase: micronutrient deficiency or thyroid autoimmunity? / Das S. [et al.] // *Indian. J. Med. Res.* – 2013. – Vol. 133. – P. 103-109.
12. The goiter prevalence and urinary iodine levels among adolescents / R. Kutlu [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 52, №2. – P. 161-168.
13. Thyroid function and puberty / G. Weber [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.* – 2003. – №2. – P. 253-257.
14. Thyroid mass in children and adolescents living in the most exposed areas to Chernobyl fallout in Belarus / A.M. Skryabin [et al.] // *Radiat. Prot. Dosimetry*. – 2010. – Vol. 142, №2. – P. 292-299.
15. Thyroid volume and echostructure in schoolchildren living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index / I. Kaloumenou [et al.] // *Thyroid*. – 2007. – Vol. 17, №9. – P. 875-881.
16. Thyroid volumes and iodine status in Egyptian South Sinai schoolchildren / G. Abd El Naser Yamamah [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 9, №3. – P. 548-554.
17. Ultrasonographic evaluation of the thyroid, determination of ioduria and iodine concentration in kitchen salt used by schoolchildren in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil / M.L. Alves [et al.] // *Arg. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2010. – Vol. 54, №9. – P. 813-818.
18. Universal salt iodization in the Central and Eastern Europe, Commonwealth of Independent States (CEE/CIS) Region during the decade 2000-09: experiences, achievements, and lessons learned / F. Van der Haar [et al.] // *Food. Nutr. Bull.* – 2011. – Vol. 32, №4. – P. 175-294.
19. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl) / K.M. Brunn [et al.] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1981. – Vol.106, №9. – P. 1338-1340.

**I. Khmara, Y. Makarova, S. Petrenko, S. Tchaikovsky**  
**IODINE SUFFICIENCY OF CHILDREN IN BELARUS**

There have been examined 1162 children aged 6-14 years, which included examination of endocrinologist, ultrasound examination of thyroid, determination of urinary iodine excretion.

Ioduria was 211,5 [133,0; 331,2]  $\mu\text{g/l}$ , which indicated the enough iodine sufficiency. In 29,5 % of children urinary iodine concentration was  $\geq 300 \mu\text{g/l}$ , however, 14,8 % of children had iodine deficiency concentrations of  $<100 \mu\text{g/l}$ . There was no correlation between thyroid volume and ioduria. Thyroid volume increased with age ( $\beta = 0,72$ ;  $p < 0,001$ ). Average thyroid volume in girls of 11-12 years exceeded ( $p < 0,03$ ) the values of thyroid gland in boys. At 16-17 years sizes of thyroid in boys exceeded the volume of thyroid in girls ( $p < 0,01$ ). In 19,4 % of children, regardless of gender and age there has been established the excess of thyroid volume  $> 97$  percentile of age norm. Where: iodine deficiency with ioduria of 72,2 [55,0; 86,5]  $\mu\text{g/l}$  was detected in 3% of cases, in 10,2% of children the goiter was diagnosed with iodine excretion of 101-299  $\mu\text{g/l}$  and in 6.2% of children - with ioduria of  $\geq 300 \mu\text{g/l}$ . In girls goiter proceeded at a higher ( $p < 0,05$ ) increase of thyroid than in boys if it occurs on a background of iodine deficiency and ioduria of 101-299  $\mu\text{g/l}$ .

In boys with iodine excretion of  $\geq 300 \mu\text{g/l}$  we recorded a significant increase of thyroid than in boys with ioduria of  $<300 \mu\text{g/l}$ . The received data indicate the importance of ioduria research before the choice of therapy in children with goiter of nonimmune genesis, as well as search for pathogenetically significant goitrogenic factors of gender differences.

**Key words:** *children, iodine excretion, goiter.*

*Поступила 26.02.2014*

**PEROXIDASE NEGATIVE ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH A DIFFUSE OR GRANULAR FORM OF GLYCOGEN IN BLAST CELLS. CASE REPORT**

<sup>1</sup>SI «Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology»,  
Gomel, Belarus

<sup>2</sup>Dept. Hematology, Nephrology and Rheumatology, Akita Univ. Hondo 1-1-1, Akita, Japan

We report a case of peroxidase negative acute myeloid leukemia (AML) with a diffuse or granular form of glycogen in leukemia cells by the periodic acid-Schiff (PAS) staining. A 21-year-old woman was admitted to our hospital because of a 4 week history of febrile episodes. Her blood counts revealed pancytopenia and bone marrow examination showed hypercellularity with 70% peroxidase negative blasts which were positive for CD45, CD34, CD7, CD13, CD33, CD117, and CD11b, but negative for cMPO, and lymphoid markers. Conventional cytogenetic analysis revealed 38, X, -X, -5, -7, -13, -16, -17, -19, -20, del(9)(p12p22) [20]. The leukemic cells did not have FLT3-ITD mutation. She was diagnosed AML-M0 according to FAB classification. However, PAS stain was strongly positive with diffuse and granular pattern in the leukemic cells. After administration of chemotherapy, severe infection developed leading to multi-organ failure and death on the 20th day.

**Key words:** *Acute myeloid leukemia, glycogen, peroxidase, PAS staining, immunophenotyping.*

**Introduction**

Acute myeloid leukemia (AML) is tumor disease of the hemopoietic system, characterized by uncontrolled proliferation of blast cells with myeloid lineage marker in peripheral blood and bone marrow. There are 2 classification systems for the diagnosis of AML that are commonly used in the world, the French-American-British (FAB) classification system which is based on morphology and cytochemistry [1], and the World Health Organization (WHO) classification which reviews chromosome translocations and specific immunotypes [2].

AML-M0 (AML with minimal differentiation), which accounts for approximately 5-10% of all AML patients, is relatively common in adult patients [3]. The diagnosis is made if less than 3% of the blasts are positive for peroxidase and if the blasts are positive for the myeloid-associated markers (CD13, 14, CD15 or CD33), and negative for B or T lineage marker (CD3, CD10, CD19 and CD5), (Bennette JM 1991). Almost no mature my-

eloid cells were seen. The blasts were small to medium-sized round cells with an eccentric nucleus. The nucleus often had a flattened shape and contained fine chromatin with several distinct nucleoli. The cytoplasm was lightly basophilic without granules. Auer rods were not found [3-5]. Prognosis in AML(M0) depends on the genetic research data and blast cells immunophenotype. According to literature data, median survival in AML (M0) is 9-11 months. (A. Okorokov).

Normally glycogen appears at the level of myeloblast, glycogen is diffusely distributed in cytoplasm and its amount increases with maturation of the cells. In mature neutrophils glycogen contains in the form of fine granules. Sometimes glycogen may be contained in a finely-granular form in myeloblasts and in granular form in lymphoblasts [6]. Pattern of PAS reaction was considered important in literatures to differentiate between ALL (with clear cytoplasm between the positive granules) and AML (with cytoplasmic smudge positivity between the posi-

tive granules) [7]. Although some authors (Gamal Abdul-Hamid (2011) note that the PAS diagnosis adds a minor support to diagnosis of ALL as all similar reaction can be seen, although less frequently in AML with maturation [5].

The peculiarity of this case is unusual reaction to glycogen disclosed in blast cells with minimal differentiation by staining PAS. Glycogen is found in large quantities in various forms in 98% of blast cells. We had a negative reaction to myeloperoxidase and Sudan black, which confirms that the blasts are minimally differentiated. The nature of such a severe PAS reaction or the association with AML (M0) is unclear.

### Case description

A 21-year-old woman was admitted to our hospital because of a 4 week history of febrile episodes. HIV test was negative. The deterioration of health has been noted over the last month: weakness, dizziness, headache, nausea. Significant deterioration began a week before admission to our Center, where there was a painful formation in the submandibular area, pain in the mouth, fever up to 39°C. Although multiple hyperplastic lymph nodes up to 2,0 cm were found in the left submandibular area by ultrasound examination, the abscess formation was not obtained. There was no hepato-splenomegaly or skin rash. Bleeding tendency was not seen at the admission.

Laboratory findings of peripheral blood revealed pancytopenia, which showed WBC  $0,8 \times 10^9/l$ , RBC  $2,1 \times 10^{12}/l$ , HGB 65,2 g/l, PLT  $75,4 \times 10^9/l$ , BLAST 3%, BAND 2%, NEU 3%, MONO 6 % LYMPH 86 %. Bone marrow findings revealed hypercellular marrow with 70,1% of blast cells. Blast cells are predominantly medium sized with nuclear-cytoplasmic ratio from moderate to high, a mesh structure of the nuclear chromatin, nucleoli in the majority of blasts, the cytoplasm in moderate quantity, moderately basophilic. Sometimes, there has been marked vacuolization of the cytoplasm. Erythro-karyocytes were single. There was no dysplasia in each lineage.

Cytochemistry tests revealed that myelo-

peroxidase and Sudan black were negative in blast cells, glycogen was diffusive positive in 28 % of blast cells, diffusive-granular positive in 57 % of blast cells, and the granular form positive in 13 % of blast cells.

Immunophenotyping of bone marrow cells were performed by flow cytometry.

In the investigated sample of marrow there were defined transformed cells with phenotype: CD45dim, CD34++, CD7+, CD33+++ , CD13++ , CD117+++ , CD11b+++ , HLA-DR- , CD56- , cMPO- , cTdT- , cCD79a- , cCD3- , GPA- , CD36- , CD61- , CD42b- , CD71- , CD38- , CD15- , CD14- , CD64- , CD5- , CD4- , CD8- , CD2-CD22- , CD10- , CD19- , CD20- , which showed that blastic cells by phenotypic profile could correspond to myeloid stem cells.

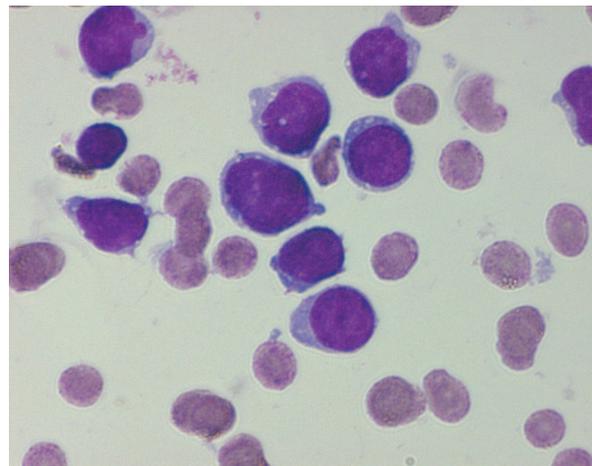


Figure 1 – A smear of bone marrow. The preparation is painted by Romanovsky-Giemsa

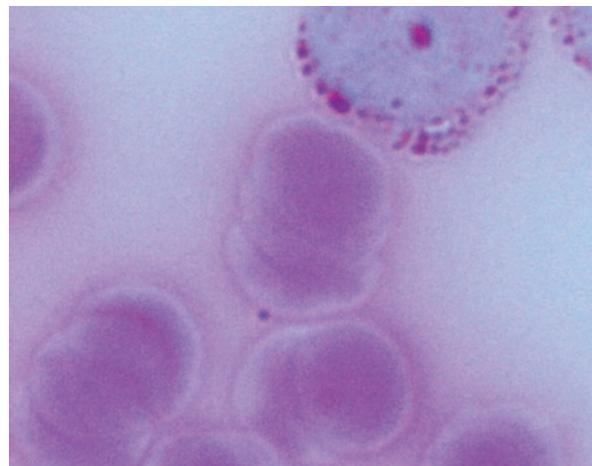


Figure 2 – Bone marrow. PAS-reaction in the granular form of blast cells

Conventional cytogenetic analysis of bone marrow revealed 38, X, -X, -5, -7, -13, -16, -17, -19, -20, del(9)(p12p22) [20]. FLT 3 ITD mutation was negative by molecular analysis.

Based on the above, a primary diagnosis has been set: AML-M0 by FAB-classification or AMLa with minimal differentiation by WHO classification. A course of chemotherapy including cytosine arabinoside for 7 days and daunorubicin for 3 days were initiated. In spite of intensive antibiotic therapy, a septic shock developed after chemotherapy leading to multi-organ failure and death on day 20 after the admission.

### Discussion

Comprehensive diagnosis of tumors of hematogenous origin according to WHO classification includes: morphological, cytochemical, immunophenotypic, cytogenetic, molecular- biological research. All clinical information and biological characteristics to extract the specific variant of the disease are considered. It is considered that a multimodal approach provides an accurate diagnosis by increasing the overall specificity and sensitivity of individual diagnostic approaches for adequate diagnosis.

Our case of acute leukemia can be classified as AML with minimal differentiation according to WHO classification [2] and AML-

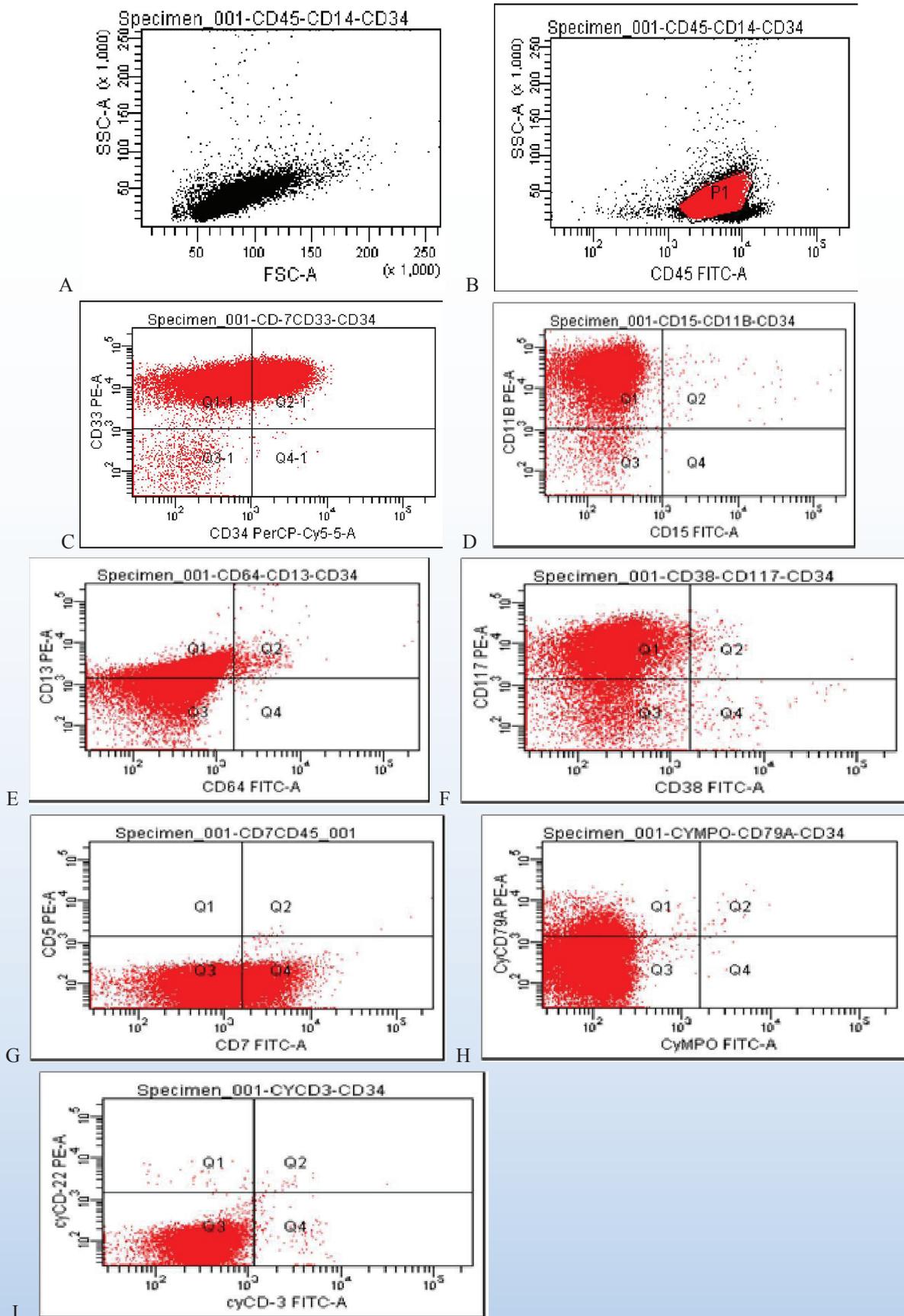
M0 subtype according to FAB classification [1]. Early stage of AML-M0 diagnosis is set on the basis of the negative results of all cytochemical stains of blast cells and / or on the basis of immunophenotyping [8].

Nature of malignantly transformed cells in certain forms of hemoblastosis in many cases can be set with a reasonable degree of accuracy based on the application of cytochemical methods, as shown by many authors, confirming the existence of the fundamental chemical and metabolic differences which were distinct in degrees of maturity of transformed cells of myeloid and lymphoid origin. [6, 7, 11] Cytochemical features of blasts underlying the differential diagnosis of acute leukemias are shown in Table 1.

Tests for Periodic acid-Schiff (PAS)-positivity (indicating mucopolysaccharides) in blasts have been performed using commercial diagnostic kits (Sigma, Australia). Under the influence of potassium periodate glycogen is oxidized with the formation of aldehydic compounds reacting easily with Schiff's reagent (fuchsin-sulfurous acid). In the areas of localization of glycogen a cherry-purple staining has been detached, according to the intensity of which it is possible to judge on the number of glycogen in the cells [9, 10, 11]. The received data on the cytochemical studies have been regarded as a defect in the accumu-

**Table 1** – Cytochemical findings in acute leukemia

Form of acute leukemia	Peroxi- dase	Lipids	PAS-reaction	Non-specific esterase	Chloroacetate- esterase	Acid phosphatase
Blast embryonal leukemia	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Lymphoblastic leukemia	(-)	(-)	(++) large granular	(±)not inhibited NaF	(-)	sometimes (+ +) diffuse
Myeloblastic leukemia	(++)	(++)	(++)diffuse	(+)not inhibited NaF	(++)	(++)
Myelomonoblastic leukemia	(+)	(+)	(++) fine granular	(+++) not inhibited NaF	(-)	(+++)
Monoblastic leukemia	(±)	(±)	(+)fine granular	(+++) inhibitedNaF	(-)	(+++)
Promyelocytic leukemia	(+++)	(+++)	(+++)	(+++) not inhibited NaF	(+++)	(+++)
Erythroleukemia (blast cells)	(++)	(++)	(++) diffuse	(+)	(++)	(++)
Erythroleukemia (erythro normoblasts)	(-)	(-)	(++) diffuse or large granular	(++)	(-)	(++)



**Figure 3** – Bone marrow immunophenotyping. Release of gate blast cells by expression of indicators CD45 and side light scattering SSC (B) and by parameters of channel scattering (A). Image analyzed markers of Dot plot (C-I)

lation of glycogen in the cells non-specific for AML. For a more accurate determination of nature of abnormal cells there has been used the method of flow cytometry. For immunophenotyping of transformed cells there has been applied a panel of monoclonal antibodies created by the recommendations of the members of the Euroflow consortium, covering all the hematopoietic lineages [12]. The antigenic profile identified on blast cells was more correspondent to the myeloid stem cell according to EGIL-95 (Bene M.C., et al) classification and literary sources on this theme. [8, 13, 14].

In summary, we report a case of peroxidase negative AML-M0 with a diffuse or granular form of glycogen in leukemia cells by PAS staining. Although the question whether atypical reaction to glycogen is a predictor of the risk of some complications or response against chemotherapy in acute myeloid leukemia remains open, this finding may be related to the dysregulation of a glycogen storage caused by a genetic abnormality accompanied with leukemogenesis.

#### References:

1. Proposals for the classification of the acute leukaemias (FAB cooperative group) / J.M. Bennett [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 1976. – V.33. – P. 451-458.
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. / S.H. Swerdlow [et al.] // *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, Lyon, France, 2008. – P.130-139.
3. Acute Leukemia – The Scientist's Perspective and Challenge / Edited by Prof. Mariastefania Antica. – Croatia. – 2011. – P. 3-29.
4. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML M0) / J.M. Bennett [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 1991. – V. 78. – P. 325-329.
5. *Clinical oncohematology* / M. Volkova. – Moscow, 2001. – P. 572.
6. *Neoplastic Diseases of the Blood, Fourth Edition* / Edited by Peter H. Wiernik, John M. Goldman, Janice P. Dutcher and Robert A. Kyle Frontmatter. – Cambridge University, 2003. – P. 1214.
7. *Dacie and Lewis practical haematology 10th ed* / S. Mitchell Lewis, Barbara J. Bain, Imelda Bates. – Churchill Livingstone, Germany, 2006. – P. 339-334, 354-359.
8. *Immunophenotyping in the diagnosis of hemoblastoses* / S. Lugovskaya, M. Pochtar, N. Tupitsa. – Moscow, 2005. – P. 34-36
9. *A guide for Clinical Laboratory Methods* / E. Kost. – Moscow, 1975. – P. 166-169.
10. *Diagnostic of cytochemistry of hemoblastosis* / D. Gluzman. – Kiev, 1978. – P. 216
11. *Laboratory hematology* / S. Lugovskaya [et al.]. – Moscow, 2006. – P. 192-194.
12. *EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes* / J.J.M. van Dongen [et al.] // *Leukemia*. – 2012. – Sep. 26(9). – P. 1908-1975.
13. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) / M.C. Bene [et al.] // *Leukemia*. – 1995. – Oct.9(10). – P. 1783-1786.
14. *Immunophenotyping in the diagnosis of acute leukemia* / E. Zueva, B. Afanaseva, A. Totolyan // *Clinical laboratory diagnostics: Scientific and practical journal*. – 2004. – N 7. – P. 25-32.

**В. Шпудейко, Ж. Пугачева, Д. Новик, Наото Такахашаи**

**ПЕРОКСИДАЗА – НЕГАТИВНЫЙ ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ С ДИФфуЗНЫМ И ГРАНУЛЯРНЫМ ГЛИКОГЕНОМ В БЛАСТНЫХ КЛЕТКАХ**

Мы сообщаем о случае отрицательного по пероксидазе острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с диффузным и гранулярным гликогеном в лейкозных клетках, окрашенных с использованием Шифф (PAS) реакции.

21-летняя женщина поступила в нашу больницу из-за 4-х недельного фебрилитета. В крови отмечалась панцитопения. В исследовании костного мозга – гиперцеллюлярность с 70% пероксидаза-негативных бластов, которые были положительны по CD45, CD34, CD7, CD13, CD33, CD117 и CD11b, но негативны по суМРО и лимфоидным маркерам. Цитогенетический анализ показал 38, X, -X, -5, -7, -13, -16, -17, -19, -20, del(9)(p12p22) [20]. В лейкозных клетках мутаций FLT3-ITD, NPH не выявлено. Был диагностирован ОМЛ (M0) согласно FAB-классификации. Однако PAS реакция была резко положительна в диффузной и гранулярной формах в бластных клетках. После проведения цитостатической химиотерапии, развившаяся тяжелая инфекция привела к полиорганной недостаточности и смерти пациента на 20-й день.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, гликоген, миелопероксидаза, PAS-реакция, иммунофенотипирование.

*Поступила 27.02.2014*

**ТЕРРИТОРИЯ И НАСЕЛЕНИЕ КАРАГАНДИНСКОЙ ОБЛАСТИ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН, ПОСТРАДАВШИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕМИПАЛАТИНСКОГО ИСПЫТАТЕЛЬНОГО  
ЯДЕРНОГО ПОЛИГОНА. АРХИВНО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ СПРАВКА**

*Научно-исследовательский институт радиационной  
медицины и экологии, МЗ РК, г. Семей, Казахстан*

На территорию Карагандинской области оказали радиационное воздействие два наземных ядерных взрыва, проведенные 24.09.1951 г., 05.10.1954 г., и воздушный ядерный взрыв, проведенный 22.08.1957 г. Пострадавшая территория составила 7% от всей территории области. Пострадавшее население на момент окончания атмосферных испытаний (1963 г.) оценивалось в 50 тыс. человек. Количество населенных пунктов, подвергшихся радиационному воздействию – 361. Эффективные дозы, формировавшиеся на радиоактивных следах ядерных взрывов, достигали 640 сЗв. Радиационно-гигиенические исследования объектов окружающей среды, проведенные в годы атмосферных испытаний, показывали превышение всех полученных результатов над контрольными значениями. В результате проведенных в те годы медицинских исследований были выявлены радионосители, число которых составило 54,5% от общего количества обследованного населения.

**Ключевые слова:** Семипалатинский испытательный ядерный полигон, радиоактивность, дозы облучения, радиационная ситуация, радиационно-гигиенические последствия, медицинские последствия.

В мире не существует аналогов радиационных ситуаций, формировавшихся на территориях Казахстана, прилегающих к Семипалатинскому испытательному ядерному полигону (СИЯП).

29 августа 1949 года было произведено первое ядерное испытание в СССР, явившееся одновременно первым испытанием на Семипалатинском полигоне и первым наземным ядерным испытанием. Последнее ядерное испытание проведено 19.10.1989 г., когда три ядерных заряда были взорваны под землей, в скважине.

За весь период деятельности СИЯП на нем было проведено 465 ядерных испытаний. За период с 1949 года по 1962 год было проведено 118 атмосферных (88) и наземных (30) испытаний. Остальные 347 испытаний были подземными.

29 августа 1991 года Указом Президента Республики Казахстан Н.А. Назарбаева №409 Семипалатинский испытательный ядерный полигон был закрыт.

В результате деятельности полигона радиоактивному загрязнению подверглись территории Восточно-Казахстанской, Павлодарской и Карагандинской областей Республики. В период проведения ядерных испытаний по официальным данным пострадало порядка полутора миллионов человек [1]. А сейчас к этому числу присоединяются и последующие поколения этих людей.

Известно, что локальное радиоактивное загрязнение местности с относительно высокими дозами облучения происходит при наземных ядерных взрывах. Радиационное воздействие на окружающую среду и население при атмосферных испытаниях могли оказать 25 наземных и 86 воздушных ядерных взрывов. Определенное воздействие на население территорий, прилегающих к полигону, могли оказать и отдельные подземные ядерные испытания, сопровождавшиеся нештатными радиационными ситуациями.

Следует отметить, что каждое ядерное испытание тщательно готовилось в соответствии с особыми требованиями к его проведению и обеспечению безопасности населения и участников испытания.

На карте схематично показаны радиоактивные следы основных дозообразующих взрывов, проведенных на СИЯП (рисунок 1).

Исследования радиологической обстановки на территориях, прилегающих к СИЯП, проводились с момента первого взрыва. В первые десять лет испытаний (1949-1959 гг.) измерялась только мощность дозы  $\gamma$ -излучения по пути прохождения радиоактивного облака.

Научно-исследовательским институтом радиационной медицины и экологии (бывший Диспансер №4 МЗ СССР) в период 1957-1996 годов проведены исследования по изучению радиационной обстановки в населенных пунктах областей, прилегающих к полигону.

С 1959 г. начали определять удельную суммарную  $\beta$ -активность объектов внеш-

ней среды в отдельных населенных пунктах. К 1962 г., согласно архивным данным, начались планомерные изучения радиологической обстановки. С этого времени изучались как объекты окружающей среды, так и продукты питания на достаточно широких территориях, прилегающих к полигону.

В 1960 году под руководством главного врача Диспансера №4 Смирнова А.А. создается медицинский отдел Диспансера. Сотрудники отдела проводили медицинские осмотры населения различных районов, прилегающих к полигону, научные исследования по изучению влияния радиационных факторов на здоровье населения, проживающего на территориях влияния Семипалатинского полигона.

Научно-исследовательский институт радиационной медицины и экологии (НИИ РМиЭ) располагает вышеназванными архивными данными, частично сохранившимися после распада СССР и закрытия полигона. Наличие архивной документации оказывает существенную помощь в реше-

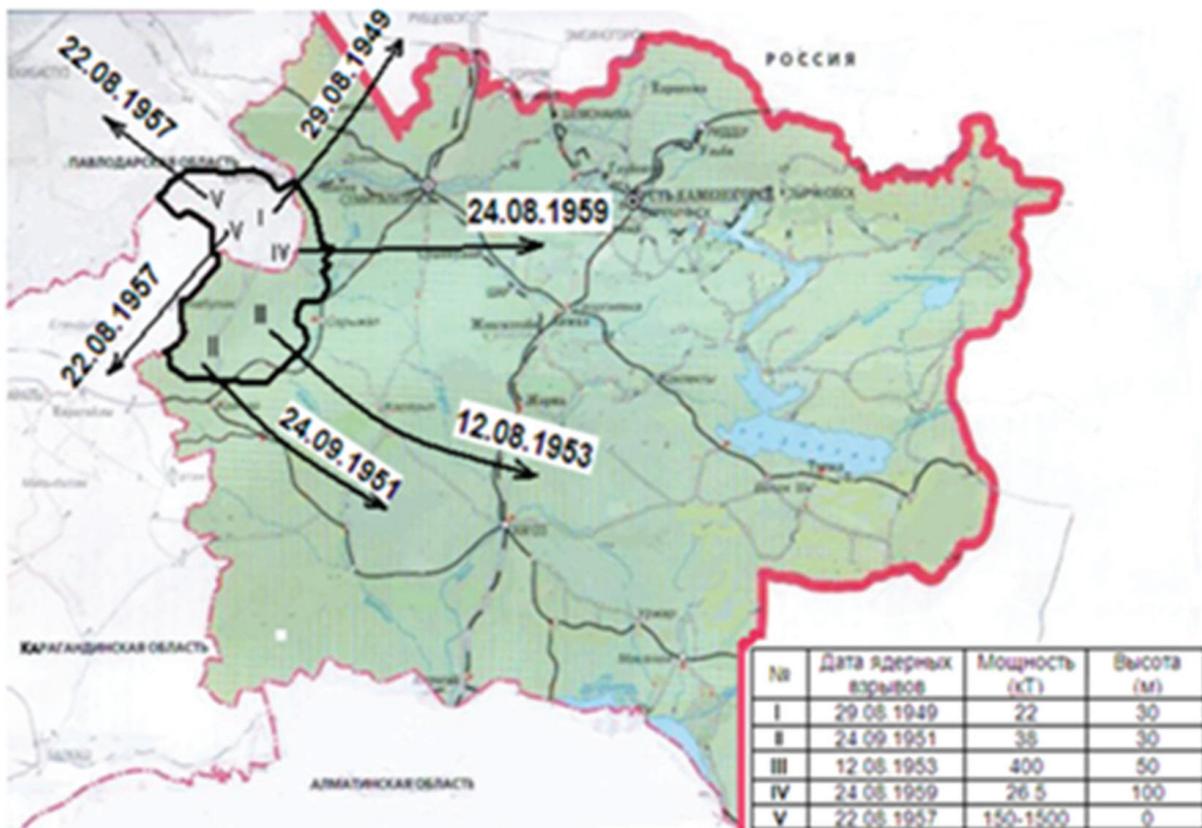


Рисунок 1 – Карта-схема основных дозообразующих взрывов, проведенных на СИЯП

нии современных медицинских и радиологических вопросов.

Согласно архивным данным и материалам, опубликованным в печати [2, 3], на территорию Карагандинской области оказали радиационное воздействие два наземных ядерных взрыва, проведенных 24.09.1951 г., 05.10.1954 г., и воздушный ядерный взрыв, проведенный 22.08.1957 г. на высоте 1880 м. Основные характеристики взрывов приведены в таблице 1.

Все три испытания проводились в целях совершенствования ядерного оружия (СЯО). Пострадавшая территория составила 7% от всей территории области. Пострадавшее население на момент окончания атмосферных испытаний (1963 г.) оценивалось в 50 тыс. человек. Количество населенных пунктов, подвергшихся радиационному воздействию – 361. Эффективные дозы, формировавшиеся на радиоактивных следах ядерных взрывов, достигали 640 сЗв [4].

Согласно архивным данным НИИ РМиЭ, на территории Карагандинской области в период 1958-1963 гг. проводились радиационно-гигиенические и медицинские исследования, которые охватили 14 населенных пунктов в трех районах (Коунрадский, Кувский, Каркаралинский) Карагандинской области [5, 6].

В число радиационно-гигиенических исследований входили: измерение дозы  $\gamma$ -излучения, определение содержания радиоактивности в объектах окружающей среды (почва, растительность, вода) и продуктах питания местного производства (молоко, мясо, кости животных), оценка поглощенных доз внешнего облучения. Анализ радиационно-гигиенических исследований показывает превышение всех полученных результатов над контрольными значениями [5, 7] (таблица 2).

В число медицинских исследований входили: терапевтическое, гематологическое, клиническое. В 1958 году было проведено комплексное медицинское обследование 1635 человек, пострадавших в результате проведения испытаний на Семипалатинском полигоне. Также были проведены радиометрические анализы выделений людей. Исследовалась периферическая кровь животных. В результате проведения медицинских исследований были выявлены радионосители, число которых составило 54,5% от общего количества обследованного населения. Также были выявлены признаки и заболевания, относимые к радиационно-индуцированным [3, 5]. Объемы и результаты проведенных медицинских исследований приведены в таблице 3.

**Таблица 1 – Ядерные взрывы, оказавшие влияние на Карагандинскую область**

Характеристика взрыва	Дата проведения		
	24.09.1951	05.10.1954	22.08.1957
Тип взрыва	наземный	наземный	воздушный
Время проведения (местное)	13:10	9:00	-
Место проведения	П-1, башня	П-3	-
Цель проведения	СЯО	СЯО	СЯО
Мощность взрыва, кт	28-38	4	520
Вид делящегося материала	$^{239}\text{Pu}$	$^{239}\text{Pu}$	-
Высота подрыва заряда, м	30 (башня)	0	1880
Максимальная высота подъема верхней кромки радиоактивного облака, км	11,6	5	18,8
Скорость ветра, км/ч	15-26,4	43,3	28,98
Направление ветра	юг	юго-запад	-
Диапазон эффективных доз, формировавшихся на радиоактивных следах, сЗв	1,1-640	0,016-1,9	0,008-2,5
Количество населенных пунктов, подвергавшихся радиационному воздействию	7	30	324

**Таблица 2** – Радиационно-гигиенические исследования, проводимые на территории Карагандинской области в период проведения атмосферных испытаний (по данным архива НИИ РМиЭ)

Период	Характер исследования	Объем исследования	Результаты исследования
5.06-5.08 1958г.	Определение радиоактивности (почва, растительность, вода, продукты питания)	14 населенных пунктов, 790 проб	Превышение $^{40}\text{K}$ в продуктах питания над естественным содержанием $(1,6-5,0)\times 10^{-9}$ Кюри
5.06-5.08 1958г.	Мощность дозы гамма излучения	14 населенных пунктов	Среднее значение – 0,009 мР/час (0,008-0,01)
1958 г.	Определение радиоактивности (почва, растительность, вода, продукты питания, кости животных)	3 района: Коунрадский, Кувский, Каркаралинский	Превышение над контролем: растительность – в 2000-7000 раз, молоко – в 51-210 раза, кости животных – в 234-292 раза, почва – в 171-288 раз.
1963 г.	Определение радиоактивности в почве	2 населенных пункта 5 точек отбора	Суммарная активность – 763-1226 Бк/кг, $^{90}\text{Sr}$ – 28,12-65,86 Бк/кг, $^{137}\text{Cs}$ – 9,1-59,94 Бк/кг
1963 г.	Оценка поглощенной дозы внешнего облучения	2 населенных пункта	5,44-9,89 мкГр
1958- 1963 гг.	Определение радиоактивности в объектах внешней среды	14 населенных пунктов из 3 районов	Превышение результатов над контрольными значениями

**Таблица 3** – Медицинские исследования, проводимые на территории Карагандинской области в период проведения атмосферных испытаний (по данным архива НИИ РМиЭ)

Период	Характер исследования	Объем исследования	Результаты исследования
1953-1958 гг.	Терапевтическое	4 населенных пункта 430 человек	У жителей загрязненных территорий, по сравнению с контролем, чаще отмечалось снижение аппетита, усиленное выпадение волос, ломкость ногтей.
1953-1958 гг.	Гематологическое	4 населенных пункта 430 человек	Легкие признаки некоторого усиления эритро и гранулопоэза, небольшое угнетение лимфопоэза, по сравнению с данными контрольных пунктов.
1958 г.	Радиометрические анализы выделений	4 населенных пункта 117 человек	Число радионосителей – 48 человек
1958 г.	Клиническое обследование	4 населенных пункта 192 человека	Выявленные заболевания: бруцеллез, туберкулез, гипертонические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы
1958 г.	Гематологическое	4 населенных пункта 173 человека	Число радионосителей – 110 человек
1958 г.	Комплексное	3 района 1635 человек	Выявленные заболевания: хронические бронхиты, миокардиодистрофии, пороки сердца, кардиосклероз, общий атероматоз, туберкулез легких и лимфатических желез, хронические гастриты
1958 г.	Исследование периферической крови животных	2172 сельхоз-животных	Обнаружено: относительный эритроцитоз, лейкоцитоз, палочкоядерная нейтропения, сегментоядерная нейтрофилия, относительный лимфоцитоз и тромбоцитоз, укорочение скорости свертывания крови, абсолютная эозинофилия.
1953-1958 гг.		3 района 8 населенных пунктов 2547 человек 2172 сельхоз-животных	Радионосители – 54,5% (158 из 290 человек). Выявлены признаки и заболевания, относимые к радиационно-индуцированным

18 декабря 1992 года принят Закон Республики Казахстан «О социальной защите граждан, пострадавших вследствие испытаний на Семипалатинском испытательном ядерном полигоне» [8], который устанавливает классификацию территорий, пострадавших от воздействия многолетних ядерных взрывов. Согласно закону, «загрязненными территориями считаются те, на которых эффективная эквивалентная доза облучения для населения превышает 0,1 бэр за весь период испытаний».

В соответствии с данным Законом в настоящее время пострадавшие территории Карагандинской области относятся к зонам повышенного радиационного риска (бывший Егиндыбулакский район) и минимального радиационного риска (Каркаралинский район) с эффективными эквивалентными дозами облучения для населения 7-35 сЗв и 0,1-7 сЗв соответственно.

В настоящий период НИИ РМиЭ проводит работу по сбору регистрационной, дозиметрической и медицинской информации о жителях Карагандинской области, пострадавших в результате деятельности СИЯП, и их потомках во втором и третьем поколении, для внесения и уточнения информации в Государственном научном автоматизированном медицинском регистре пострадавшего населения Казахстана.

#### **Библиографический список**

1. Gusev, B.I. The Semipalatinsk nuclear test site: a first assessment of the radiological situation and the test-related radiation doses in the surrounding territories / B.I. Gusev,

Z.N. Abylkassimova, K.N. Apsalikov // *Radiation and Environmental Biophysics* – 1997. – Т. 36, № 3. – С. 201-204.

2. Ядерные испытания СССР. Семипалатинский полигон. Обеспечение общей и радиационной безопасности ядерных испытаний / Кол. авторов под рук. В.А. Логачева. – М.: 2-я типог. ФУ «Медбиоэкстрем» при Минздраве России, 1997. – 320 с.

3. Ведомость вероятных эффективных доз облучения жителей населенных пунктов бывшей Казахской ССР, подвергшихся воздействию радиационно-значимых ядерных взрывов, осуществленных на Семипалатинском полигоне / К.И. Гордеев [и др.]. – М.: ГНЦ РФ ИБФ, 1997. – 38 с.

4. The legacies of soviet nuclear testing in Kazakhstan. fallout, public health and societal issues / S. Bauer [et al.] // *Radioactivity in the Environment*. – 2013. – Т. 19. – С. 241-258.

5. Отчет диспансера №4 специального назначения «Краткие сведения об общем объеме работы проведенной за 1958 год диспансером №4». – Семипалатинск, 1958. – С. 85-97.

6. Отчет о деятельности диспансера №4 за 1963 год – Семипалатинск, 1964. – С. 44-56.

7. Отчет Института краевой патологии. «Радиоактивность внешней среды и состояние здоровья населения и сельскохозяйственных животных в Центральном Казахстане» – Усть-Каменогорск, 1958. – С. 8-20.

8. Закон РК «О социальной защите граждан, пострадавших вследствие ядерных испытаний на СИЯП» от 18.12.1992.

**K.N. Apsalikov, A.V. Lipikhina, Sh.B. Zhakupova**

**TERRITORY AND POPULATION OF KARAGANDA REGION OF THE REPUBLIC  
OF KAZAKHSTAN AFFECTED BY THE ACTIVITY OF SEMIPALATINSK  
NUCLEAR TEST SITE. ARCHIVAL ANALYTICAL REFERENCE**

The territory of the Karaganda region have radiation impact from two above-ground nuclear explosions conducted in 24.09.1951, 05.10.1954, and nuclear air burst conducted in 22.08.1957. Affected territory was 7% of the entire territory of region. At the end of atmospheric tests (1963) the affected population was estimated at 50 thousand people. The number of settlements exposed to radiation - 361. Effective doses that were formed by radioactive tracers of nuclear explosions reached 640 cSv. Radiation-hygienic studies of the environment objects conducted during atmospheric tests show an excess of all obtained results above control values. As a result of medical studies of those years have been identified radiation carriers whose number was 54,5% of the total number of studied population.

***Key words:** Semipalatinsk nuclear test site, nuclear explosion, radio-activity, radiation dose.*

*Поступила 27.02.2014*

**ПРИМЕНЕНИЕ БИЗНЕС-ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
OLAP И DATA MINING ДЛЯ ОПЕРАТИВНОГО АНАЛИЗА  
РАДИАЦИОННО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

*ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации –  
Федеральный медицинский биофизический центр имени  
А.И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва, Россия*

В статье излагается опыт применения бизнес-интеллектуальных технологий OLAP и DATA MINING в ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. БУРНАЗЯНА для оперативного анализа данных о заболеваемости и прогнозе развития патологий у лиц, подвергшихся радиационному поражению. Для практической реализации проекта использовался MS SQL Server и его компоненты Integration Services, Analysis services, Reporting services. В качестве клиентского приложения были выбраны MS Excel и MS Visual Studio 2005. Проект развернут на Базе Данных «Единый Регистр ФМБЦ им. А.И. Бурназяна».

**Ключевые слова:** бизнес-интеллектуальные технологии, информационно-аналитические системы, хранилища данных, радиационно-эпидемиологические исследования.

Бизнес-интеллектуальные технологии (Business Intelligence (BI)) в последнее время находят все более широкое применение в корпоративном управлении, там, где необходимо анализировать большие объемы информации из разных гетерогенных источников данных, охватывающих большие временные диапазоны, и получать аналитические отчеты по ним в оперативном режиме до того, как они потеряют свою актуальность. Областями применения BI могут быть: промышленные предприятия различных отраслей, сети гипермаркетов, медицинские учреждения, научно-исследовательские и проектные организации и т.д. [1].

В ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (ФМБЦ) в течение десятков лет интегрировались данные радиационно-эпидемиологического характера, которые впоследствии были объединены по тематическим рубрикам в Единый регистр (ЕДрег), на базе которого спроектирован Центр хранения и обработки данных (ЦХОД). В основе архитектуры ЦХОД лежат принципы и концепции проектирования хранилищ данных (Data warehouse),

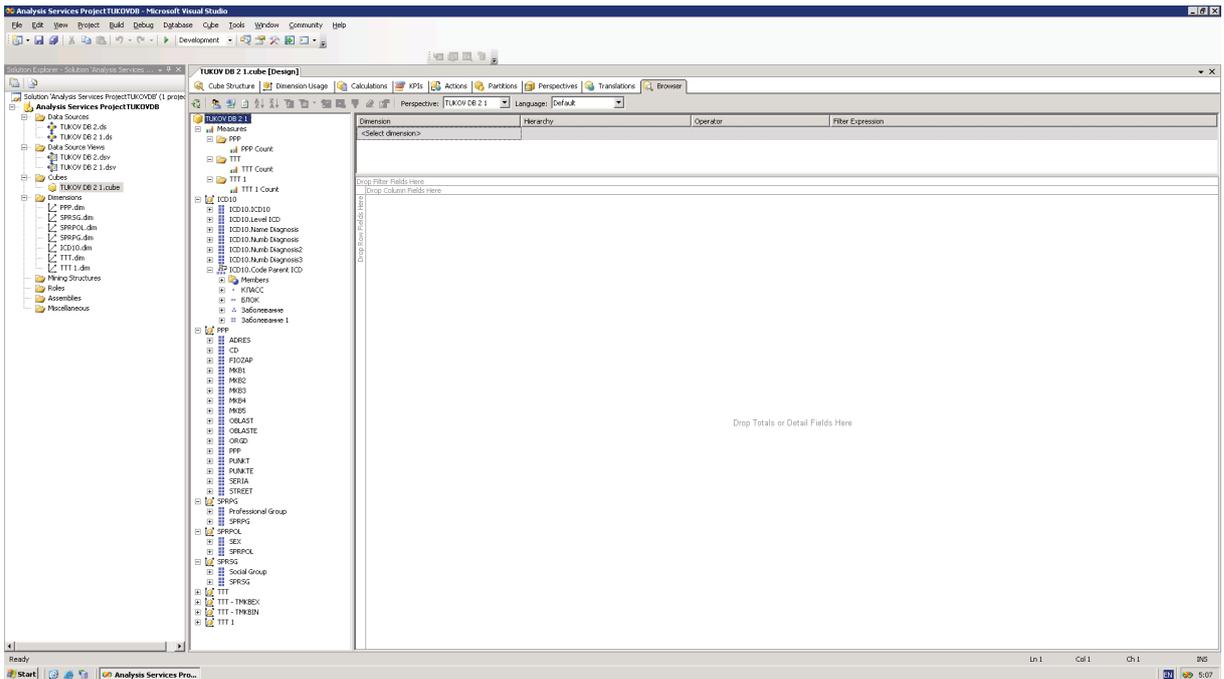
позволяющие применять различного рода информационно-аналитические системы [2, 3]. Так, например, данные по персоналу, подвергшемуся воздействию ионизирующего излучения за последние 65 лет, собраны в реляционные таблицы, насчитывающие миллионы записей. Для проведения научных исследований и выявления закономерностей развития тех или иных заболеваний, а также смертности среди указанных лиц в зависимости от дозовой нагрузки на организм, возникла острая необходимость структурировать накопленную информацию с целью представления доступа к ней научным сотрудникам, не владеющим на должном уровне навыками программирования. Для выполнения поставленных задач было принято решение использовать следующее программное обеспечение:

– MS SQL Server 2005 для управления базами Данных (БД), с входящими компонентами Analysis Services, Integration Services, Reporting Services;

– MS Windows Server 2003 – операционная система (ОС);

– MS Visual Studio 2005 – среда разработки.



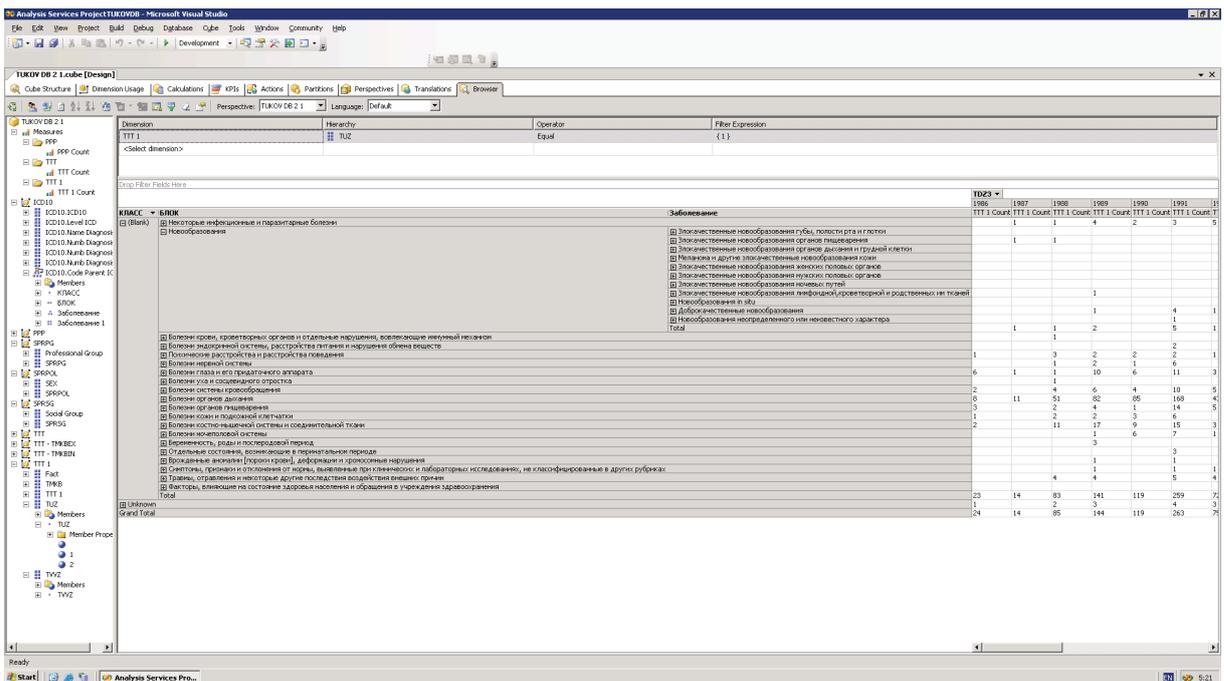


**Рисунок 2** – Вкладка Browser содержит сведения об атрибутах, входящих в таблицы Мер и Измерений, и рабочую область для построения требуемых отчетов

Here и Drop Totals or Detail Fields Here строят требуемые отчеты, руководствуясь правилом первоначального перенесения от более агрегированных иерархий к менее агрегированным (рисунок 3).

Аналогичного рода отчеты, по описанным выше правилам, могут создавать пользователи (научные сотрудники и др.),

используя в качестве клиентского приложения книгу MS Office Excel, присоединенную к кубу, развернутому на сервере Analysis Services, как показано на рисунке 4. На рисунке 5 показан тот же отчет, только с прилагающейся для наглядности гистограммой распространения заболеваний по годам, из которой ясно видно, что в



**Рисунок 3** – Сформированный отчет распространенности заболеваний по годам

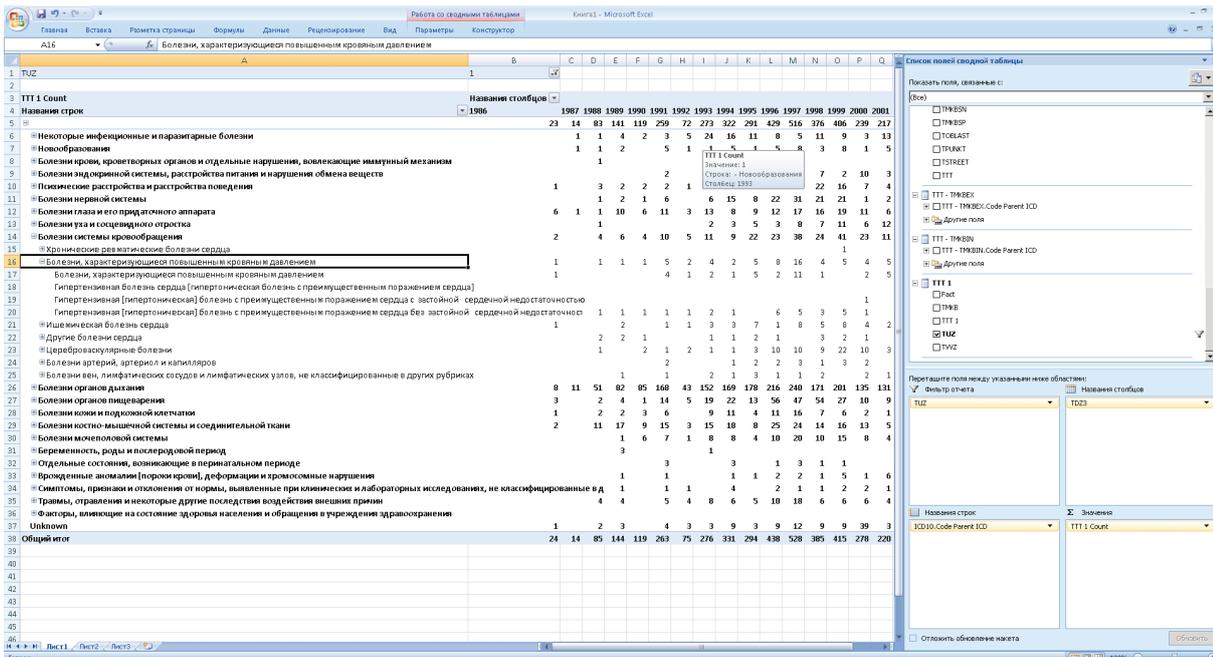


Рисунок 4 – Окно Excel с построенным отчетом, в правой части окна указаны поля таблиц, используемые для отчета

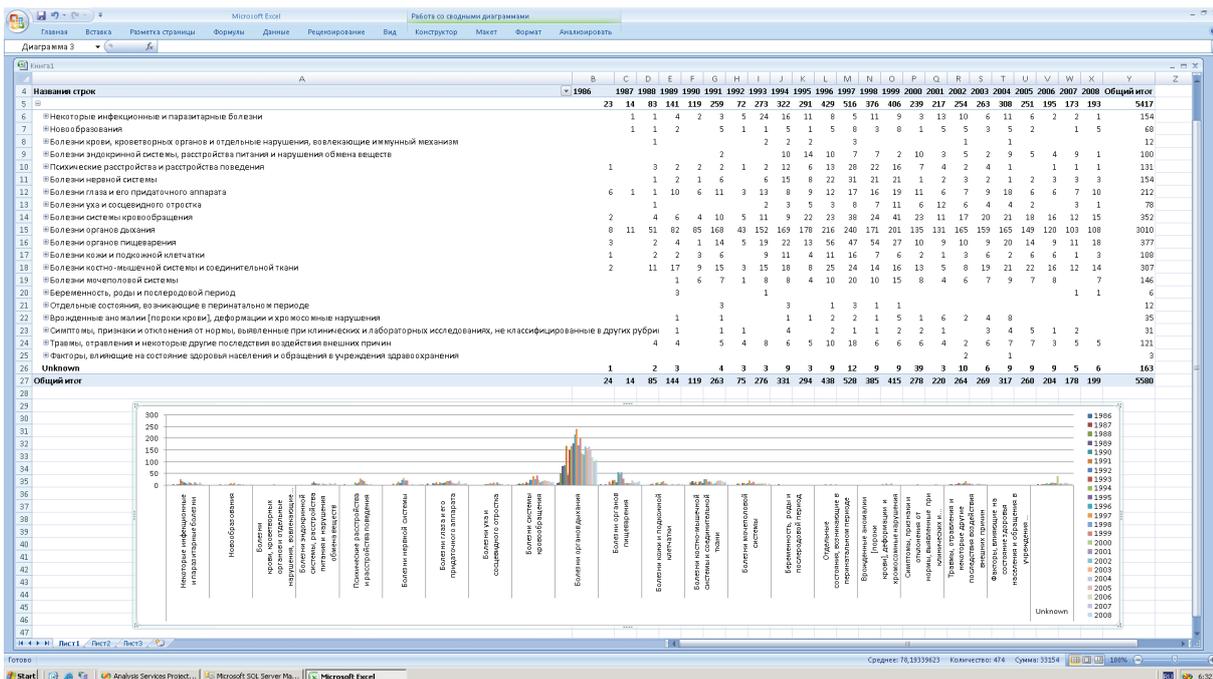


Рисунок 5 – Отчет, сформированный с использованием куба, и соответствующая ему гистограмма зависимостей распространения заболеваний по годам

исследуемой выборке преобладают заболевания органов дыхания. Также для формирования отчетов нами используется служба Reporting Services, имеющая встроенные возможности для публикации отчетов в сети Intranet и в сети Internet.

Под технологией Data Maning («добыча данных») понимается технологии ана-

лиза больших объемов данных для обнаружения скрытых закономерностей. Службы Analysis Services Data Maning включают следующие типы алгоритмов.

- Алгоритмы классификации – осуществляют прогнозирование одной или нескольких дискретных переменных на основе других атрибутов в наборе данных.

- Регрессивные алгоритмы – осуществляют прогнозирование одной или нескольких непрерывных переменных, на основе других атрибутов в наборе данных.
- Алгоритмы сегментации — делят данные на группы или кластеры элементов, имеющих схожие свойства.
- Алгоритмы взаимосвязей – осуществляют поиск корреляции между различными атрибутами в наборе данных.
- Алгоритмы анализа последовательностей – обобщают часто встречающиеся последовательности в данных.

Работа со всеми типами алгоритмов унифицирована и состоит из 3 главных этапов:

1. создается модель добычи данных с использованием определенного алгоритма, настроенная на обучающую выборку данных;
2. по обучающей выборке (в которых известны как исходные атрибуты, так и те атрибуты, которые мы собираемся предсказывать в будущем) производим обучение модели добычи данных;
3. после обучения на вход модели добычи данных подаются исходные атрибуты и рассчитываются выходные атрибуты.

Тема Microsoft Data Mining очень обширна и здесь кратко представим лишь наиболее популярный алгоритм Microsoft Decision Trees.

Алгоритм Decision Trees – гибридный алгоритм, объединяющий различные методы для создания дерева решений и поддерживающий несколько аналитических задач, в том числе регрессию, классификацию и взаимосвязи. Алгоритм применяет схему Байеса для обучения моделей причинного взаимодействия, получая приближенные апостериорные распределения для моделей.

«Методология оценки информационной ценности априорных вероятностей, необходимых для обучения, основана на предположении эквивалентности правдоподобия. Предполагается, что данные не должны способствовать различению сетевых структур, которые в противном случае представляют равносильные утверждения

условной независимости. Также предполагается, что у каждого варианта имеется одна байесова априорная сеть и один показатель достоверности для этой сети.

С помощью этих априорных сетей алгоритм вычисляет относительные апостериорные вероятности сетевых структур на основе текущих обучающих данных и выявляет сетевые структуры с наиболее высокими апостериорными вероятностями» [6, 7].

В качестве примера предлагаем результаты анализа данных по лучевой катаракте с использованием подрегистра острых лучевых поражений ЕДрег. В ФМБЦ были накоплены значительные массивы данных, связанные с клиническими наблюдениями за больными с установленным диагнозом «лучевая катаракта» (ЛК) в результате однократного непредвиденного переоблучения в связи с радиационной аварией [8, 9]. Выявленные закономерности представляют собой важную часть знаний об особенностях развития и течения катаракты у работников предприятий атомной промышленности. При проведении этих исследований было установлено:

1. существует зависимость длительности латентного периода ЛК от дозы облучения. Для смешанного  $\gamma$ - и  $\beta$  ( $\gamma\beta$ ) облучения авторы [8, 9] предлагают монотонно убывающие аппроксимирующие функции  $L_1=10^{(-0,1152D+2,2037)}$  и  $L_2=215,83D^{-1,046}$ , где L-латентный период в мес., D-доза в Гр. Для  $\gamma$ -нейтронного облучения качество аппроксимаций вызывает сомнения, но это так же убывающие функции. Связь латентного периода ЛК и возраста больных на момент облучения не выявлена;
2. есть основания считать, что катарактогенные дозы имеют границу снизу при остром  $\gamma\beta$  излучении  $\sim 2,8$  Гр, при остром  $\gamma$ -нейтронном излучении  $\sim 1,5$  Гр [8];
3. степень помутнения хрусталика находится в «прямой зависимости» [8] от дозы облучения;

4. «клиническая и гистологическая картина качественно одна и та же при воздействии различных видов излучения и весьма сходна у человека и животных» [8].

В данном случае VI методы были нами использованы, чтобы показать, что автоматизированный анализ данных о лучевой катаракте может быть полезен для установления неизвестных количественных закономерностей, поиска аномалий в данных и их визуализации. Разумеется методы VI не заменяют других методов исследования, но использование приближений «первого порядка», получаемых при помощи VI, позволяет составить более ясную картину если и не о самом явлении, то, по крайней мере, о том, как данные в БД описывают это явление. Например, расчетные значения функции  $L_1(D)$  и  $L_2(D)$ , если не оговорены дополнительные ограничения на их применимость, дают повод предположить, что лучевая катаракта является детерминированным процессом в физическом его понимании, т.е. дозовая зависимость параметров лучевой катаракты может быть описана точным математическим соотношением. Вообще говоря, деление на детерминированные и недетерминированные процессы достаточно условно даже в физике, а тем более в радиобиологии, т.к. физическая сторона процессов обычно изучена недостаточно и постановка точных опытов с целью исследования воспроизводимости результатов мало возможна. Просто принимается, что если существует дозовый порог и тяжесть поражения зависит от дозы, то эффект детерминированный (детерминистский). Возможно поэтому, в настоящее время этот термин все чаще заменяется термином «тканевые реакции» («tissue reactions») [9].

Методы VI дают возможность анализировать сразу весь массив данных, независимо от его размера и находить скрытые закономерности, которые могут быть пропущены при традиционном статистическом анализе. В таблицах 1 и 2 сведены результаты подсчетов частот возникновения

лучевых катаракт внутри равномерных дозовых интервалов с помощью OLAP за все время наблюдения. Максимальный латентный период в выборке – 72 мес.

Дерево принятия решений, показанное на рисунке 6, предназначено для решения аналогичной задачи (здесь и далее – гамма-бета излучение). Длина розовой полосы пропорциональна вероятности возникновения катаракты. Кроме подсчета вероятностей, дерево решений выявило значительные колебания значений вероятности на участке 2,408-4,806 Гр, скорее всего связанные с качеством входных данных, которые было бы трудно выявить при равномерном разбиении.

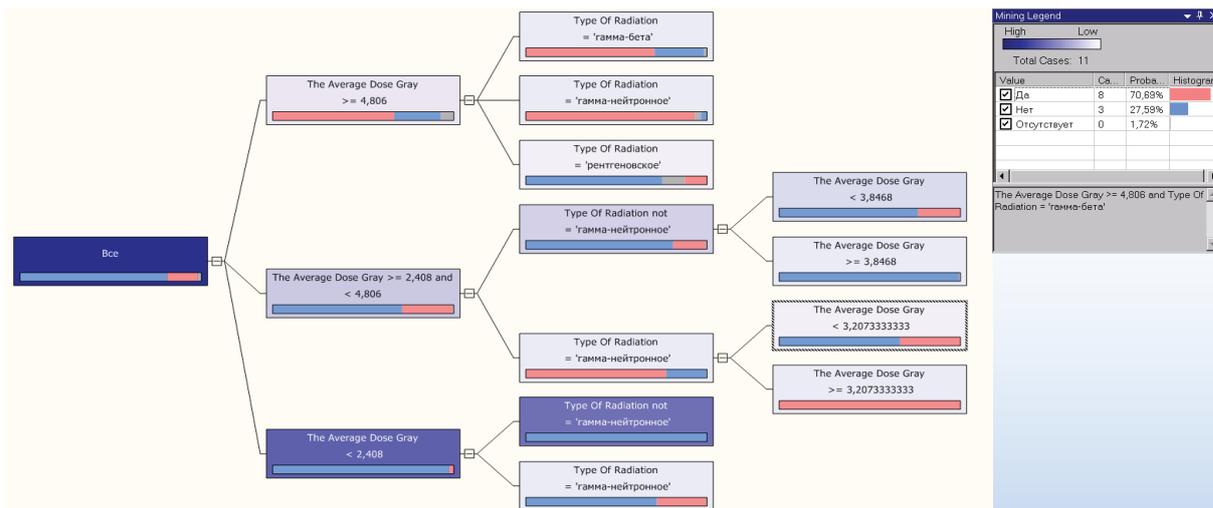
Иными словами, для выборки существует функция вероятности возникновения катаракты, зависящая от дозы –  $P(D)$ , которую можно объяснить, например, существованием индивидуальной радиочувствительности. Тогда латентный период правильнее вычислять по следующему алгоритму:  $L=L(D)$  с вероятностью  $P(D)$  и  $L=\infty$  с вероятностью  $1-P(D)$ .

**Таблица 1** – Частота выхода катаракт при остром  $\gamma$ - $\beta$  излучении

Дозовый интервал, Гр	Катаракта			Частота катаракт
	Да	Нет	Всего	
0,02-1,69	0	61	61	0
1,7-3,36	5	35	40	0,13
3,37-5,03	3	13	16	0,19
5,04-6,7	4	1	5	0,8
6,71-8,37	4	0	4	1
Итого	16	110	126	0,13

**Таблица 2** – Частота выхода катаракт при остром  $\gamma$ -нейтронном излучении

Дозовый интервал, Гр	Катаракта			Частота катаракт
	Да	Нет	Всего	
0,44-1,51	1	6	7	0,14
1,52-2,58	3	2	5	0,6
2,59-3,65	2	2	4	0,5
3,66-4,72	4	0	4	1
4,73-5,79	4	0	4	1
Больше 5,79	1	0	1	1
Итого	15	10	25	0,6



Value	Ca.	Proba.	Histogram
Да	8	70,83%	
Нет	3	27,59%	
Отсутствует	0	1,72%	

**Рисунок 6** – Дерево принятия решений для определения вероятности возникновения катаракты

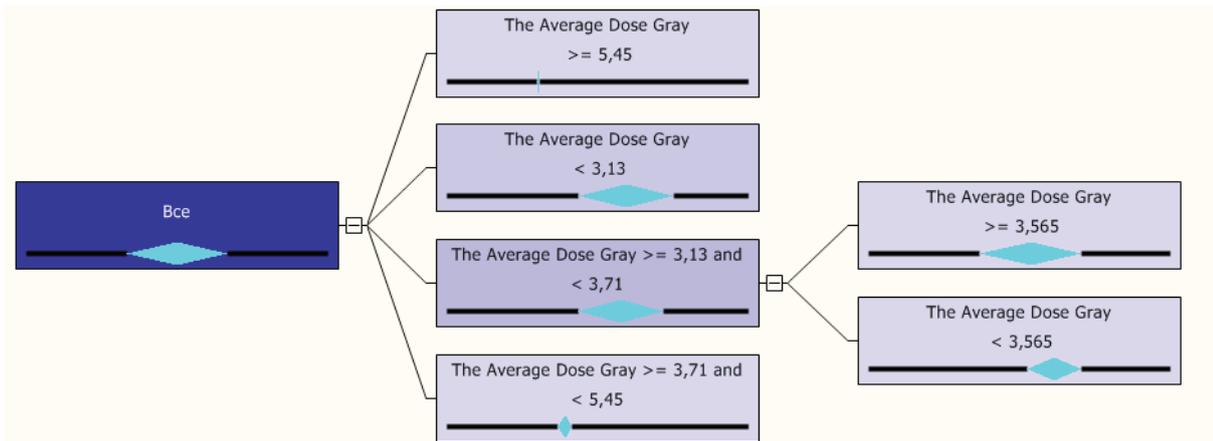
Определим регрессионную зависимость латентного периода от дозы с помощью алгоритма дерева принятия решений. На рисунке 7 приведены параметры кусочно-линейной аппроксимации регрессии и показаны границы 95% ДИ. В качестве входного атрибута рассматривалась только доза. Использовались параметры алгоритма, подавляющие рост дерева решений. Рисунок 8 отображает дерево решений с другими параметрами алгоритма. Ширина «ромба» на рисунке пропорциональна стандартному отклонению, а смещение «ромба» относительно центра показывает отклонение от общего среднего значения предсказываемого параметра среднего значения в «узле». Так, на рисунке 8 видно, что при дозе  $\geq 5,45$  Гр. точность ап-

проксимации максимальна, и средний латентный период при этом дозовом диапазоне меньше общего среднего. Кроме того видно, что латентный период увеличивается с уменьшением дозы.

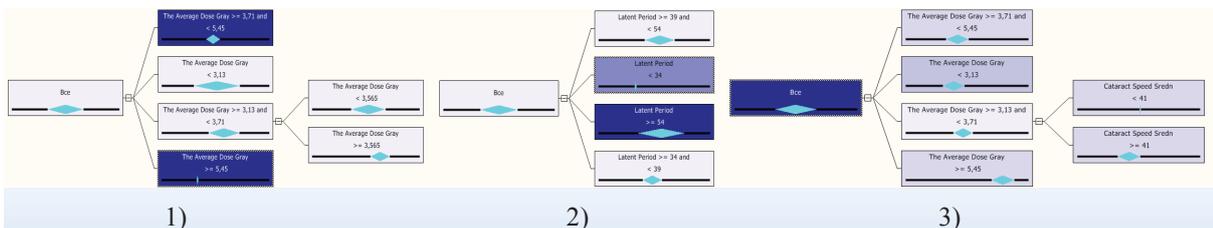
Кроме поиска дозовой зависимости для латентного периода решались также задачи поиска дозовой зависимости для максимальной стадии катаракты (стадии стабилизации) и времени развития катаракты от начальной стадии до стадии стабилизации (рисунок 9). Интересно отметить, что дерево принятия решений (рисунок 9.2) для определения времени развития катаракты, если назначить в качестве дополнительного входного атрибута латентный период, будет разбиваться по латентному периоду, а не по дозе, т.е. если зафиксирована катаракта I



**Рисунок 7** – Дерево принятия решений для определения латентного периода (рост дерева подавлен)



**Рисунок 8** – Дерево принятия решений для определения латентного периода



**Рисунок 9** – Деревья принятия решений для определения времени развития катаракты от начальной стадии до стадии стабилизации (1 и 2 (с учётом латентного периода)) и собственно стадии стабилизации (3)

стадии, то прогноз динамики катаракты будет более точен, если используется величина латентного периода. Для прогноза стадии стабилизации это правило не действует.

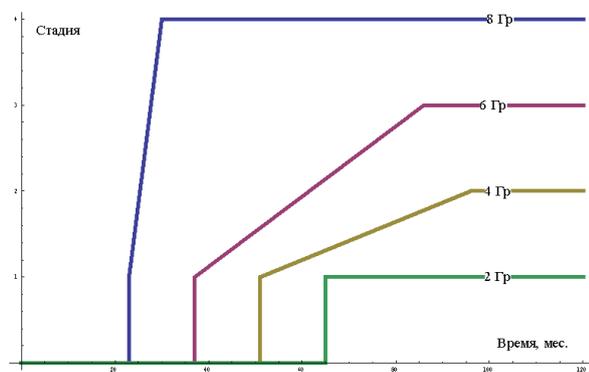
Рисунок 10 иллюстрирует основные количественные закономерности, полученные методами ВІ. Решив уравнение  $1,909 + 0,405 \times (D - 4,209) = 1$ , где в левой части дозовая зависимость стадии стабилизации катаракты, получаем порог  $D = 1,96$  Гр. Эта оценка нужна только для построения графика (в исследованной выборке при дозах ниже 2 Гр зависимости не существует).

При интерпретации этих графиков следует иметь в виду, что при 8 Гр и более – вероятность существования зависимости близка к 1, а при 2 Гр и менее – близка к 0. Кроме того, следует учитывать значительную ширину доверительных интервалов (рисунок 7).

Таким образом, использование технологических платформ с активными элементами систем бизнес-аналитики для решения задач обработки радиационно-эпидемиологических данных дает ряд преимуществ относительно все еще применя-

емых «лоскутных» решений и собственных «кустарных» разработок.

Радиационная эпидемиология малых доз предлагает исследователю целый ряд неотложных задач высокой степени сложности, постановка которых требует радиобиологического образования, оценка последствий – специального клинического опыта, а для объективности этой оценки необходимы познания в области теории вероятности. Чтобы стать специалистом такого плана, нужно не только получить образова-



**Рисунок 10** – Динамика развития катаракты

ние по весьма специфичной программе обучения, но и иметь возможность достаточной практики в области реальной радиационной медицины, в условиях сложившейся научной и клинической школы с многолетним успешным опытом и международным авторитетом. Это возможно только в исключительных случаях, а необходимость подобных исследований в наше время может стать перед специалистами целого ряда лечебно-профилактических учреждений областного и даже районного уровня. Поэтому, на практике возникает необходимость в создании и применении систем искусственного интеллекта, бизнес-интеллектуальных технологий, различного рода интеллектуальных систем поддержки принятия решений, способных не просто дать необходимую справочную информацию, а использовать новейшие креативные технологии для обработки неформализованной и слабо структурированной информации в ситуации, когда естественный интеллект не может найти объективного решения.

Полученные нами результаты позволяют надеяться, что радиационно-эпидемиологические оценки, необходимые в сложнейших ситуациях и требующие зачастую крайне важных в жизни общества решений, в ближайшее время станут доступными для практического здравоохранения благодаря достижениям теории и практики интеллектуального управления, основанным на исследованиях в области математического моделирования и обработки данных.

### **Библиографический список**

1. Рыженко, Р. Личный опыт: история одного знакомства с OLAP [Электронный

ресурс] / Р. Рыженко // CNews URL. – Режим доступа: <http://corp.cnews.ru/text.shtml>.

2. Алексеева, Т.В. Информационные аналитические системы / Т.В. Алексеева, Ю.В. Амириди, В.В. Дик. – М.: Московский финансово-промышленный университет «Синергия», 2013 – 384 с.

3. Туманов, В.Е. Проектирование реляционных хранилищ данных / В.Е. Туманов, С.В. Маклаков – М.: Диалог-МИФИ, 2007 – 333 с.

4. Нильсен, П. Microsoft SQL Server 2005. Библия пользователя / П. Нильсен. Пер. с англ. – М.: Диалектика, 2008. – 1232 с.

5. Хаританх, С. Microsoft SQL Server 2005 Analysis Services и MDX для профессионалов / С. Хаританх, С. Куин. Пер. с англ. – М.: Диалектика, 2008. – 834 с.

6. Технический справочник по алгоритму дерева принятия решений (Майкрософт) [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://msdn.microsoft.com/ru-ru/library/cc645868.aspx>.

7. Meek, C. Structure and parameter learning for causal independence and causal interaction models / C. Meek, D. Heckerman // Proceedings of the Thirteenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence. – 1997. – P. 366-375.

8. Каширина, О.Г. Диагностика лучевой катаракты при воздействии различных видов ионизирующего излучения (данные ретроспективных и проспективных исследований): автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Г. Каширина, – М., 2004.

9. Галстян, И.А. Состояние здоровья пострадавших в отдаленные сроки после перенесенной острой лучевой болезни: автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.А. Галстян, – М., 2011.

**A.P. Biryukov, E.V. Vasil'ev, S.M. Dumansky,  
I.A. Galstjan, N.M. Nadezhina**

**APPLICATION BUSINESS INTELLIGENT TECHNOLOGIES  
OLAP AND DATA MINING FOR OPERATIONAL ANALYSIS  
RADIATION-EPIDEMIOLOGICAL DATA**

Application of Business Intelligence Technologies: OLAP and Data Mining for operational data analysis of morbidity and mortality, pathology prognosis processing of radiation persons exposed. Project is deployed on United register Data Base of Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA.

**Key words:** *OLAP, Data Mining, Business Intelligence, Analysis Services, Data warehouse, Integration Services, Reporting Services, radiation-epidemiological studies.*

*Поступила 27.02.2014*

**ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ.  
ЧАСТЬ 2: СИНТЕЗ И МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ  
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, МЕЧЕННЫХ <sup>18</sup>F**

<sup>1</sup>«Белорусский государственный университет», г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,  
г. Минск, Беларусь

<sup>3</sup>Представительство АО "Spectrix SA" (Швейцарская конфедерация)  
в Республике Беларусь, г. Минск, Беларусь

Настоящая статья продолжает серию обзорных публикаций по тематике позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и посвящена методам получения основных [<sup>18</sup>F]фторсодержащих радиофармпрепаратов, а также биохимическим основам их применения для визуализации опухолей.

**Ключевые слова:** позитронно-эмиссионная томография, радиофармпрепарат, 6-[<sup>18</sup>F]фтор-L-ДОФА, [<sup>18</sup>F]ФДГ, [<sup>18</sup>F]ФЛТ, [<sup>18</sup>F]ФЕТ, [<sup>18</sup>F]фторхолин, [<sup>18</sup>F]ФАЗА.

Ядерно-физические и химические свойства <sup>18</sup>F делают его идеальной радиоактивной меткой для нужд позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [1]. Его период полураспада, составляющий 109,7 мин, позволяет осуществлять сложный радиохимический синтез меченых соединений, транспортировку радиофармпрепарата (РФП) в медицинские центры, не имеющие своего циклотрона (в пределах 3-4 часов), а также длительные протоколы медицинского обследования. Низкая предельная энергия позитронов  $E_{\max} = 635$  кэВ обеспечивает приемлемые дозовые нагрузки на пациента, малый радиус термализации в ткани ( $r_{\max} = 2,2$  мм,  $r_{\text{средний}} = 0,3$  мм) и, как следствие, превосходное диагностическое разрешение.

Атом фтора лишь не намного больше по своим размерам, чем водород, а по величине электроотрицательности он похож на гидроксильную группу. Поэтому при получении РФП для ПЭТ, как правило, проводят замену H-атома или OH-группы на изотоп <sup>18</sup>F в ключевых метаболитах или регуляторных молекулах. Такие замещения в большинстве случаев мало влияют на распознавание субстрата биохимическими системами, однако могут существенно из-

менить липофильность, метаболическую устойчивость, сродство по отношению к мишени,  $pK_a$  или другие свойства. Из тысяч синтезированных соединений, меченых <sup>18</sup>F, лишь около сотни имеют диагностическую значимость. Разрешены к применению или находятся на завершающей стадии клинических испытаний чуть больше десятка веществ.

Для введения радиоактивной метки <sup>18</sup>F в органические соединения методом нуклеофильного замещения используется [<sup>18</sup>F]F<sup>-</sup> (<sup>18</sup>F-фторид анион), а для электрофильного замещения или присоединения применяется молекулярный фтор [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>. Методы получения этих частиц обобщены в таблице 1.

Из представленных в таблице данных можно сделать заключение, что необходимые для рутинной работы ПЭТ-центра активности порядка нескольких кюри за смену можно нарабатывать только путем облучения воды, обогащенной по изотопу <sup>18</sup>O до 96% и выше. Альтернативный путь получения <sup>18</sup>F<sup>-</sup> из «обычной» воды почти не используется из-за высокой стоимости циклотронов, способных ускорять «недешевый» <sup>3</sup>He до энергий порядка 30-40 МэВ. Газообразный <sup>18</sup>F-фтор можно выделить

**Таблица 1** – Методы получения  $^{18}\text{F}$ -фторида и молекулярного  $^{18}\text{F}$ -фтора [2, 3]

Ядерная реакция	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$^{16}\text{O}(^3\text{He},n)^{18}\text{Ne}$ $^{18}\text{Ne}(\beta^+)^{18}\text{F}$	$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$
Облучаемое вещество	$\text{H}_2^{18}\text{O}$	$\text{H}_2^{16}\text{O}$	Ne (0,1 – 0,2% $^{19}\text{F}_2$ ) 18 атм.	$^{18}\text{O}_2$ (0,1 – 0,2% $^{19}\text{F}_2$ ) 20 атм.
Диапазон энергий бомбардирующих частиц, МэВ	14 → 4	40 → 15	15 → 0	14 → 4
Продукт облучения	$^{18}\text{F}^-\text{F}^-$ в воде		Газообразный $^{18}\text{F}^-\text{F}_2$	
Выход толстой мишени, МБк $\times\mu\text{A}^{-1}\times\text{ч}^{-1}$	~2200	~250	350-450	~350
Удельная активность, ГБк $\times\mu\text{моль}^{-1}$	~4 $\times 10^4$	~4 $\times 10^4$	~0,04 – 0,4	~0,04 – 2

при облучении газов  $^{20}\text{Ne}$  или  $^{18}\text{O}$  только в присутствии инертного носителя – молекулярного фтора с природным обогащением (100%  $^{19}\text{F}$ ). В результате чего происходит сильное изотопное разбавление  $^{18}\text{F}$ , синтезированные с использованием  $^{18}\text{F}^-\text{F}_2$  РФП будут иметь низкую удельную активность. Поэтому использование  $^{18}\text{F}^-\text{F}_2$  для получения радиоактивно меченых аналогов веществ, содержащихся в организме в высоких концентрациях, нецелесообразно. Вне зависимости от того, в какой химической форме получается  $^{18}\text{F}$ , необходимо после облучения выделять из мишени израсходованный дорогостоящий изотопно-обогащенный препарат для повторного использования.

Далее будут рассмотрены основные методы введения радиоактивной метки  $^{18}\text{F}$  при получении основных РФП, наиболее часто используемых в онкологии.

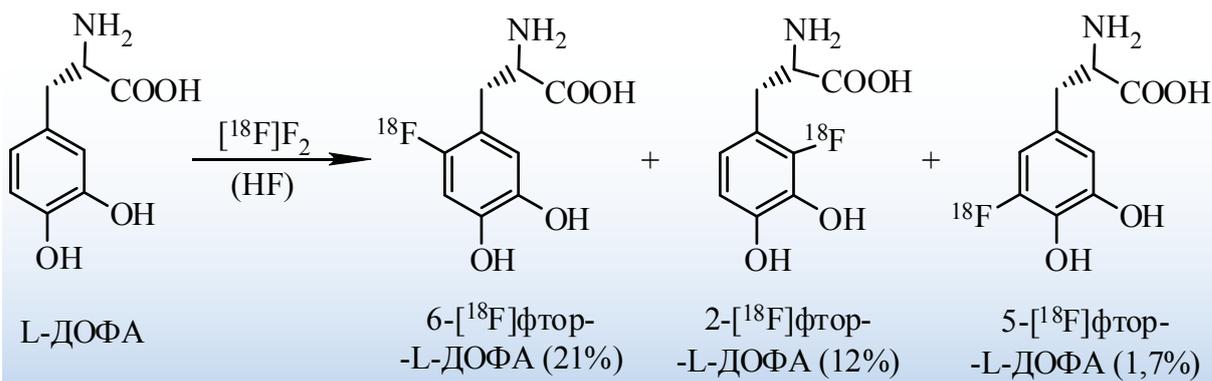
#### **Электрофильное замещение и присоединение $^{18}\text{F}$**

Молекулярный фтор  $^{18}\text{F}^-\text{F}_2$  может вступать в реакции электрофильного замещения с электронодонорными соединениями, например карбанионами, алкенами, аренами, а также способен присоединяться по кратным связям. Важно отметить, что в первом случае теоретически возможный радиохимический выход синтеза не может превышать 50%, поскольку лишь один атом из молекулы фтора включается в структуру синтезируемого соединения. Работы с газообразным фтором осложняются его высокой окислительной активностью. Это приводит к необходимости снижать темпе-

ратуру реакции, разбавлять фтор инертными газами, использовать в качестве растворителей фреоны,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$  и другие устойчивые к фтору соединения для подавления побочных реакций. Несколько более мягким агентом является ацетилгипофторид  $\text{CH}_3\text{COOF}$ , который может быть получен барботажем  $\text{F}_2$  через раствор ацетатов аммония в ледяной уксусной кислоте [4] или путем пропускания разбавленного азотом газообразного фтора через колонну, содержащую комплексы ацетатов щелочных металлов с уксусной кислотой [5].

Несмотря на то, что электрофильное замещение является прямым методом получения РФП и, как правило, не требует постановки защит функциональных групп, оно характеризуется низкой региоселективностью. Так, например, при фторировании 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (L-ДОФА) помимо используемого в ПЭТ-диагностике 6- $^{18}\text{F}$ фтор-3,4-дигидрокси-L-фенилаланина образуются продукты C-2 и C-5 фторирования (рисунок 1) [6]. Поэтому для выделения 6- $^{18}\text{F}$ фтор-3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (6- $^{18}\text{F}$ фтор-L-ДОФА) после синтеза требуется проводить препаративную колонную хроматографию, что приводит к потерям целевого продукта вследствие физического распада изотопа  $^{18}\text{F}$ .

6- $^{18}\text{F}$ фтор-L-ДОФА хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, после чего подвергается декарбоксилированию с образованием 6- $^{18}\text{F}$ фтордофаминна. Поэтому 6- $^{18}\text{F}$ фтор-L-ДОФА является важным инструментом для изучения дофаминэргических функций пресинаптических



**Рисунок 1** – Синтез 6- $[^{18}\text{F}]$ фтор-3,4-дигидрокси-L-фенилаланина по методу [6]

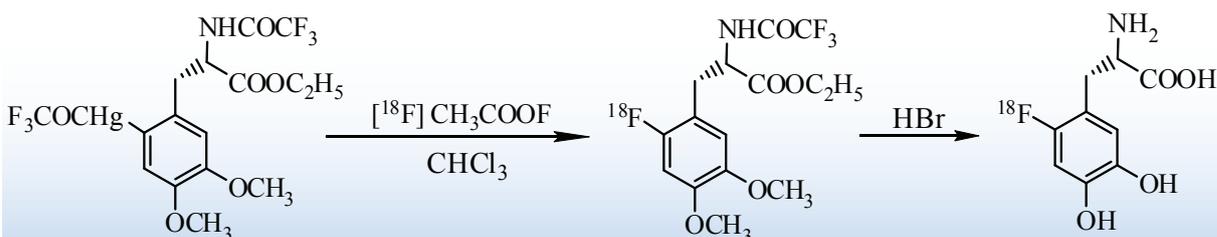
ских нейронов центральной нервной системы методом ПЭТ. Соединение позволяет получить количественную информацию о плотности дофаминэргических нейронов в мозге, крайне необходимую для диагностики и выбора тактики лечения болезни Паркинсона и ряда других поражений дофаминэргической системы [7]. 6- $[^{18}\text{F}]$ фтор-L-ДОФА в онкологии используется для ПЭТ-визуализации нейроэндокринных опухолей мозга (феохромцитом и нейробластом) [8] и костных метастазов нейроэндокринных опухолей [9].

Для обеспечения региоселективности электрофильного замещения фтора в ароматическое кольцо в качестве субстратов могут использоваться олово-, ртуть-, германий- и другие металлорганические сое-

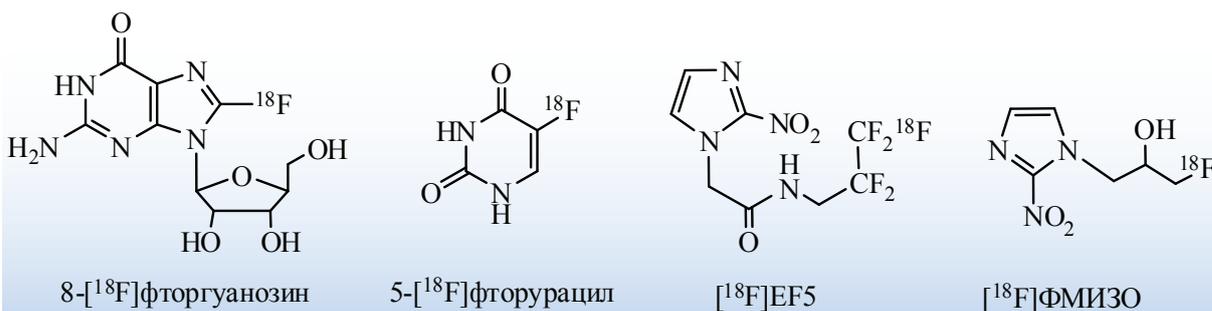
динения. Так, например, в работе [10] описан метод синтеза 6- $[^{18}\text{F}]$ фтор-L-ДОФА с 23% радиохимическим выходом по схеме, приведенной на рисунке 2. Для значительного увеличения удельной активности 6- $[^{18}\text{F}]$ фтор-L-ДОФА необходимо использовать  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  с минимальным количеством инертного носителя (изотопа  $^{19}\text{F}$ ). Это может быть достигнуто при получении  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  из  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$  методом электрохимического окисления [11].

Методом электрофильного замещения также были получены меченые азотистые основания и нуклеозиды, например, 8- $[^{18}\text{F}]$ фторгуанозин [12] и 8- $[^{18}\text{F}]$ фторурацил [13] (рисунок 3).

Для получения РФП иногда используются реакции присоединения газообразно-



**Рисунок 2** – Региоселективный синтез 6- $[^{18}\text{F}]$ фтор-3,4-дигидрокси-L-фенилаланина [10]



**Рисунок 3** – Меченые  $^{18}\text{F}$  соединения



ной смоле, например на картридже SepPak QMA Light (Waters). Важно отметить, что продукты активации мишени – катионные примеси не сорбируются на картридже. Десорбция фторида, как правило, проводится водным раствором карбоната калия. Полученный раствор подается в микрореактор, смешивается с криптаном 2.2.2 (краун-эфиром для иона  $K^+$ ), после чего вода удаляется трехкратной азеотропной отгонкой с ацетонитрилом под вакуумом. Разрабатываются методы электрохимического выделения  $[^{18}F]F^-$ , в которых этап сушки практически отсутствует [18].

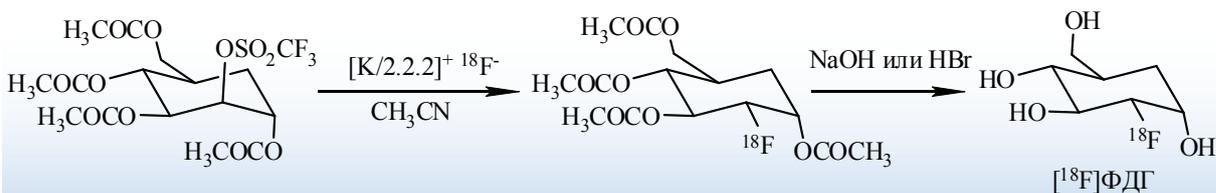
Нуклеофильное замещение проводят в среде ацетонитрила, тетрагидрофурана, дихлорметана или диметилсульфоксида, если требуются высокие температуры реакции. Для уменьшения побочных реакций необходимо ставить защитные группировки на нуклеофильные центры субстратов. Главной особенностью химии  $[^{18}F]F^-$ , не содержащего носителя, является использование огромных избытков нерадиоактивных реагентов. Так, обычно в реакцию с 10-100  $\mu$ моль субстрата вводят наномолярные количества фторида. Соответственно скорости реакции могут существенно отличаться от наблюдаемых в «классической» органической химии, что позволяет в ряде случаев успешно синтезировать меченые соединения по схемам, не реализуемым при эквимольном соотношении реагентов.

Самым востребованным на сегодняшний момент РФП является  $[^{18}F]$ ФДГ. Ее синтезируют нуклеофильным замещением по методике [17] из 1,3,4,6-тетраацетат-2-трифлатманнозы (рисунок 5). Замена трифлата (трифторметансульфоната) на  $[^{18}F]F^-$  происходит в ацетонитриле в присутствии криптана 2.2.2 с радиохимическими выходами до 96% и сопровождается обращени-

ем конфигурации оптического центра при C-2 (инверсия Вальдена). Снятие ацильных защит в исходной схеме [17] было предложено проводить в 1М HCl при 100°C, однако для автоматизированного синтеза был выбран вариант щелочного гидролиза в растворе 0,4М NaOH при 40 °C [18]. Общий выход двухстадийного процесса синтеза составляет обычно 50-70% в зависимости от модификаций классической схемы. Водный раствор  $[^{18}F]$ ФДГ пропускают через серию ионообменных картриджей для удаления примесей, разбавляют изотоническим раствором NaCl и подвергают стерилизующей фильтрации через фильтр 0,22 мкм. Розлив готовой лекарственной формы  $[^{18}F]$ ФДГ во флаконы и их последующая укупорка проводятся в стерильных условиях в отдельной горячей камере.

Большая популярность  $[^{18}F]$ ФДГ связана во многом с простотой автоматизации синтетической схемы, малым временем синтеза и очистки полупродукта, высокими выходами и, как следствие, относительно низкой ценой. Универсальность данного РФП, который используется в онкологии для диагностики и стадирования широкого спектра опухолей и в кардиологии для определения жизнеспособности миокарда, связана с тем, что гликолиз является источником энергии во всех клетках организма человека. Определение локальных уровней потребления глюкозы является эффективным способом выявления новообразований и оценки степени их злокачественности [19], поскольку большинство типов раковых клеток гиперэкспрессируют GLUT-1, GLUT-3, GLUT-5 – мембранные белки, осуществляющие активный трансмембранный перенос глюкозы [20].

Замещение гидроксильной группы при C-2 в структуре глюкозы на атом  $^{18}F$  соз-



**Рисунок 5** – Схема синтеза 2- $[^{18}F]$ фтор-2-дезоксиглюкозы нуклеофильным замещением

дает так называемую «метаболическую ловушку» для молекулы  $^{18}\text{F}$ ФДГ и значительно улучшает коэффициент распределения РФП между опухолевыми и нормальными тканями. В клетке  $^{18}\text{F}$ ФДГ подвергается 6-О-фосфорилированию под действием гексокиназы, после чего она как заряженное соединение «запирается» в клетке. При этом 6-О-фосфат  $^{18}\text{F}$ ФДГ в отличие от 6-О-фосфата глюкозы не подвергается дальнейшим гликолитическим превращениям. Опухолевые клетки имеют повышенную активность гексокиназы для обеспечения энергетических потребностей и обычно пониженную активность глюкозо-6-фосфатазы – фермента, способного дефосфорилировать 6-О-фосфат  $^{18}\text{F}$ ФДГ [21]. Поэтому степень накопления  $^{18}\text{F}$ ФДГ в тканях пропорциональна скорости гликолиза, что позволяет выявлять и проводить стадирование первичных опухолей [22].  $^{18}\text{F}$ ФДГ быстро выводится из плазмы через почки. Это приводит к быстрому снижению фоновой активности и, в конечном итоге, к уменьшению промежутка времени от введения  $^{18}\text{F}$ РФП до начала исследования, а также позволяет уменьшить дозовую нагрузку на пациента.

С использованием  $^{18}\text{F}$ ФДГ в настоящее время выполняется порядка 70-80% исследований методом ПЭТ/КТ. Однако данный РФП не является тумороспецифичным агентом, что может приводить к появлению ложно-положительных и ложно-негативных результатов диагностики [20]. Интенсивное накопление  $^{18}\text{F}$ ФДГ отмечено в очагах воспаления, например при туберкулезе, пневмонии, грибковой инфекции. Распределение  $^{18}\text{F}$ ФДГ между здоровыми и опухолевыми клетками зависит от уровня глюкозы в плазме, мышечной активности и от ряда других факторов, которые необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов ПЭТ/КТ исследования [23].

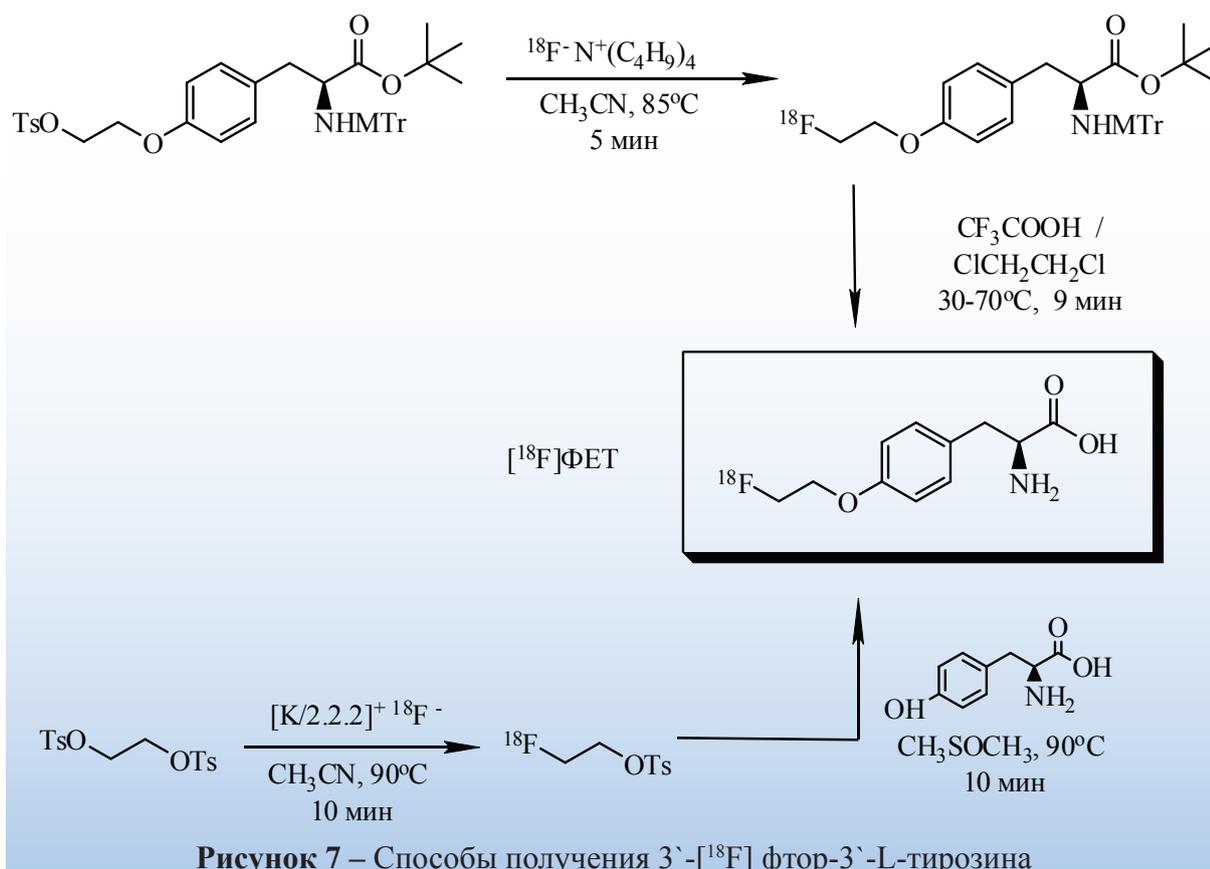
Высокая скорость пролиферации клеток и низкая степень дифференциации являются отличительными чертами фенотипа раковых клеток [24]. Поэтому меченые

$^{18}\text{F}$ фтором аналоги нуклеозидов являются тумороспецифичными диагностическими агентами. 3'- $^{18}\text{F}$ фтор-3'-дезоксид-Л-тимидин ( $^{18}\text{F}$ ФЛТ) является наиболее часто используемым в онкологии маркером пролиферации [25]. Как и  $^{18}\text{F}$ ФДГ,  $^{18}\text{F}$ ФЛТ попадает в клетках в «метаболическую ловушку» после фосфорилирования под действием гексокиназы-1, которая на несколько порядков активнее в пролиферирующих клетках, чем в клетках, которые находятся в состоянии покоя. 5'-фосфорилированный  $^{18}\text{F}$ ФЛТ теряет способность проникать через клеточную мембрану, а также приобретает устойчивость к метаболическим превращениям. Отсутствие гидроксильной группы в С-3' положении приводит к тому, что лишь 1%  $^{18}\text{F}$ ФЛТ включается в состав ДНК. Степень накопления этого РФП прямо пропорциональна скорости синтеза нуклеиновых кислот в клетках [26]. Поэтому с использованием Ki-67 индекса установлена хорошая корреляция между интенсивностью захвата тканями  $^{18}\text{F}$ ФЛТ и скоростью пролиферации клеток рака легкого [27], колоректального рака [28], рака молочной железы [29], саркомы мягких тканей [30], рака мозга [31]. Степень накопления  $^{18}\text{F}$ ФЛТ позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования, а также проводить стадирование рака. Захват  $^{18}\text{F}$ ФЛТ не увеличивается при инфекции или воспалении, вызванном облучением, поэтому использование этого РФП позволяет определить ответ опухоли на лучевую терапию после окончания курса лечения [26].

Используемая в настоящее время схема синтеза  $^{18}\text{F}$ ФЛТ, представленная на рисунке 6, была впервые разработана учеными из университета Вашингтона [32].

Нуклеофильное  $^{18}\text{F}$ фторирование замещенного 3-О-нозилфуранозилтимидина и последующее снятие защитных группировок соляной кислотой позволяет синтезировать  $^{18}\text{F}$ ФЛТ с радиохимическим выходом до 40% и радионуклидной чистотой  $\geq 97\%$  [33]. Основным фактором, сдерживающим широкое использование  $^{18}\text{F}$





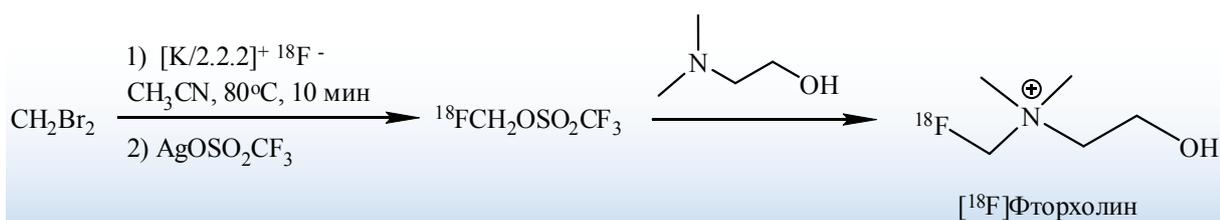
ют [<sup>18</sup>F]фторметилхолин более предпочтительным производным холина для диагностики опухолей. Помимо диагностики первичных и метастатических опухолей простаты, [<sup>18</sup>F]фторметилхолин может использоваться для визуализации онкопатологии молочной железы, печени и мозга [41].

Прямое введение изотопа <sup>18</sup>F в молекулу холина невозможно. [<sup>18</sup>F]фторметилхолин получают фторалкилированием по схеме, приведенной на рисунке 8. На первом этапе проводится синтез и сложная процедура очистки [<sup>18</sup>F]фторбромметана, для облегчения алкилирования атом брома далее замещают на трифлат. N-алкилирование проводят при комнатной температуре, очистку полупродукта выполняют методом твердофазной экстракции на ионообменных смолах,

поскольку холин представляет собой катион, а прекурсор и реагенты заряда не имеют.

Скорость пролиферации некоторых разновидностей рака значительно превосходит скорость ангиогенеза, в результате клетки новообразования начинают испытывать гипоксию. Для злокачественных опухолей гипоксия обычно является индикатором негативного прогноза. Снижение концентрации кислорода приводит к увеличению радиорезистентности опухоли и, в ряде случаев, устойчивости к действию химиотерапевтических агентов. Поэтому определение степени оксигенации опухоли критически важно для выбора тактики лечения [42].

Большинство маркеров гипоксии для ПЭТ содержат в своей структуре 2-нитроимидазольный фрагмент (азоми-



цин). Это соединение ранее использовалось для лечения инфекций, вызванных облигатными анаэробными бактериями. Было показано, что 2-нитроимидазол и его производные в клетках, испытывающих гипоксию, подвергаются одноэлектронному восстановлению до анионрадикалов, которые химически связываются с биомолекулами. Одним из первых РФП, полученных для визуализации гипоксии, был [ $^{18}\text{F}$ ]фторомизонидазол ([ $^{18}\text{F}$ ]ФМИЗО), представленный на рисунке 3. Он селективно накапливается в тканях с пониженным парциальным давлением кислорода, что позволяет с помощью ПЭТ визуализировать область гипоксии в мозге или миокарде, а также гипоксические опухоли [43]. К сожалению, проникновение [ $^{18}\text{F}$ ]ФМИЗО в клетки происходит посредством пассивной диффузии, для него характерны медленное внутриклеточное восстановление и низкий клиренс из плазмы. Поэтому соединению свойственна невысокая контрастность в силу малых констант распределения гипоксическая/нормальная ткань. К маркерам «второго поколения», частично лишенным указанных недостатков, относят 1-(5-[ $^{18}\text{F}$ ]фтор-5-дезоксид- $\alpha$ -арабинофуранозил)-2-нитроимидазол ([ $^{18}\text{F}$ ]ФАЗА). Его синтез хорошо подвергается автоматизации и происходит через стадию высокотемпературного фторирования с последующим щелочным гидролизом при комнатной температуре (рисунок 9) [44].

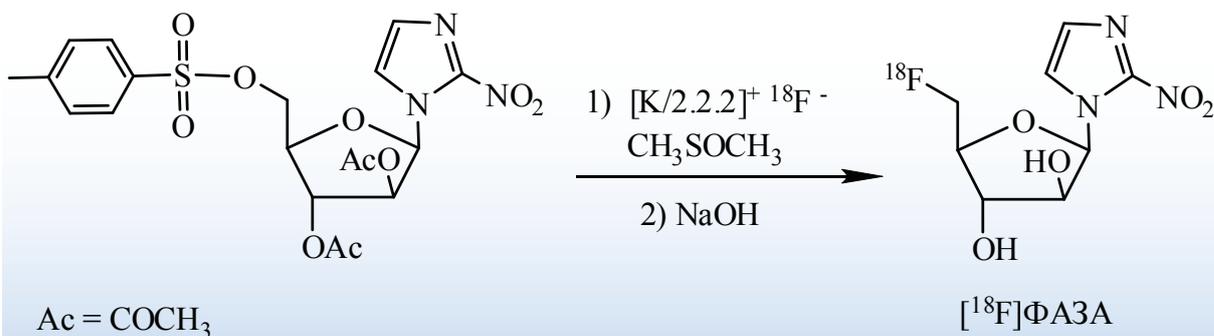
В завершение необходимо упомянуть, что [ $^{18}\text{F}$ ]фторид-анион может использоваться как самостоятельный РФП, поскольку он хорошо накапливается в очагах осте-

огенеза. Он разрешен к применению FDA с 1972 года и был первым зарегистрированным РФП, излучающим позитроны.  $^{18}\text{F}^-$  непродолжительное время использовался на обычных гамма-камерах и в 70-х был вытеснен более дешевыми полифосфонатными комплексами  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Интерес к [ $^{18}\text{F}$ ]фториду появился повторно, так как он имеет преимущества при визуализации костных метастазов, поскольку, в отличие от полифосфонатов, не связывается с белками плазмы, лучше проходит в тонких капиллярах и быстрее захватывается остеобластами [45].

В настоящей работе рассмотрены методы синтеза основных [ $^{18}\text{F}$ ]фторсодержащих радиофармпрепаратов и биохимические основы их применения для визуализации опухолей.

#### Библиографический список

1. Позитронно-эмиссионная томография. Часть 1: Характеристика метода. Получение радиофармпрепаратов / С.Д. Бринкевич [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2013. – № 10. – С. 129 – 137.
2. Stoclin, G. Fluorine-18 compounds / G. Stoclin // Principles of nuclear medicine / Eds.: N.H. Jr. Wagner, Z. Szabo, J.W. Buchanan. – Philadelphia: Saunders, 1995. – P 178-193.
3. Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods / Technical reports series № 468. – Vienna: International atomic energy agency, 2009. – 278 p.



**Рисунок 9** – Схема синтеза 1-(5-[ $^{18}\text{F}$ ]фтор-5-дезоксид- $\alpha$ -арабинофуранозил)-2-нитроимидазола по методу [44]

4. Anhydrous  $^{18}\text{F}$  Labeled Elemental Fluorine for Radiopharmaceutical Preparation / V. Casella [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1980. – V. 21. – P. 750-757.
5. Jewett, D.M. A gas-solid-phase microchemical method for the synthesis of acetyl hypofluorite / D.M. Jewett, J.F. Potocki, R.E. Ehrenkauffer // *Journal of fluorine chemistry*. – 1984. – V. 24, № 4. – P. 477-484.
6. Firnaу, G. Aromatic radiofluorination with  $^{18}\text{F}$ fluorine gas: 6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-dopa / G. Firnaу, R. Chiracal, E.S. Garnett // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1984. – V. 25. – P. 1228-1233.
7. Simple ratio analysis of  $^{18}\text{F}$ -fluoro-dopa uptake in striatal subregions separates patients with early Parkinson disease from healthy controls / P. Jokinen, [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2009. – V. 50, №6. – P. 893-899.
8. Brain tumour imaging with PET: a comparison between  $^{18}\text{F}$ fluorodopa and  $^{11}\text{C}$  methionine / A. Becherer [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2003. – V.30, № 11. – P. 1561-1567.
9. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET / A. Becherer [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2004. – V. 45, № 7. – P. 1161-1167.
10. Remote, semiautomated production of 6- $^{18}\text{F}$ fluoro-l-dopa for human studies with PET / A. Luxen [et al.] // *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes*. – 1990. – V. 4, № 3. – P. 275-281.
11. Bergman, J. Fluorine-18-labeled fluorine gas for synthesis of tracer molecules / J. Bergman, O. Solin // *Nuclear Medicine and Biology*. – 1997. – V. 24, № 7. – P. 667-683.
12. Synthesis of 8- $^{18}\text{F}$ fluoroguanine derivatives: *in vivo* probes for imaging gene expression with positron emission tomography / M. Namavari [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2000. – V. 27, №2. – P. 157-162.
13. A practical synthesis of 5- $^{18}\text{F}$ fluorouracil using HPLC and a study of its metabolic profile in rats / G.D. Brown [et al.] // *Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals*. – 1993. – V. 32. – P. 521-522.
14.  $^{18}\text{F}$ -EF5, a marker for PET detection of hypoxia: synthesis of precursor and a new fluorination procedure / W. R. Dolbier Jr [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2001. – V.54, №1. – P. 73-80.
15. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs.  $^{18}\text{F}$ -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and  $^{14}\text{C}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose / T. Ido [et al.] // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. – 1978. – V. 14, №2. – P. 175-183.
16. Ehrenkauffer, R.E. Simple synthesis of F-18-labeled 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: concise communication / R.E. Ehrenkauffer, J.F. Potocki, D.M. Jewett // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1984. – V. 25, №3. – P. 333-337.
17. Hamacher, K. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2- $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution / K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1986. – V. 27, №2. – P. 235-238.
18. Hamacher, K. Computer-aided synthesis (CAS) of no-carrier-added 2- $^{18}\text{F}$ Fluoro-2-deoxy-d-glucose: an efficient automated system for the aminopolyether-supported nucleophilic fluorination / K. Hamacher, G. Blessing, B. Nebeling // *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes*. – 1990. – V. 41, №1. – P.49-55.
19. Recommendations of the Use of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in Oncology / J.W. Fletcher [et al.] // *Journal of nuclear medicine*. – 2008. – V. 49, №3. – P.480-508.
20. Wahl, R.L. Principles of Cancer Imaging with Fluorodeoxyglucose / R.L. Wahl // *Principles and practice of positron emission tomography* / Eds.: R. L. Wahl, J.W. Buchanan. – Philadelphia: Williams & Wilkins, 2002. – P. 100-110.
21. Smith, T.A. Mammalian hexokinases and their Abnormal Expression in Cancer / T.A. Smith // *British Journal of Biomedical Sciences*. – 2000. – V. 57. – 170-178.
22. Ak, I. Positron emission tomography with 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting

- and staging primary tumors / I. Ak, M.P. Stokkel, E.K. Pauwels / *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2000. – V. 126. – P. 560-574.
23. Gzernin, J. *Oncological Applications of FDG-PET* / J. Gzernin // *PET: Molecular Imaging and Its Biological Applications* / Ed.: M.E. Phelps. – New-York: Springer-Verlag, 2004. – P. 321-388.
24. Hanahan, D. *The Hallmarks of Cancer* / D. Hanahan R.A. Weinberg // *Cell*. – 2000. – V. 100. – P. 57-70.
25. Bertagna, F. *The Role of F-18-fluorothymidine PET in Oncology* // F. Bertagna, G. Biasiotto, R. Giubbini // *Clinical and Translational Imaging*. – 2013. – V. 2013, №1. – 77-97.
26. *Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography* / A.F. Shields [et al.] // *Nature Medicine*. – 1998. – V. 4. – P.1334-1336.
27. Vesselle, H. *In vivo validation of 30-deoxy-30-[(18F)fluorothymidine ([18F]FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of [18F]FLT uptake by positron emission tomography with PET Radiochemistry and Radiopharmacy Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors* / H. Vesselle, J. Grierson, M. Muzi // *Clinical Cancer Research*. – 2002. – V. 8. – P. 3315-3323.
28. *Potential impact of [18F]-3-fluoro-3-deoxy-thymidine versus [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in positron emission tomography for colorectal cancer* / D.L. Francis [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2003. – V. 30, №7. – P. 988-994.
29. *PET with [18F]fluorothymidine for imaging of primary breast cancer: a pilot study* / B. Smyczek-Gargya [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2004. – V. 31, №5. – P. 720-724.
30. *Detection and grading of soft tissue sarcomas of the extremities with 18F-3-fluoro-3-deoxy-l-thymidine* / D.C. Cobben [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2004. – V.10. – P. 1685-1690.
31. *Imaging proliferation in brain tumors with 18-FLT PET: comparison with 18F-FDG* / W. Chen [et al.] // *Journal of nuclear medicine*. – 2005. – V. 46, №6. –P. 945-952.
32. Grierson, J.R. *Radiosynthesis of 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine: [18F]FLT for imaging of cellular proliferation in vivo* / J.R. Grierson, A.F. Shields // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2000. – V. 27, №2. – P. 143-156.
33. *High radiochemical yield synthesis of 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine using (5'-O-dimethoxytrityl-2'-deoxy-3'-O-nosyl-β-D-threo pentofuranosyl)thymine and its 3-N-BOC-protected analogue as a labeling precursor* / M. Yun [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2003. – V. 30, №2. –P. 151-157.
34. *Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging* // H.J. Wester [et al.] / *Journal of Nuclear Medicine*. – 1999. – V.40, №1. – P. 205-212.
35. *O-(2-[18F]Fluoroethyl)-l-tyrosine and l-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study* / W.A. Weber [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine*. – 2000. – V. 27, №5. – P. 542-549.
36. Hamacher, K. *Efficient routine production of the 18F-labelled amino acid O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine* / K. Hamacher, H.H. Coenen // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2002. – V.57, №6. – P.853-856.
37. *No carrier added synthesis of O-(2'-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine via a novel type of chiral enantiomerically pure precursor, Ni<sup>II</sup> complex of a (S)-tyrosine Schiff base* / R.N. Krasikova [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2008. – V. 16, №9. – P. 4994-5003.
38. *Comparison of 18F-FET and 18F-FDG PET in brain tumors* / D. Pauleit [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2009. –V. 36, №7. – P. 779-787.
39. *[11C]Choline as a PET biomarker for assessment of prostate cancer tumor models* / Qi-H. Zheng [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2004. – V. 12, №11. – P. 2887-2893.
40. Hara, T. *Development of (18F)-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer*

imaging / T. Hara, N. Kosaka, H. Kishi // Journal of Nuclear Medicine. – 2002. – V. 43, №2. – P. 187-199.

41. Synthesis and Evaluation of  $^{18}\text{F}$ -labeled Choline as an Oncologic Tracer for Positron Emission Tomography: Initial Findings in Prostate Cancer / T.R. DeGrado [et al.] // Cancer Research. – 2001. – V. 61, №1. – P. 110-117.

42. Krohn, K.A. Molecular Imaging of Hypoxia / K.A. Krohn, J.M. Link, R.P. Mason // Journal of Nuclear Medicine. – 2008. – V.49 (Supplement 2). – P. 129S-148S.

43. Characterization of Radiolabeled Fluoromisonidazole as a Probe for Hypoxic Cells / J.S. Rasey [et al.] // Radiation Research. – 1987. – V. 111, №2. – P. 292-304.

44. Hypoxia-Specific Tumor Imaging with  $^{18}\text{F}$ -Fluoroazomycin Arabinoside / M. Piert [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2005. – V. 46, №1. – P. 106-113.

45. Quantitative studies of bone with the use of  $^{18}\text{F}$ -fluoride and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  methylene diphosphonate / G.M. Blake [et al.] // Seminars in Nuclear Medicine. – 2001. – V.31. – P. 28-49.

**S.D. Brinkevich, O.G. Sukonko, G.V. Chizh, Yu. F. Poloiko**

#### **POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY. PART 2: SYNTHESIS AND MEDICAL APPLICATIONS OF $^{18}\text{F}$ -LABELED RADIOPHARMACEUTICALS**

The present article continues the series of review articles on positron-emission tomography (PET). It is devoted to the synthesis of main  $^{18}\text{F}$ -labeled radiopharmaceuticals and biochemical basis of their application for cancer visualization.

**Key words:** positron emission tomography, radiopharmaceutical, 6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-DOPA,  $^{18}\text{F}$ FDG,  $^{18}\text{F}$ FLT,  $^{18}\text{F}$ FET,  $^{18}\text{F}$ fluorocholine,  $^{18}\text{F}$ FAZA.

*Поступила 04.03.2014*

## ИММУНОГЛОБУЛИН ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ КАК ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА: ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной  
медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Заместительная терапия первичных иммунодефицитов с помощью препаратов иммуноглобулина для подкожного введения (ПКИГ) в настоящее время находит все большее применение. Использование ПКИГ значительно расширяет терапевтические возможности и положительно влияет на качество жизни пациента. В некоторых случаях (затрудненный венозный доступ, плохая переносимость препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения) использование препарата иммуноглобулина для подкожного введения является методом выбора. Представленная ниже история болезни пациентки Е. наглядно демонстрирует возможности подкожного введения в достижении положительного результата при лечении первичного иммунодефицита.

**Ключевые слова:** первичные иммунодефициты, препараты человеческого иммуноглобулина, иммуноглобулин для подкожного введения.

Первичные иммунодефициты (ПИД) – группа заболеваний, в основе которых лежат врожденные, генетически детерминированные, нарушения функций иммунной системы. В данный момент описано более 200 различных синдромов первичного иммунодефицита. Более 50% в структуре ПИД приходится на ПИД с нарушением антителообразования [1]. Сроки манифестации ПИД могут быть различны, однако наиболее часто клиническая манифестация заболевания приходится на ранний детский возраст и проявляется тяжелыми рецидивирующими заболеваниями респираторного и желудочно-кишечного тракта, частыми затяжными инфекциями ЛОР-органов, вызванными различными бактериальными агентами, в том числе оппортунистической флорой. Тяжелые патологические состояния у пациентов с ПИД могут вызывать:

- вирусы: цитомегаловирус (пневмония, гепатит), вирус парагриппа-3, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус (пневмония), энтеровирус и ротавирус (диарея), вирус простого герпеса, герпесвирус 6 типа (кожные поражения, менингиты);

- грибковые патогены: дрожжеподобные грибки рода *Candida* (кандидозный стоматит, «пеленчатый» дерматит, поражение почек, желчевыводящих путей, дерматит), плесневые грибки типа *Aspergillus* (пневмония);
- простейшие: протозойные инфекции (диарея, пневмония);
- бактерии: *Staphylococcus aureus*, *streptococci*, *enterococci* (пиодермия, рецидивирующий фурункулез, импетиго), *Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumocystis jiroveci* (пневмония), *atypical mycobacteria*, *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* и *Listeria*, *Legionella*, *Moraxella species*.

Характерна устойчивость к традиционной антибактериальной терапии, необходимость использования повторных курсов антибиотикотерапии, применение антибактериальных препаратов из группы резерва для достижения результата в подавлении инфекционного процесса. Отмечается также увеличение частоты возникновения аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Распространенность ПИД, по данным Европейского Общества по Первичным

Иммунодефицитам (ESID), составляет 1 случай на 25 000 - 100 000 населения. В Республике Беларусь число таких пациентов может достигать 2000 человек, однако на данный момент зарегистрировано всего около 200 больных с врожденными дефектами иммунитета. К сожалению, большинство синдромов ПИД на сегодняшний день не диагностируется, и пациенты умирают от инфекционно-септических, онкологических, неврологических, аутоиммунных и других осложнений данной патологии [2].

Ранняя диагностика и своевременное назначение лечения позволяет значительно увеличить выживаемость пациентов с ПИД, предотвратить хронизацию тяжелых инфекций, значительно снизить число онкологических и аутоиммунных осложнений данной патологии. На сегодняшний день единственным методом лечения синдромов первичного иммунодефицита является пожизненная заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человеческого. Препарат вводится внутривенно либо подкожно с помощью специальной помпы. Большое значение имеет также постоянная и своевременная санация очагов хронической инфекции с применением антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов.

Применение препаратов человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения (ВВИГ) позволяет достичь высоких концентраций IgG в сыворотке крови больного. Препарат вводится ежемесячно (с интервалом 3-4 недели) в месячной дозе 0,4 г/кг веса больного. Для достижения стойкого положительного эффекта необходимо придерживаться установленной схемы лечения, не допуская пропусков и перерывов в проведении инфузий. Современные ВВИГ, подвергшиеся сольвент-детергентному методу вирусной инактивации, обладают высоким уровнем безопасности в отношении инфекций и хорошим профилем переносимости. Так, данные 10-летнего наблюдательного исследования, проведенного в отношении препарата Октагам, свидетельствуют о низком уровне развития нежела-

тельных побочных явлений, которые отмечались лишь в 0,35% случаев и носили преимущественно легкий и умеренный характер (95% случаев). Как правило, отмечались головная боль, лихорадка и озноб [3].

Однако в некоторых случаях применение препаратов ВВИГ может быть ассоциировано с редкими, но достаточно тяжелыми системными осложнениями, такими, как анафилактический шок, острая почечная недостаточность, развитие гемолитической анемии, инфаркт миокарда, инсульт, венозная тромбоэмболия, асептический менингит [4]. Следовательно, проведение инфузий возможно только в условиях стационара либо дневного стационара, под наблюдением медицинского персонала. Существенным ограничением в использовании ВВИГ служит и затрудненный венозный доступ, который может быть серьезным препятствием к проведению систематической заместительной терапии, особенно в детском возрасте.

В настоящее время возможности терапии синдромов врожденного иммунодефицита значительно расширились благодаря использованию препаратов человеческого иммуноглобулина для подкожного введения (ПКИГ). В отличие от ВВИГ, препараты человеческого иммуноглобулина для подкожного введения практически не вызывают тяжелых системных нежелательных явлений, а регистрируемые осложнения, как правило, носят местный характер и связаны, в основном, с болью, зудом или гиперемией в месте инъекции. Низкое содержание IgA (не более 85 мкг/мл) позволяет предотвратить развитие тяжелых анафилактических реакций. Более высокая концентрация иммуноглобулина в препаратах ПКИГ (16,5%) по сравнению с препаратами ВВИГ (5-10%) позволяет уменьшить время проведения инфузии и сократить объем вводимой жидкости [4]. Инфузии производятся при помощи специальной помпы, которая обеспечивает введение заданного объема препарата с постоянной скоростью. Отсутствие тяжелых осложнений, отсутствие необходимости венозного доступа, легкость в использовании позволя-

ют больным или их родителям после короткого обучения проводить инфузии в домашних условиях самостоятельно, не прибегая к помощи медицинского персонала [6]. Это значительно улучшает качество жизни больных, позволяет вести обычный образ жизни без отрыва от посещений школы (работы) для ежемесячного проведения внутривенной инфузии в условиях ЛПУ. Следует отметить и отсутствие риска инфицирования, который неизбежен при частых повторных посещениях ЛПУ, что весьма актуально для больных с врожденными дефектами иммунитета.

Нельзя не отметить и другие преимущества подкожного введения. Так, использование ПККИГ позволяет достичь постоянной концентрации IgG в сыворотке крови пациента, без спадов и подъемов, характерных для внутривенного пути введения. Пиковые значения концентрации IgG после введения связывают с возрастанием риска развития различных нежелательных явлений, а в периоды спадов, которые, как правило, наблюдаются в течение недели до следующей плановой инфузии ВВИГ, описаны усталость и недомогание («эффект впадины») [7].

Ряд исследователей указывает также на возможность использования более низких доз иммуноглобулина для поддержания требуемого уровня IgG в крови больного при применении ПККИГ. Так, суммарная месячная доза ПККИГ была ниже на 28,3%, чем при использовании ВВИГ [8]. Данный факт свидетельствует о высокой терапевтической эффективности ПККИГ в лечении синдромов первичного иммунодефицита.

В Республике Беларусь зарегистрирован и разрешен к применению препарат иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения – ГАММАНОРМ, производства «Octapharma AB» (Швеция). Это готовый к употреблению раствор, который содержит широкий спектр антител против различных инфекционных агентов. В 1 мл ГАММАНОРМА содержится 165 мг нормального человеческого иммуноглобулина, содержание иммуноглобулина G составляет более 95% от общего содержания белка, содержание IgA не превышает

85 мкг/мл. Распределение подклассов IgG близко к таковым в плазме здорового человека: IgG1 – 59%, IgG2 – 36%, IgG3 – 4,9%, IgG4 – 0,5%, IgA – до 82,5 мкг/мл.

### Случай из практики

Пациентка Е., родилась в декабре 2006 от второй беременности, вторых срочных родов. Вес при рождении 2800 г, рост 50 см. Течение беременности осложненное угрозой прерывания в раннем сроке. Впервые была госпитализирована в стационар в возрасте 2,5 месяцев по поводу острой респираторной инфекции (ОРИ), обструктивного бронхита. При дальнейшем обследовании выявлены врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки), легочная гипертензия. В 4 месяца перенесла двустороннюю очаговую бронхопневмонию с обструктивным синдромом. В течение первого года жизни отмечались частые респираторные заболевания (практически ежемесячно), несколько случаев гастроэнтеритов неустановленной этиологии. К концу первого года жизни девочка перенесла еще одну пневмонию, в течение второго года жизни – 4 пневмонии. За 8 месяцев 2008 года ребенок перенес еще 2 пневмонии, протекавшие с обструктивным синдромом. В августе 2009 года с подозрением на первичный иммунодефицит ребенок направлен на обследование в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. При поступлении выявлены следующие уровни иммуноглобулинов в крови: IgG – 0,32 г/л (7,0-16,0), IgA – менее 0,225 г/л (0,7-4,0), IgM – 3,03 г/л (0,4-2,3). На основании данных анамнеза, анализа клинических проявлений, лабораторных данных, результатов иммунологического исследования крови, результатов молекулярно-генетического обследования был выставлен диагноз: Первичный иммунодефицит, гипериммуноглобулин М синдром.

Данное заболевание связано с недостаточностью экспрессии белка CD40L в Т-лимфоцитах, что приводит к невозможности переключения синтеза классов им-

муноглобулинов в В-лимфоцитах с IgM на все остальные классы. Этот белок имеет ключевое значение в дифференцировке В-клеток памяти и формировании вторичного иммунного ответа на Т-зависимые антигены, что приводит к увеличению восприимчивости больных к инфекциям. Единственный метод лечения – регулярная заместительная терапия препаратами человеческого иммуноглобулина.

Сопутствующий диагноз: хронический двухсторонний облитерирующий бронхиолит, тяжелое течение, тотальный вариант, ДН 0-1. ВПС, множественные дефекты межпредсердной перегородки, НК 0. Дисбиоз кишечника, легкой степени, компенсированный. Девочка наблюдается также пульмонологом и кардиохирургом.

С сентября 2009 года ребенок получал препараты человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения. К сожалению, из-за проблем с венозным доступом у данного ребенка проведение регулярной заместительной терапии было в значительной степени затруднено, несколько раз возникала необходимость использования центрального венозного катетера. Несмотря на сложности с проведением заместительной терапии и удлинение интервалов между введениями, было отмечено некоторое улучшение со стороны органов респираторной системы, однако сохранялось персистирующее течение бронхиолита с частыми обострениями (1 раз в 2-3 месяца), с подъемом температуры до фебрильных цифр и появлением одышки, требующее назначения антибактериальных препаратов. Уровень IgG в сыворотке крови при проведении заместительной терапии препаратами ВВИГ колебался от 2,6 г/л до 3,5 г/л.

С ноября 2012 года ребенок получает препарат иммуноглобулина человеческого для подкожного введения «ГАММАНОРМ» в месячной дозе 6 г (из расчета 0,4 г/кг в месяц). Инфузии осуществляются при помощи специальной помпы в несколько участков тела, объем вводимого препарата не превышает 10 мл на один участок. Скорость введения составляет 10 мл/час.

С момента начала терапии отмечено снижение количества инфекционных эпизодов и случаев обострений хронического бронхиолита, требующих назначения антибактериальных препаратов, до 2-3 раз в год. Уровень IgG в сыворотке крови составил 2,6 г/л на момент начала проведения подкожных инфузий, и в дальнейшем на протяжении всего периода наблюдения колебался от 4,03 до 8,93 г/л.

За все время применения (с ноября 2012 по март 2013 г) не было отмечено каких-либо нежелательных побочных явлений. Ребенок переносит лечение хорошо, отмечая лишь незначительную болезненность в месте инъекции.

Таким образом, использование препарата иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения (ГАММАНОРМ) для заместительной терапии у ребенка с первичным иммунодефицитом и тяжелой сопутствующей патологией (хронический двусторонний облитерирующий бронхиолит, ВПС) позволило добиться значительных результатов в лечении основного заболевания. Так, была отмечена высокая эффективность, выразившаяся в значительном снижении числа острых респираторных инфекций и обострений хронического процесса, увеличилась концентрация сывороточного иммуноглобулина. Легкость и простота использования позволили добиться высокого уровня комплаентности, обеспечить непрерывность лечебного процесса, что не могло не отразиться на результатах терапии. Высокий профиль безопасности и отличная переносимость также являются преимуществами подкожного введения иммуноглобулина.

#### **Библиографический список**

1. McCusker, C. Primary immunodeficiency / C. McCusker, R. Warrington // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 7 (Suppl 1). – P. 11.
2. Belevtsev, M. Epidemiological and genetic features of PID in children in Belarus / M. Belevtsev, A. Salivontchik, O. Aleinikova // 100th J Project Meeting, Antalya, Turkey, 12-14 March 2014; <http://jproject100antalya.com>

3. Debes, A. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin octagam®: a 10-year prospective observational study / A. Debes // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2007. – Vol. 16(9). – P. 1038-1047.
4. Углова, Т.А. Подкожное введение иммуноглобулина как альтернатива внутривенному у пациентов с первичными иммунодефицитами / Т.А. Углова // *Медицинские новости.* – 2011. – Т. 5. – С. 39- 40.
5. Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook / S. Misbah [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2009. – Vol. 158 (Suppl 1). – P. 51-59.
6. New Frontiers in Subcutaneous Immunoglobulin Treatment. / S. Jolles [et al.] // *Biol Ther.* – 2011. – Vol. 1. – P. 3. Published online Dec 14, 2011. doi: 10.1007/s13554-011-0009-3.
7. Kobrynski, L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases / L. Kobrynski // *Biologics.* – 2012. – Vol. 6. – P. 277-287.
8. Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG Levels / S Thepot [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 30(4). – P. 602-606.

**A.P. Salivonchik, E.S. Tikhonova, S.V. Zybleva**

**IMMUNOGLOBULIN FOR SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION  
AS THE DRUG OF CHOICE IN THE TREATMENT OF  
PRIMARY IMMUNODEFICIENCY: A CASE HISTORY**

Replacement therapy of primary immunodeficiencies using immunoglobulin for subcutaneous injection (SCIG) currently is increasingly being used. Using SCIG greatly expands the therapeutic possibilities and positively affects the quality of life of the patient. In some cases (obstructed venous access, poor tolerance of immunoglobulin preparations for intravenous) drug use immunoglobulin for subcutaneous injection is the method of choice. Presented below medical history of the patient E. demonstrates possibilities subcutaneous administration in achieving a positive outcome in the treatment of primary immunodeficiency.

**Key words:** *primary immunodeficiencies, preparations of human immunoglobulin, immunoglobulin for subcutaneous administration.*

*Поступила 04.03.2014*

---

УКАЗ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

16 декабря 2013 г. № 560

**О некоторых вопросах Высшей аттестационной комиссии и внесении изменений и дополнений в отдельные указы Президента Республики Беларусь**

(Извлечение)

В целях регулирования отношений в сфере подготовки и аттестации научных работников высшей квалификации п о с т а н о в л я ю:

1. Утвердить прилагаемое Положение о Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь.

2. Установить численность:

Президиума Высшей аттестационной комиссии – 15 человек;

коллегии Высшей аттестационной комиссии – 11 человек.

3. Утвердить коллегию Высшей аттестационной комиссии в составе А.А.Афанасьева (председатель), А.Н.Данилова, О.В.Дубаневич, А.И.Жука, Н.Г.Кордияко, А.М.Крота, С.А.Кульбицкой, О.В.Русиновой, М.В.Тумиловича, А.Г.Шумилина, С.А.Чижика.

4. Финансовое и материально-техническое обеспечение деятельности Высшей аттестационной комиссии, а также социально-бытовое и медицинское обеспечение ее работников осуществляется Управлением делами Президента Республики Беларусь.

5. Внести изменения и дополнения в следующие указы Президента Республики Беларусь:

5.1. в Положении о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденном Указом Президента Республики Беларусь от 17 ноября 2004 г. № 560 (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2004 г., № 180, 1/6013; 2011 г., № 137, 1/13123; 2012 г., № 8, 1/13223):

в первом предложении части второй пункта 26:

слова «, экспертным советом» исключить;

дополнить предложение словами «по представлению комиссии, создаваемой и действующей в порядке, определяемом ВАК»;

в части первой пункта 58:

в абзаце первом слова «работать не менее одного года в этой организации» заменить словами «непрерывно работать не менее одного года в этой научной организации или одного учебного года (двух семестров подряд) в этом учреждении высшего и дополнительного образования, а в случае совместительства – двух семестров подряд либо двух семестров, разделенных не более чем одним семестром»;

абзац второй после слов «юридического лица» дополнить словами «и его заместителя»;

подстрочное примечание к абзацу второму после слова «комитета» дополнить словами «, Государственного комитета судебных экспертиз»;  
в части второй пункта 76:

абзац третий дополнить словами «и вопросов о присвоении ученых званий»;

абзац четвертый после слова «комиссий,» дополнить словами «членов комиссии, указанной в части второй пункта 26 настоящего Положения,»;

в абзаце пятом слова «паспортов специальностей, по которым» заменить словами «перечня специальностей, по которым»;

5.2. включить в состав Президиума Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 10 июля 2006 г. № 436 (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2006 г., № 109, 1/7729; 2007 г., № 287, 1/9152; 2012 г., № 23, 1/13308), Морову Антонину Петровну – доктора экономических наук, профессора, исключив из него А.Н.Тура;

5.3. Устав государственного учреждения образования «Институт национальной безопасности Республики Беларусь», утвержденный Указом Президента Республики Беларусь от 20 декабря 2010 г. № 665 (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2010 г., № 304, 1/12185; 2011 г., № 113, 1/12967), изложить в новой редакции (прилагается);

5.4. в Положении о подготовке научных работников высшей квалификации в Республике Беларусь, утвержденном Указом Президента Республики Беларусь от 1 декабря 2011 г. № 561 «О некоторых вопросах подготовки и аттестации научных работников высшей квалификации» (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2011 г., № 137, 1/13123; 2012 г., № 8, 1/13223):

пункт 4 после слов «Президенту Республики Беларусь» и «безопасности» дополнить соответственно словами «, Генеральному прокурору Республики Беларусь» и «, Государственному комитету судебных экспертиз»;

в пункте 30:

из абзаца второго части первой слова «, за исключением высшего образования I ступени» исключить;

часть вторую дополнить словами «, в том числе в рамках получения высшего образования II ступени, обучения в форме соискательства в целях сдачи кандидатских экзаменов и зачетов по общеобразовательным дисциплинам»;

дополнить пункт частью четвертой следующего содержания:

«Иностранные граждане зачисляются в аспирантуру (адъюнктуру) для обучения на платной основе без сдачи вступительного экзамена по специальной дисциплине. При этом склонность поступающего к научно-исследовательской работе, а также уровень владения языком обучения, достаточный для освоения образовательной программы аспирантуры (адъюнктуры), устанавливается по результатам собеседования.»;

из абзаца третьего части первой пункта 31 слова «ВАК и» исключить;

---

часть первую пункта 38 после слов «Следственного комитета» и «Следственным комитетом» дополнить соответственно словами «, Государственного комитета судебных экспертиз, органов прокуратуры» и «, Государственным комитетом судебных экспертиз, Генеральной прокуратурой»;

пункт 63 дополнить частью третьей следующего содержания:

«Если тема докторской диссертации относится к прикладным направлениям исследований, то принятое ученым советом (советом) учреждения послевузовского образования решение о ее утверждении направляется на согласование в межведомственный экспертный совет, создаваемый Национальной академией наук Беларуси и ГКНТ для проведения государственной научной экспертизы заданий государственных программ научных исследований и отдельных проектов фундаментальных и прикладных научных исследований (далее – межведомственный экспертный совет). Межведомственный экспертный совет в месячный срок принимает решение о согласовании темы диссертации и определяет государственный орган, иные организации, которые заинтересованы в практическом использовании ее результатов и должны оказывать организационную и материальную поддержку при проведении диссертационных исследований. Порядок организации работы межведомственного экспертного совета по согласованию тем докторских диссертаций определяется Советом Министров Республики Беларусь на основании предложений Национальной академии наук Беларуси и ГКНТ.»;

пункт 64 после слова «образования» дополнить словами «(в случае, предусмотренном в части третьей пункта 63 настоящего Положения, – после принятия решения межведомственным экспертным советом)».

6. Признать утратившими силу указы, их отдельные положения и распоряжения Президента Республики Беларусь согласно приложению.

7. Совету Министров Республики Беларусь и иным государственным организациям в трехмесячный срок принять необходимые меры по реализации настоящего Указа.

8. Настоящий Указ вступает в силу в следующем порядке:

8.1. подпункт 5.2 пункта 5 и пункт 7 – со дня официального опубликования настоящего Указа;

8.2. иные положения настоящего Указа – через три месяца после его официального опубликования.

**Президент  
Республики Беларусь**

**А.Лукашенко**

## Правила для авторов

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с одинарным межстрочным интервалом в 2-х экземплярах. Ширина поля слева – 3,0 см, сверху и снизу – 2,0 см, справа – 1,5 см, абзацный отступ – 1 см. Текстовый редактор – Microsoft Word 97 и выше. Шрифт – Times New Roman 12 пунктов.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, 5-7 страниц (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций – до 12 страниц.

4. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

5. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью, город, страна.

6. После заглавия (на языке текста публикуемого материала) приводится резюме. Текст резюме должен содержать краткую информацию (не менее 10 строк) о результатах публикуемой работы, отражать, что нового несет в себе работа в сравнении с другими известными по тематике публикациями. После резюме печатаются ключевые слова (не более 5).

7. Текст статьи печатается с обязательным выделением следующих разделов: введение, содержащее краткий обзор литературы по данной проблеме с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулированную и обоснованную цель работы; основная часть: материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы; библиографический список. В разделе «Материал и методы исследований» обязательно сообщать о соблюдении правил работ с использованием экспериментальных животных (для экспериментальных исследований), а также указать использованные методы статистической обработки данных.

8. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

9. Таблицы, графики и диаграммы должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте и располагаться после их первого упоминания. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия. Оформление таблиц, графиков и диаграмм должно соответствовать требованиям ВАК РФ. Каждая таблица должна иметь краткий заголовок, который состоит из слова «Таблица», ее порядкового номера и названия, отделенного от номера знаком тире. Заголовок следует помещать над таблицей слева, без абзацного отступа.

10. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные цветными или черно-белыми (с градациями серого цвета) рисунками высокого качества. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм – в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно TIFF, JPG, PSD с разрешением 300 dpi и выше. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски материала. Графики, выполненные в табличном редакторе Excel, должны быть внедрены в документ с возможностью их дальнейшего редактирования, не следует удалять из файла Excel страницы с исходными данными для графика. Графики должны быть выполнены на белом фоне. Пояснительные данные помещают под фотографией, графиком, рисунком, схемой, а со следующей строки – слово «Рисунок», номер и наименование иллюстрации, отделяя знаком тире номер от наименования. Точку в конце нумерации и наименований иллюстраций не ставят. Не допускается перенос слов в наименовании рисунка. Слово «Ри-

сунок», его номер и наименование иллюстрации печатают полужирным шрифтом, причем слово «Рисунок», его номер, а также пояснительные данные к нему – уменьшенным на 1-2 пункта размером шрифта.

11. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель работ (не более 15), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 ([http://www.vak.org.by/modules/Files/pub/1216279755\\_instr\\_oforml\\_2007-08-15.rar](http://www.vak.org.by/modules/Files/pub/1216279755_instr_oforml_2007-08-15.rar)) «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции не более 30, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте или в алфавитном порядке. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. Ссылки на авторефераты диссертаций не допускаются. На отдельной странице прилагается переведенный на английский язык библиографический указатель согласно схеме:

Автор/авторы (все, транслитерация), название статьи на английском и [название статьи на русском (транслитерация)], *название источника* (транслитерация), год, no. , pp.

Более подробно с примерами оформления русскоязычных источников можно ознакомиться на сайте журнала [http://mbp.rcrm.by/science\\_jur\\_rules.html](http://mbp.rcrm.by/science_jur_rules.html)

12. После «Библиографического списка» печатается название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное) с указанием города и страны, резюме (150-250 слов) и ключевые слова на английском языке (если статья англоязычная, резюме приводится на русском языке).

13. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и контактный телефон).

15. На отдельных страницах располагаются рефераты на русском и английском язы-

ках, содержащие основные разделы публикации: цель, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение (включая основную числовую информацию), заключение или выводы. Буквального соответствия русского и английского рефератов не требуется.

16. Обязательно предоставление материалов в электронном виде с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на носителе и название файла должны содержать фамилию автора (авторов) и название статьи.

17. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

18. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения. К статье прилагается экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати и письмо-ходатайство организации, в которой выполнялась работа.

19. В обязательном порядке прилагается подписанный автором (авторами) договор о передаче авторских прав. Бланк договора размещен на сайте журнала.

20. Поступившие в редакцию статьи направляются на рецензирование профильным специалистам. Основным критерием целесообразности публикации является новизна и информативность статьи. Если по рекомендации рецензента статья возвращается на доработку, то переработанная рукопись вновь рассматривается редакционной коллегией, при этом датой поступления считается день получения редакцией ее окончательного варианта.

21. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи без искажения основного содержания статьи.

**22. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.**

Плата за публикацию рукописей не взимается со всех авторов.

Плата за публикацию рукописей с аспирантов не взимается.

## Компания “TRADINTEK S.A.”, Швейцария, – официальный дистрибьютор компаний GE Medical Systems (GE Healthcare), Varian Medical Systems

Компания GE Medical Systems (GE Healthcare) занимает ведущие позиции на мировом рынке как производитель современного медицинского оборудования и технологий, осуществляет его обслуживание для обеспечения максимально длительного срока бесперебойной работы. На сегодняшний день номенклатура продукции включает: компьютерные томографы, рентген, магнитно-резонансное оборудование, изотопные гамма-камеры, приборы ультразвуковой и радиационной медицины, а также оборудование для маммографических исследований.

Компания непрерывно совершенствует средства диагностики и дистанционного обслуживания, используя новые технологии.



### Ангиографические аппараты

GE Healthcare воплотили в реальность новейшие достижения в области получения цифровых изображений сердца и сосудов. Достигнут столь высокий уровень качества, о котором ранее кардиологи могли только мечтать. Ангиографическая система **Innova IGS 630** со встроенным эксклюзивным полупроводниковым детектором Revolution TM, стабильно обеспечивающим высочайшее качество изображения, предназначена для всех видов диагностических и интервенционных процедур. Благодаря каче-

ству изображения на уровне современных требований, новой системе снижения дозы и простоте позиционирования полностью интегрированная система визуализации Innova IGS 630 удовлетворяет всем клиническим потребностям интервенционных и диагностических исследований сосудов.



### Магнитно-резонансные томографы

Интеграция передовых возможностей открытых МР-систем, техническое превосходство, удобство конструкций, удовлетворение потребностей всех пациентов, включая пациентов крупного телосложения и пациентов, страдающих клаустрофобией. В МР-системах нового поколения используется новейшая передающая радиочастотная система с максимальной пропускной способностью, а также эксклюзивная технология GE для оптоволоконной передачи РЧ-сигналов OrTix, которая существенно повышает отношение сигнал/

шум за счет снижения уровня электрических шумов и роста уровня обнаружения сигналов.

С учетом превосходного динамического диапазона РЧ-подсистемы, беспрецедентной производительности градиентной системы, а также уникальных программных приложений МР-томографы **Discovery MR750w 3,0T** и **Optima MR450w 1,5T** представляют собой идеальную платформу для современных клинических исследований, равно как и для научной деятельности.



**Специализированные МР-системы** намного экономичнее традиционных МР сканеров. Использование специализированных МР-систем позволяет обеспечить повышенную степень комфорта для пациентов, благодаря конструктивным особенностям пациенты не испытывают дискомфорта от закрытого пространства и шума от работы градиентов, т.к. в центре магнита находится только исследуемая область тела. Уникальность специализированных МР-систем заключается в высокой производительности аппаратов экспертного класса для визуализации суставов.



## Рентгеновские компьютерные томографы

Компания GE Healthcare является бесспорным лидером на рынке компьютерных томографов и предлагает наиболее полную гамму оборудования – от 4-х срезовых до 64-х срезовых томографов.

Принципиальным отличием систем нового поколения является принцип получения т. н. спектральных изображений с одновременным использованием 101 уровня энергии рентгеновского излучения, что обе-

спечивает широкий спектр контрастной детализации. Эти системы снабжены единственным в отрасли детектором Gemstone™ с возможностью сверхбыстрой регистрации изображений с высочайшим уровнем пространственного разрешения 230 микрон по всей длине сканирования. Новый генератор обеспечивает ультравысокую скорость переключения напряжения на трубки между двумя уровнями kVp всего за 0,4 миллисекунды.

Компьютерный томограф **DISCOVERY CT750 HD** – это новейшая разработка компании GE, сочетающая в себе компактность конструкции и самые современные технологии.

КТ-сканер Discovery CT750 HD с двухэнергетическим режимом сканирования, создан для проведения компьютерной томографии головы, всего тела, кардиологических и сосудистых исследований и является новаторской технологией для диагностики заболеваний, травм либо аномалий, а также для постановки диагноза и назначения лечения.



**Optima CT660** – это аппарат нового поколения 64-срезовых компьютерных томографов компании GE, который совмещает в себе все новейшие технологии, хорошо зарекомендовавшие себя в моделях серий Discovery и LightSpeed, сочетает в себе проверенную технологию объемного КТ сканера и экспертных возможностей для неинвазивного и малоинвазивного диагностического обследования. В том числе данный компьютерный томограф оснащен инновационными возможностями, выходящими за рамки обычных мультисрезовых спиральных сканеров.

## УЗИ молочных желез на U-Systems Somo•V

Somo•V – автоматизированная ультразвуковая система для обследования груди (Automated Breast Ultrasound, сокр. ABUS). Это первая и единственная на сегодняшний день ультразвуковая система, которая была одобрена в США для проведения скрининговых исследований для выявления рака молочной железы. Somo•V выступает в качестве дополнения к маммографии, и используется для обследования женщин без симптомов заболевания, не подвергавшихся хирургическим вмешательствам, у которых имеется повышенная плотность ткани молочных желез (50 и более процентов).



Ультразвуковая 3D визуализация даст нам возможность объединить данные маммографии с результатами УЗИ для более успешного выявления злокачественных опухолей, – говорит Рейчел Брем, доктор медицины, руководитель клинического исследования SOMO-INSIGHT, задача которого – проверить, улучшает ли сочетание цифровой полноформатной маммографии и УЗИ с помощью Somo•V выявление рака у женщин с повышенной плотностью ткани молочных желез. Маммография – это эффективный инструмент обнаружения рака молочной железы, но она хороша не для всех. Недавние исследования показали, что дополнив ее Somo•V ABUS, мы сможем выявить на 30% больше опухолей у женщин с нормальной маммограммой и нормальными результатами физического обследования, имеющих повышенную плотность ткани молочных желез. Поскольку к последним относятся 40% женщин, речь идет о важном достижении в борьбе с раком молочной железы.

## Маммографические системы



Вне зависимости от того, какой тип маммографии – аналоговый или цифровой – используется в отделении, оборудование GE Healthcare всегда обеспечит высокое качество изображений и надежность работы. Пользователю достаточно лишь выбрать те характеристики, которые лучше всего подходят для его потребностей.

Маммограф Senographe Essential расширяет стандарты цифровой визуализации молочной железы с большим полем зрения. Благодаря его улучшенной эргономике рентгенлаборант может сосредоточить свое внимание на пациентках, а прекрасное качество изображений обеспечит врачей непревзойденными по достоверности диагностическими данными. При подключении к маммографу стереотаксического устройства SENOGRAPHE ESSENTIAL INTERVENTIONAL STEREOTAXY OPTION производства компании GE аппарат позволяет выполнять тонкоигольную аспирационную биопсию, колонковую биопсию, вакуумную биопсию или размещение проволочного крючка в вертикальном или горизонтальном положении пациентки.



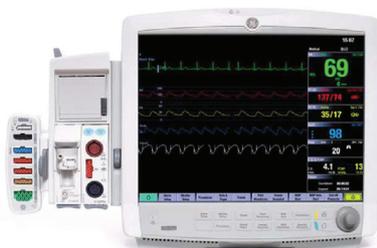
## Наркозно-дыхательные аппараты

Наркозно-дыхательное оборудование GE Healthcare разработано с использованием большого опыта фирмы Datex-Ohmeda в области создания систем вентиляции и мониторинга для наркоза. Основой разработок послужили пожелания и конкретные усовершенствования, предложенные ведущими анестезиологами всего мира.



## Реанимационное оборудование и инкубаторы для новорожденных

Оборудование для неонатологии General Electric обеспечивает оптимальные условия для реанимации, выхаживания и ухода за новорожденными.



## Мониторы пациента

Модульные мониторы Datex-Ohmeda семейства S/5 - современные системы мониторинга пациента с модульной архитектурой используют моно- или многопараметрические модули с независимым микропроцессором.

Семейство прикроватных многофункциональных мониторов DASH предназначено для использования в палатах интенсивной терапии, операционных, лечебно-профилактических учреждениях различного профиля. Благодаря наличию транспортной ручки и встроенных аккумуляторных батарей возможно использование этих мониторов при транспортировках.



Мониторы пациента **B30** и **CARESCAPE B650** – это многопараметрические мониторы состояния пациента (применимы для взрослых, детей и новорожденных), предназначенные для использования в различных областях и при транспортировке в пределах лечебного учреждения.



### Ультразвуковое оборудование

General Electric Ultrasound производит самое современное ультразвуковое медицинское оборудование. Широкий спектр ультразвуковых сканеров от портативных аппаратов до стационарных экспертных систем, предназначенных для получения изображений в таких областях медицины, как кардиология, акушерство и гинекология, урология, исследования сосудов и внутренних органов.



**Ультразвуковое медицинское оборудование** General Electric Ultrasound имеет широкие возможности для дальнейшей модернизации и полной сервисной поддержки.

LOGIQ E9 - новейший универсальный ультразвуковой сканер экспертного класса с новой технологией формирования изображений и возможностью объединения в реальном времени текущих изображений с ранее полученными снимками томографического или ультразвукового исследования.



Фирма **VARIAN MEDICAL SYSTEMS**, также представляемая компанией “**TRADINTEK S.A.**”, занимает лидирующую позицию в производстве линейных ускорителей электронов, рентгеновских симуляторов, брахитерапевтических аппаратов, систем визуализации и верификации, систем трехмерного и инверсного планирования облучения пациентов, а также устанавливает полный комплекс сетевого оборудования и программного обеспечения для оснащения онкологических центров.

Оборудование фирмы **VARIAN** признано самым надежным в мире. Высоквалифицированные инженеры обеспечивают сервисное и гарантийное обслуживание всех поставляемых аппаратов.

### **АО TRADINTEK S.A., Швейцария**

Представительство в Республике Беларусь  
220004 Минск, Ул. Немига, д. 40, комн. 901

Тел./факс + 375 17 200 69 24

e-mail [tradmin@open.by](mailto:tradmin@open.by)

Глава Представительства Карпович Илья Адамович

*Разрешение МИД РБ № 4200 от 14.08.2008г до 22.09.2013г.*



**ОКТАГАМ®**

**Иммуноглобулин  
человека  
для внутривенного  
введения**

**Опыт успешного применения более, чем в 60  
странах мира - более 10 лет.**

**Высокая эффективность**

- Физиологическое распределение подклассов IgG в препарате
- Максимальное сохранение нативных свойств молекулы IgG
- Низкое содержание полимеров и агрегатов

**Отличная переносимость**

- Высокая степень очистки: низкий уровень IgA (<0,05% от всего содержания протеинов)

**Непревзойденная безопасность**

- Высокоточное тестирование на вирусы на уровне ДНК (ПЦР-диагностика)
- Двойная вирусная инаktivация в процессе производства

**С момента выхода препарата на рынок не было зафиксировано ни одного случая передачи вирусов.**

Представительство "Octapharma AG" (Швейцарская Конфедерация)  
в Республике Беларусь  
тел.: +375 44 733 16 93  
e-mail: octapharma.by@gmail.com  
www.octapharma.com

**octapharma**

За безопасное и оптимальное использование плазмы и протеинов

Регистрационное удостоверение МЗ РБ № 1601/96/01/03/06/11 ОТ 04.10.2011, действительно до 04.10.2016.  
Производитель: Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес, м.б.Х, Австрия



гамманорм®

Иммуноглобулин  
человека для  
подкожного введения

## Подкожное введение препарата ГАММАНОРМ® в домашних условиях – лучшее решение для Ваших пациентов

- Высокое содержание IgG
- Обширный клинический опыт
- Отличная переносимость
- Высокая эффективность в лечении синдромов первичного иммунодефицита у взрослых и детей

Представительство АО "Octapharma AG"  
(Швейцарская Конфедерация)  
в Республике Беларусь  
Тел. +375 17 237 94 92  
Тел. +375 44 733 16 93  
E-mail: octapharma.by@gmail.com  
www.octapharma.com

**octapharma**

За безопасное и оптимальное использование плазмы и протеинов

Регистрационное удостоверение МЗ РБ № 9645/11/13 от 04.04 2011, действительно до 04.04.2016  
Производитель: Октафарма АБ, Швеция

# ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫМ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ

## Внутривенная анестезия

# Рокуроний Каби

Мышечный релаксант  
для внутривенного введения



- Быстрое наступление мышечной релаксации
- Минимизация выброса гистамина и его влияния на гемодинамику
- Превосходный партнер для комбинации с Пропофолом

Дозировка: 50 мг/5 мл  
(Раствор для инъекций /инфузий)



**FRESENIUS  
KABI**

caring for life

## Фармакотерапевтическая группа лекарственного препарата: миорелаксант недеполяризующий периферического действия.

### Фармакологические свойства.

**Фармакодинамика.** Рокуроний Каби – недеполяризующий миорелаксант, с короткой (ближе к средней) продолжительности действия, обладающий всеми фармакологическими эффектами (курареподобными), свойственными этому классу лекарственных веществ. Он конкурентно блокирует никотиновые холинорецепторы двигательных окончаний. Антагонистами этого эффекта являются ингибиторы холинэстеразы. ED<sub>90</sub> (доза, необходимая для подавления на 90% рефлекторного движения большого пальца кисти в ответ на стимуляцию локтевого нерва) при сбалансированном наркозе составляет примерно 0,3 мг/кг массы тела. В течение 60 с после внутривенного введения рокурония бромида в дозе 0,6 мг/кг массы тела (2 x ED<sub>90</sub> при сбалансированном наркозе) адекватные условия для интубации создаются практически у всех пациентов. В течение 2 минут развивается общая миоплегия, которая позволяет выполнять любые вмешательства. Длительность клинического действия препарата (до спонтанного восстановления степени мышечных сокращений до 25% от контрольного уровня) после введения этой дозы составляет 30–40 минут. Общая длительность действия (время до восстановления степени мышечных сокращений до 90% от контрольного уровня) – 50 минут. Среднее время спонтанного восстановления степени мышечных сокращений с 25% до 75% от контрольного уровня (индекс восстановления) после введения рокурония бромида в виде болюса 0,6 мг/кг массы тела составляет 14 минут. При введении рокурония бромида в меньших дозах 0,3–0,45 мг/кг (1–1,5 (ED<sub>90</sub>)) действие начинается медленнее и его длительность уменьшается (13–26 минут). После введения рокурония бромида в дозе 0,45 мг/кг массы тела адекватные условия для интубации создаются в течение 90 с. При быстрой индукции анестезии пропофолом или фентанилом/тиопенталом натрия адекватные условия для интубации после введения рокурония бромида в дозе 1,0 мг/кг создаются в течение 60 с у 93% и 96% пациентов, соответственно. В 70% случаев они являются наилучшими. Длительность клинического действия этой дозы достигает 1 ч. К указанному сроку нейромышечная блокада может быть безопасно устранена. После введения рокурония бромида в дозе 0,6 мг/кг адекватные условия для интубации создаются в течение 60 с у 81% и 75% пациентов, которым для индукции анестезии применяют пропофол или фентанил/тиопентал натрия, соответственно. При ведении больных в отделениях интенсивной терапии рокуроний бромид назначают в дозе 0,6 мг/кг, а затем в виде поддерживающей непрерывной инфузии со скоростью 0,2–0,5 мг/кг/ч в течение первого часа, когда степень мышечных сокращений восстанавливается до 10% от контрольного уровня или появляется 1–2 ответа при мониторинге в режиме четырехразрядной стимуляции. У новорожденных и детей средняя скорость начала действия дозы 0,6 мг/кг выше, чем у взрослых. Длительность действия препарата у детей меньше, чем у взрослых. Длительность действия поддерживающих доз рокурония бромида 0,15 мг/кг может несколько увеличиться в условиях наркоза энфлураном и изофлураном у пожилых людей и пациентов с заболеваниями печени или почек (примерно 20 минут) по сравнению с таковой у пациентов без нарушения функции печени и почек во время внутривенного наркоза (примерно 13 минут).

**Фармакокинетика.** Связывается с белками плазмы на 30%. Проникает через плацентарный барьер. После однократного введения рокурония бромида в виде болюса, зависимость его концентрации в плазме от времени была экспоненциальной и состояла из трех фаз. У здоровых взрослых людей средний период полувыведения (95% ДИ) составляет 73 (66–80) минуты, кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет 203 (193–214) мл/кг, а клиренс из плазмы – 3,7 (3,5–3,9) мл/кг/мин.

### Показания для применения

Применяется у взрослых и детей старше 3-х месяцев: во время общей анестезии, для облегчения интубации трахеи при стандартной и быстрой последовательной индукции анестезии; для миорелаксации во время хирургических вмешательств; в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) для краткосрочной мышечной релаксации (например, для облегчения интубации).

### Противопоказания для применения.

Анафилактические реакции на рокуроний или бром в анамнезе; детский возраст до 3-х месяцев.

Регистрационное удостоверение №10184/13. Дата государственной регистрации 02.12.2013. Действительно до 02.12.2018. Производитель Fresenius Kabi Austria GmbH, Австрия.



**FRESENIUS  
KABI**

caring for life

Представительство "FRESENIUS SE & CO. KGaA"  
220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110, а/я 117  
Тел./факс: (+375 17) 208-95-61  
e-mail: Andrej@kabi.by  
www.fresenius.by